

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

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 patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Skysona 2-30 × 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Skysona (elivaldogene autotemcel) to zmodyfikowana genetycznie autologiczna populacja wzbogacona komórkami CD34⁺ zawierająca krwiotwórcze komórki macierzyste (HSC) transdukowane *ex vivo* wektorem lentiwirusowym (LVV) kodującym komplementarny kwas deoksyrybonukleinowy (cDNA) genu *ABCD1* odpowiedzialnego za ludzkie białko adrenoleukodystrofii (ALDP).

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każdy worek infuzyjny produktu leczniczego Skysona właściwy dla danego pacjenta zawiera elivaldogene autotemcel o zależnym od serii stężeniu zmodyfikowanej genetycznie autologicznej populacji wzbogaconej komórkami CD34⁺. Gotowy produkt jest opakowany w jeden lub większą liczbę worków infuzyjnych zawierających dyspersję 2-30 × 10⁶ komórek/ml populacji wzbogaconej komórkami CD34⁺ zawieszonych w roztworze krioprezewowanym. Każdy worek infuzyjny zawiera około 20 ml dyspersji do infuzji.

Informacje ilościowe dotyczące produktu leczniczego w zakresie mocy, komórek CD34⁺ i dawki dla danego pacjenta znajdują się w arkuszu informacyjnym dotyczącym serii. Arkusz informacyjny dotyczący serii znajduje się wewnątrz pokrywki pojemnika kriogenicznego stosowanego do transportu produktu Skysona.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda dawka zawiera 391-1564 mg sodu (zawartego w Cryostor CS5).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji.

Dyspersja bezbarwna do białej lub czerwonej, w tym w odcieniach bieli i różu, jasnożółtej lub pomarańczowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Skysona jest wskazane do leczenia wczesnej adrenoleukodystrofii mózgowej u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z mutacjami genu *ABCD1*, dla których nie jest dostępny dawca krwiotwórczych komórek macierzystych (haematopoietic stem cell, HSC) będący rodzeństwem pacjenta i dobrany pod kątem antygenu leukocytów ludzkich (human leukocyte antigen, HLA) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Skysona należy podawać w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza/lekarzy z doświadczeniem w przeszczepach HSC oraz w leczeniu pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi.

Dawkowanie

Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę podawaną w postaci infuzji, zawierającą dyspersję komórek CD34⁺ w jednym lub większej liczbie worków infuzyjnych.

Zalecana minimalna dawka produktu leczniczego Skysona wynosi 5×10^6 komórek CD34⁺/kg. W badaniach klinicznych podawana dawka nie przekraczała $38,2 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg.

Mobilizacja i afereza

W celu uzyskania komórek macierzystych CD34⁺, które zostaną użyte w celu wyprodukowania produktu leczniczego (patrz punkt 5.1 w celu zapoznania się z opisem schematu mobilizacji zastosowanego w badaniach klinicznych) pacjenci muszą zostać poddani mobilizacji HSC, a następnie aferezie.

Do obliczenia ostatecznej dawki należy użyć masy ciała pacjenta w czasie pierwszej aferezy.

Minimalna docelowa liczba komórek CD34⁺, które należy pobrać to 12×10^6 komórek CD34⁺/kg. Jeśli minimalna dawka produktu leczniczego Skysona wynosząca 5×10^6 komórek CD34⁺/kg nie zostanie zebrana po pierwszym przygotowaniu produktu leczniczego, pacjent może zostać poddany jednemu lub większej liczbie dodatkowych cykli mobilizacji i aferezy, w odstępach co najmniej 14 dni w celu uzyskania większej liczby komórek umożliwiających przeprowadzenie dodatkowej produkcji.

Wymagane jest zebranie zapasowych komórek macierzystych CD34⁺ w liczbie $\geq 1,5 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg. Komórki muszą zostać pobrane od pacjenta i poddane krioprezerwacji przed rozpoczęciem kondycjonowania i infuzją produktu leczniczego Skysona. Komórki zapasowe mogą być potrzebne do leczenia ratunkowego w przypadku: 1) uszkodzenia leku Skysona po rozpoczęciu kondycjonowania i przed infuzją Skysona, 2) niepowodzenia podstawowego przyjęcia się komórek lub 3) utraty przyjęcia się komórek po infuzji Skysona (patrz punkt 4.4).

Kondycjonowanie przed leczeniem

Lekarz prowadzący leczenie powinien sprawdzić, czy leczenie produktem leczniczym Skysona jest odpowiednie dla pacjenta przed rozpoczęciem kondycjonowania (patrz punkt 4.4).

Przed infuzją produktu Skysona należy przeprowadzić kondycjonowanie mieloablacyjne (patrz punkt 5.1 w celu zapoznania się z opisem schematów kondycjonowania stosowanych w badaniach klinicznych).

Nie należy rozpoczynać kondycjonowania do czasu otrzymania pełnego zestawu worków infuzyjnych stanowiących dawkę produktu Skysona w ośrodku, w którym ma zostać podany lek, oraz dopóki nie zostanie potwierdzona dostępność komórek zapasowych.

Podanie produktu leczniczego Skysona

Patrz punkt poniżej „Sposób podawania” i punkt 6.6 w celu zapoznania się ze szczegółowymi informacjami dotyczącymi obchodzenia się z produktem Skysona i jego podawania.

Po podaniu produktu leczniczego Skysona

Wszelkie produkty z krwi, których podanie jest wymagane w ciągu pierwszych 3 miesięcy po podaniu infuzji Skysona należy poddać napromieniowaniu.

Szczególne populacje

Wcześniejsze podanie terapii genowej

Produkt Skysona nie był badany u pacjentów uprzednio leczonych produktem leczniczym stosowanym w terapii genowej. Nie ma doświadczenia w zakresie podawania pacjentowi produktu Skysona więcej niż jeden raz.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Produkt Skysona nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów należy poddać ocenie pod kątem zaburzeń czynności nerek, aby upewnić się, że leczenie produktem leczniczym Skysona jest odpowiednim rozwiązaniem. Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt Skysona nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów należy poddać ocenie pod kątem zaburzeń czynności wątroby, aby upewnić się, że leczenie produktem leczniczym Skysona jest odpowiednim rozwiązaniem. Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Kobiety

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Skysona u kobiet. Dane nie są dostępne.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Skysona u dzieci w wieku do trzech lat. Dane nie są dostępne.

Pacjenci z dodatnim wynikiem badania serologicznego na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV-seropozytywni)

Produkt Skysona nie był badany u pacjentów z wirusem HIV-1, HIV-2, HTLV-1 lub HTLV-2. Konieczne jest uzyskanie ujemnego wyniku w badaniach serologicznych na obecność wirusa HIV w celu dopuszczenia materiałów biologicznych pacjenta do aferezy w celu wytworzenia produktu Skysona. Materiały biologiczne do aferezy uzyskane od pacjentów z dodatnim wynikiem badań na obecność wirusa HIV nie zostaną dopuszczone do wytworzenia produktu Skysona.

Sposób podawania

Produkt Skysona jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego.

Szczegółowa instrukcja dotycząca przygotowania, podania, przypadkowej ekspozycji i utylizacji produktu leczniczego Skysona, patrz punkt 6.6.

Po zakończeniu kondycjonowania musi nastąpić co najmniej 48-godzinny okres wypłukania przed infuzją produktu Skysona.

Przed infuzją należy sprawdzić, czy tożsamość pacjenta jest zgodna z niepowtarzalnym identyfikatorem pacjenta znajdującym się na worku infuzyjnym/workach infuzyjnych z produktem Skysona. Należy również sprawdzić całkowitą liczbę worków infuzyjnych, które mają zostać podane w arkuszu informacyjnym dotyczącym serii (patrz punkt 4.4).

Infuzję produktu Skysona należy przeprowadzić możliwie jak najprędzej i nie później niż 4 godziny po rozmrożeniu. Zawartość każdego worka infuzyjnego należy podać w czasie krótszym niż 60 minut. W przypadku dostarczenia więcej niż jednego worka infuzyjnego, należy podać kolejno zawartość wszystkich worków infuzyjnych. Należy podać całą zawartość każdego worka infuzyjnego.

Po infuzji produktu Skysona należy przestrzegać standardowych procedur postępowania z pacjentem tak jak w przypadku przeszczepu HSC.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną/substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Należy uwzględnić przeciwwskazania dla stosowania agentów mobilizacyjnych i agentów kondycjonowania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Należy przestrzegać wymogów dotyczących identyfikowalności produktów leczniczych stosowanych w zaawansowanych terapiach komórkowych. W celu zapewnienia identyfikowalności, nazwa produktu, numer serii oraz imię i nazwisko pacjenta przyjmującego produkt powinny być przechowywane przez okres 30 lat po upływie terminu ważności produktu.

Stosowanie autologiczne

Produkt Skysona jest przeznaczony wyłącznie do zastosowania autologicznego i w żadnym przypadku nie powinien być podawany innym pacjentom. Nie wolno podawać infuzji produktu Skysona, jeśli informacje na etykiecie pacjenta znajdującej się na worku infuzyjnym/workach infuzyjnych, arkuszu informacyjnym dotyczącym serii i metalowej kasecie/metalowych kasetach nie są zgodne z danymi pacjenta, który ma otrzymać infuzję.

Produkty lecznicze stosowane do celów mobilizacji i kondycjonowania mieloablacyjnego

Należy zawrzeć informacje na temat ostrzeżeń i środków ostrożności w odniesieniu do środków stosowanych w mobilizacji i kondycjonowaniu.

Reakcje nadwrażliwości

Dimetylosulfotlenek (dimethyl sulfoxide, DMSO) zawarty w produkcie leczniczym Skysona może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję.

Niepowodzenie przeszczepu mierzone za pomocą przyjęcia się neutrofili

Leczenie produktem leczniczym Skysona obejmuje infuzję i przyjęcie się komórek CD34⁺ HSC, które zostały genetycznie zmodyfikowane *ex vivo* za pomocą wektora lentiwirusowego (lentiviral vector, LVV). Nieprzyjęcie się neutrofili jest krótkoterminowym, lecz potencjalnie poważnym ryzykiem, definiowanym jako brak możliwości osiągnięcia 3 kolejnych wyników bezwzględnej liczby neutrofili (absolute neutrophil count, ANC) ≥ 500 komórek/ μ l w różnych dniach do dnia 43 po infuzji produktu Skysona (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których przeszczep się nie przyjmie należy zastosować leczenie ratunkowe przy zastosowaniu komórek zapasowych (patrz punkt 4.2).

Długotrwałe cytopenie

Przez kilka miesięcy po zakończeniu kondycjonowania i podaniu infuzji produktu leczniczego Skysona u pacjentów mogą występować cytopenie; zgłaszano również przypadki pancytopenii. W badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Skysona po dniu 60 po podaniu infuzji u 26% pacjentów występowały cytopenie stopnia 3 albo wyższego, które obejmowały spadek liczby płytek krwi (13%), spadek liczby neutrofili (17%) i spadek stężenia hemoglobiny (2%). Po 100 dniach od podania infuzji u 16% pacjentów występowała cytopenia stopnia 3 albo wyższego, w tym spadek liczby płytek krwi (9%), spadek liczby neutrofili (11%); u żadnego pacjenta nie występował spadek stężenia hemoglobiny stopnia 3 ani wyższego (0%). Po podaniu infuzji produktu leczniczego Skysona należy monitorować liczbę krwinek i oceniać pacjentów pod kątem występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych krwawienia i zakażenia.

Ryzyko onkogenezy insercyjnej

Nie zgłaszano przypadków mutagenezy insercyjnej wywołanej przez wektor lentiwirusowy (lentivirus vector, LVV) powodującej onkogenezę, w tym mielodysplazję, białaczkę albo chłoniaka, w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Skysona. Niemniej jednak istnieje teoretyczne ryzyko po leczeniu produktem Skysona. U niektórych pacjentów leczonych z zastosowaniem produktu Skysona obserwowano ekspansję klonalną powodującą dominację klonalną bez dowodów klinicznych występowania nowotworu złośliwego.

Pacjentów należy monitorować co najmniej raz w roku pod kątem mielodysplazji, białaczki albo chłoniaka (w tym z wykorzystaniem badania morfologicznego krwi) przez 15 lat po zakończeniu leczenia produktem Skysona. W przypadku wykrycia mielodysplazji, białaczki lub chłoniaka u pacjenta leczonego produktem Skysona należy pobrać próbki krwi w celu przeprowadzenia analizy miejsca integracji.

Badania serologiczne

Wszystkich pacjentów należy przebadać pod kątem obecności HIV-1/2 przed mobilizacją i aferezą w celu zapewnienia akceptacji materiału do aferezy w produkcji produktu leczniczego Skysona (patrz punkt 4.2).

Stosowanie środków antyretrowirusowych

Pacjenci nie powinni przyjmować żadnych antyretrowirusowych produktów leczniczych przez co najmniej jeden miesiąc przed mobilizacją (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent wymaga stosowania środków antyretrowirusowych w celu profilaktyki HIV, rozpoczęcie leczenia produktem Skysona, w tym mobilizację i aferezę komórek CD34⁺ poprzez infuzję produktu Skysona należy odłożyć do czasu, aż zakażenie wirusem HIV będzie mogło być wykluczone zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi badań pod kątem HIV.

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Należy mieć na uwadze, że w przypadku pacjentów przyjmujących w przeszłości produkt leczniczy Skysona istnieje prawdopodobieństwo uzyskania dodatniego wyniku badania metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (polymerase chain reaction, PCR) w kierunku wirusa HIV z powodu insercji prowirusa LVV, co skutkuje uzyskaniem fałszywie dodatniego wyniku badania w kierunku wirusa HIV. Z tego względu w przypadku pacjentów, którzy przyjęli produkt leczniczy Skysona, nie należy wykonywać badań przesiewowych pod kątem zakażenia wirusem HIV z wykorzystaniem testów opartych na metodzie PCR.

Krwiodawstwo, dawstwo narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem Skysona nie powinni w przyszłości oddawać krwi, narządów, tkanek ani komórek przeznaczonych do przeszczepów. Informacje te znajdują się w ulotce dla pacjenta, a także Karcie ostrzegawczej dla pacjenta, którą pacjent musi otrzymać.

Po podaniu produktu leczniczego Skysona

Brak danych dotyczących wpływu leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Skysona na niewydolność nadnerczy związaną z adrenoleukodystrofią. Należy kontynuować leczenie zastępcze.

Przewidywane jest włączanie pacjentów do badania opartego na badaniu rejestrowym i poddawanie ich obserwacji kontrolnej w ramach badania rejestrowego w celu uzyskania dodatkowych informacji na temat długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Skysona.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera 391-1564 mg sodu na dawkę, co odpowiada 20 do 78% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pacjenci nie powinni przyjmować żadnych antyretrowirusowych produktów medycznych co najmniej jeden miesiąc przed mobilizacją do co najmniej czasu zakończenia aferezy (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi. Nie oczekuje się, że produkt Skysona będzie wchodzić w interakcje z rodziną enzymów cytochromów wątrobowych P-450 lub transporterów leków.

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje

Nie badano bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie leczenia produktem Skysona lub po leczeniu. Nie zaleca się szczepienia przy użyciu szczepionek zawierających żywe wirusy w ciągu sześciu tygodni przed rozpoczęciem kondycjonowania mieloablacyjnego oraz do momentu przywrócenia czynności układu krwiotwórczego po zastosowaniu produktu leczniczego Skysona.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Metody antykoncepcji u mężczyzn i kobiet

Nie ma wystarczających danych dotyczących ekspozycji na produkt leczniczy, które umożliwiłyby przygotowanie precyzyjnych rekomendacji dotyczących czasu stosowania antykoncepcji po leczeniu produktem Skysona. Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni zdolni do spółnienia potomstwa oraz ich partnerki muszą stosować odpowiednią metodę antykoncepcji (wkładkę domaciczną albo

połączenie hormonalnego środka antykoncepcyjnego i barierowej metody antykoncepcji) od początku mobilizacji przez co najmniej 6 miesięcy po podaniu produktu leczniczego Skysona. Należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego środków kondycjonowania, gdyż zawiera ona informacje dotyczące konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji przez pacjentów przechodzących kondycjonowanie.

U kobiet w wieku rozrodczym należy potwierdzić ujemny wynik testu ciążowego z surowicy przed rozpoczęciem mobilizacji i potwierdzić go ponownie przed rozpoczęciem procedur kondycjonowania oraz przed podaniem produktu leczniczego.

Ciąża

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących ciąży, które były narażone na działanie produktu leczniczego.

Nie prowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu produktu Skysona na reprodukcję i rozwój. Produktu leczniczego Skysona nie wolno stosować w okresie ciąży ze względu na kondycjonowanie (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo, czy transdukowane komórki zawarte w produkcie leczniczym Skysona mogą przedostać się w życiu płodowym do płodu. Ciążę po leczeniu produktem leczniczym Skysona należy omówić z lekarzem prowadzącym.

Nie ma możliwości transmisji linii germinalnej LVV kodującego cDNA genu *ABCD1* odpowiedzialnego za ludzkie białko ALDP po leczeniu produktem Skysona w związku z tym prawdopodobieństwo wystąpienia u potomstwa ogólnej somatycznej ekspresji wektora lentiwirusowego kodującego cDNA genu *ABCD1* odpowiedzialnego za ludzkie białko ALDP uważa się za nieistotne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Skysona przenika do mleka ludzkiego. Nie badano wpływu podawania produktu leczniczego Skysona matkom na dzieci karmione piersią.

Produktu leczniczego Skysona nie wolno podawać kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu Skysona na płodność ludzi. W badaniach prowadzonych na zwierzętach nie oceniano wpływu na płodność samców i samic.

Dostępne są dane dotyczące ryzyka bezpłodności w przypadku kondycjonowania. W związku z tym zaleca się rozważenie krioprezervacji nasienia albo komórek jajowych przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Skysona nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy uwzględnić wpływ środków użytych do mobilizacji i kondycjonowania na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn oraz wykonywania czynności takich jak jazda na rowerze czy deskorolce.

4.8 Działania niepożądane

Zarys profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu Skysona zostało ocenione u 51 pacjentów z adrenoleukodystrofią mózgową (CALD) w badaniach ALD-102, ALD-104 i LTF-304 (patrz punkt 5.1). Najcięższym działaniem

niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu Skysona była pancytopenia (3,9%). Biorąc pod uwagę niewielką populację pacjentów oraz wielkość kohort, działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli nie zapewniają kompletnego obrazu, charakteru i częstotliwości tych zdarzeń. Informacje dotyczące punktów końcowych oceny bezpieczeństwa stosowanych w badaniach przedstawiono w punkcie 5.1.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość oceniana jest jako: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabele 1, 2, 3 zawierają wykaz działań niepożądanych związanych odpowiednio z mobilizacją/aferezą, kondycjonowaniem oraz produktem Skysona występujących u pacjentów z CALD w badaniach klinicznych przy zastosowaniu Skysona.

Tabela 1 Działania niepożądane związane z mobilizacją/aferezą

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość, niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	Hipomagnezemia
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty, nudności, parestezje w obrębie jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból kości, ból kończyn
Badania diagnostyczne		Spadek poziomu hemoglobiny

Tabela 2 Działania niepożądane związane z kondycjonowaniem

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Bakteriemia wywołana przez bakterie z rodzaju <i>Pseudomonas</i> , bakteriemia wywołana przez paciorkowce, zapalenie płuc, zakażenie bakteryjne, zakażenie związane z wyrobem medycznym, zapalenie jelit o podłożu zakaźnym, wirusowe zakażenie żołądka i jelit, kandydoza błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie ucha środkowego, zapalenie gardła wywołane przez paciorkowce, zakażenie syncytialnym wirusem oddechowym, zakażenie

		rinowirusem, zapalenie zatok, zakażenie skóry, bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie mieszków włosowych, kandydoza odbytu.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka z neutropenią, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, limfopenia	Ból węzłów chłonnych
Zaburzenia endokrynologiczne		Niewydolność nadnerczy, niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, hipomagnezemia, zmniejszenie apetytu, hipofosfatemia	Hipoglikemia, zatrzymanie płynów, hiponatremia
Zaburzenia psychiczne		Awersja, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Utrata czucia, drżenie, osłabienie odruchów
Zaburzenia oka		Krwotok ze spojówek
Zaburzenia serca		Bradykardia, częstoskurcz zatokowy, częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Wybroczyny
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Hipoksja, przyspieszony oddech, kaszel, ból w obrębie jamy ustnej i gardła, nieżyt błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej, wymioty, biegunka, ból brzucha, zaparcia, nudności	Zapalenie żołądka, stan zapalny przewodu pokarmowego, szczelina odbytu, zapalenie odbytu, świąd odbytu, dyspepsja, ból w jamie ustnej, proktalgia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, hiperpigmentacja skóry	Wysypka pęcherzykowa, łuszczenie się skóry, pieluszkowe zapalenie skóry, wysypka polekowa, suchość skóry, nadmierna potliwość, świąd, wysypka, wysypka grudkowo-plamista
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz, nietrzymanie kału i moczu, dysuria, ból układu moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Ból penisa, owrzodzenie moszny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Obrzęk twarzy, zapalenie błony śluzowej, zmęczenie
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności	Dodatni wynik badania na obecność krwi utajonej, dodatni wynik testu na obecność adenowirusów, podwyższenie

	aminotransferazy asparaginianowej	wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi, obniżone stężenie immunoglobuliny G we krwi, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, podwyższone stężenie białka C-reaktywnego, spadek masy ciała, zwiększenie masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcja alergiczna związana z przetoczeniem

Tabela 3 Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Skysona

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Wirusowe zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Pancytopenia
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty

Opis wybranych działań niepożądanych

Rekonstytucja po przeszczepie komórek krwiotwórczych

Dwie poważne reakcje pancytopenii wystąpiły u dwóch pacjentów po wszczepieniu neutrofilii. U obu pacjentów nastąpiła opóźniona rekonstytucja po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych wymagająca dłuższego wspomagania w postaci transfuzji krwi i płytek krwi, a także czynników wzrostu (G-CSF i eltrombopag). U jednego pacjenta wystąpiło współwystępujące zakażenie parwowirusem. Oba zdarzenia trwały co najmniej 18 miesięcy po infuzji produktu Skysona.

Reakcje związane z infuzją

W dniu podania infuzji u dwóch pacjentów wystąpiły wymioty potencjalnie związane ze środkiem stosowanym do kriokonserwacji. Wedle uznania lekarza można zastosować premedykację.

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

Nie ma dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu Skysona.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Pozostałe leki działające na układ nerwowy, kod ATC: jeszcze nie przydzielony

Mechanizm działania

Produkt Skysona dodaje funkcjonalne kopie cDNA genu *ABCD1* do HSC pacjentów poprzez transdukcję autologicznych komórek CD34⁺ z Lenti-D LVV. Po infuzji produktu Skysona, transdukowane HSC CD34⁺ przyjmują się w szpiku kostnym, różnicują się na różne rodzaje komórek, w tym monocyty (CD14⁺), które przemieszczają się do mózgu, gdzie uważa się, że dalej różnicują się na makrofagi i mózgowe komórki mikrogleju, które są w stanie wytwarzać funkcjonalne białko ALDP. Funkcjonalne białko ALDP może następnie umożliwić miejscową degradację bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (very long chain fatty acids, VLCFA) w mózgu, co z kolei może doprowadzić do stabilizacji choroby poprzez zapobieganie dalszym stanom zapalnym i demielinizacji. Nie przewiduje się jednak, aby leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Skysona miało wpływ na inne objawy adrenoleukodystrofii, w tym niewydolności nadnerczy. Nie zbadano wpływu leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Skysona na adrenomieloneuropatię. Po pomyślnym wykonaniu przeszczepienia komórek modyfikowanych genetycznie, oczekuje się, że ekspresja ALDP będzie długotrwała.

Działanie farmakodynamiczne

Po upływie miesiąca od zastosowania produktu Skysona wszyscy pacjenci kwalifikujący się do oceny w badaniu ALD-102 (N = 25) wytwarzali białko ALDP w komórkach CD14⁺ krwi obwodowej, a mediana (min., maks.) odsetka komórek CD14⁺ALDP⁺ wynosiła 29,50% (8,20%, 49,65), co wykazuje wczesną ekspresję transgenu. U pacjentów z co najmniej 6-miesięcznym okresem obserwacji kontrolnej odsetek komórek CD14⁺ALDP⁺ zazwyczaj nieco spadał po infuzji produktu Skysona, a następnie stabilizował się około Miesiąca 6. W badaniu ALD-102 pacjenci (N = 27) uzyskali medianę w Miesiącu 6 (min., maks.) CD14⁺ %ALDP⁺ wynoszącą 22,20% (2,00%, 71,40%).

W badaniu ALD-102 (N = 26) odsetek komórek ALDP⁺ pozostał na ogół stabilny w komórkach CD14⁺ krwi obwodowej do Miesiąca 24 z medianą (min., maks.) wynoszącą 16,90% (5,80%, 44,60%). Odsetek komórek CD14⁺ALDP⁺ nadal zachowywał stabilność podczas ostatniej obserwacji kontrolnej prowadzonej do Miesiąca 60, wykazując długoterminową ekspresję transgenicznego ALDP w komórkach potomnych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Skysona oceniano w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby w jednej grupie u pacjentów z CALD (ALD-102; N = 32) i zostały one porównane ze skutecznością i bezpieczeństwem allo-HSCT u pacjentów z CALD w prowadzonym w tym samym czasie badaniu porównawczym (ALD-103; N = 59). Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli lub

przerwali udział w badaniu ALD-102 zostali poproszeni o udział w długoterminowym badaniu obserwacyjnym LTF-304.

Włączanie do badania ALD-102 zostało zakończone - zostało do niego włączonych 32 pacjentów, którzy zostali poddani leczeniu, 30 pacjentów kwalifikuje się do oceny pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności w Miesiącu 24.

Ponadto obecnie trwa drugie badanie prowadzone metodą otwartej próby w jednej grupie (ALD-104; N = 19); żaden pacjent nie został jeszcze poddany ocenie w Miesiącu 24, w związku z czym nie zostali oni uwzględnieni w żadnych analizach skuteczności.

Mobilizacja i afereza

Wszystkim pacjentom podawano medianę dawki G-CSF wynoszącą 10 µg/kg przez co najmniej 4 dni w celu mobilizacji komórek macierzystych przed procedurą aferezy.

W badaniu ALD-102 pacjenci byli poddawani ocenie rano po przyjęciu 4. dawki G-CSF. Jeżeli liczba komórek CD34⁺ we krwi obwodowej tego ranka wynosiła <50 komórek/µl, pacjent otrzymywał 5. dawkę G-CSF i pleryksafor w dawce 0,24 mg/kg masy ciała około 10 godzin przed rozpoczęciem aferezy w kolejnym dniu. Pleryksafor można podawać codziennie przez maksymalnie 4 dni. Pleryksafor otrzymało jedenastu z 32 pacjentów (34,4%) uczestniczących w badaniu ALD-102.

U wszystkich pacjentów 1 cykl mobilizacji i aferezy okazał się wystarczający do pobrania minimalnej liczby komórek CD34⁺ potrzebnej do wytworzenia produktu Skysona.

Kondycjonowanie przed leczeniem

W badaniu ALD-102 32 pacjentów otrzymało dawkowany w oparciu o dane z badań farmakokinetycznych busulfan w połączeniu z cyklofosfamidem przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem produktu Skysona. Busulfan podawano z zalecaną skumulowaną wartością AUC wynoszącą od 17 000 do 21 000 µmol*min/l przez cztery dni kondycjonowania. Pacjentom o masie ciała ≤12 kg busulfan podawano dożylnie w dawce 1,1 mg/kg/dawkę co 6 godzin, a pacjentom o masie ciała >12 kg busulfan podawano dożylnie w dawce 0,8 mg/kg/dawkę co 6 godzin przez 4 dni. Dawkę busulfanu dostosowano według potrzeby w oparciu o wyniki kontrolnych badań farmakokinetycznych. Pacjentom podano profilaktyczne leczenie przeciwko napadom padaczkowym, przeciwgrzybicze i antybiotykowe zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce. Zalecana dawka cyklofosfamidu wynosiła 50 mg/kg/dobę. Mediana (min., maks.) średniej dobowej dawki busulfanu wynosiła 3,5 (2,8, 4,2) mg/kg/dobę (N = 31), a mediana (min., maks.) szacowanego średniego dziennego AUC wynosiła 4729 (4039, 5041) µmol*min/l/dobę (N = 31).

W badaniu ALD-104, 19 pacjentów otrzymało dawkowany w oparciu o dane z badań farmakokinetycznych busulfan w połączeniu z fludarabiną przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem produktu Skysona.

Podanie produktu Skysona

Wszystkim pacjentom podano produkt Skysona w infuzji dożylniej z medianą (min., maks.) dawki komórek CD34⁺ wynoszącą 11,78 (5,0, 38,2) × 10⁶ komórek/kg (N = 51).

Po podaniu produktu Skysona

W badaniu ALD-102 pacjenci otrzymywali G-CSF według uznania badacza zgodnie z praktyką obowiązującą w placówce po podaniu produktu Skysona. 24 spośród 32 leczonych pacjentów otrzymało G-CSF po podaniu produktu Skysona.

W badaniu ALD-104 pacjenci mieli planowo otrzymywać G-CSF począwszy od Dnia 5. po podaniu produktu Skysona.

Badanie ALD-102

Badanie ALD-102 było 24-miesięcznym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby w jednej grupie obejmującym łącznie 32 pacjentów z CALD leczonych produktem Skysona. W ramach badania ALD-102 wczesną CALD definiowano jako: wynik w skali Loesa od 0,5 do 9 (włącznie), wzmocnienie gadolinowe zmian demielinizacyjnych w badaniu MRI oraz wynik oceny neurologicznej (NFS) na poziomie ≤ 1 , wskazujący na ograniczone zmiany w funkcji neurologicznej. Pacjenci byli wykluczeni z badania ALD-102, jeśli mieli dostępnego i wyrażającego zgodę na oddanie komórek dawcę HSC dobrane pod kątem HLA, będącego rodzeństwem pacjenta. Mediana (min., maks.) wieku podczas infuzji produktu Skysona wynosiła 6,0 (4, 14) lat, 100% pacjentów było płci męskiej, a 46,9% było rasy białej. Mediana (min., maks.) wyniku w skali Loesa w punkcie wyjściowym wynosiła 2,00 (1,0, 9,0). U 31 spośród 32 pacjentów wynik w skali NFS wynosił 0, a u jednego z nich wynik w skali NFS wynosił 1 w punkcie wyjściowym. Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie ALD-102 zostali włączeni do badania LTF-304 w ramach długoterminowej obserwacji kontrolnej. Mediana (min., maks.) czasu trwania obserwacji kontrolnej wynosiła 38,59 (13,4, 82,7) miesięcy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów, u których nie występowały żadne z 6 głównych niesprawności funkcjonalnych (Major Functional Disabilities MFDs), którzy pozostawali przy życiu, nie otrzymali drugiego przeszczepienia komórek allo-HSCT ani komórek ratunkowych oraz którzy nie zostali wycofani z badania i z którymi nie utracono kontaktu w okresie obserwacji kontrolnej w Miesiącu 24 (tj. przeżycie wolne od MFD w Miesiącu 24). 6 MFC to: utrata zdolności do komunikacji, ślepota korowa, karmienie przez sondę, całkowite nietrzymanie moczu, zależność od wózka inwalidzkiego lub całkowite upośledzenie ruchu.

Przeprowadzono analizę po uzyskaniu 30 pacjentów możliwych do oceny w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego oceny skuteczności, przeżycia bez MFD w Miesiącu 24. Dwudziestu siedmiu z 30 pacjentów (90%, 95% CI: 73,5, 97,9) osiągnęło status przeżycia bez MFD w Miesiącu 24 z dolną granicą 95% przedziału ufności powyżej klinicznie istotnego punktu odniesienia (wskaźnik przeżycia bez MFD w Miesiącu 24 wynosił 50%), co wskazuje, że leczenie produktem Skysona zapewnia klinicznie istotne korzyści poprzez zachowanie funkcji motorycznych i zdolności do komunikacji oraz wydłuża czas przeżycia w porównaniu z pacjentami nieleczonymi na wczesnym etapie rozwoju choroby mózgu.

Równocześnie zostało przeprowadzone badanie porównawcze z udziałem 59 pacjentów z CALD leczonych przy zastosowaniu allo-HSCT (populacja oceny bezpieczeństwa ALD-103). Podgrupa 27 pacjentów (populacja oceny skuteczności ALD-103) została porównana do populacji ALD-102 w odniesieniu do wyniku oceny w skali Loesa w punkcie wyjściowym, obecności wzmocnienia po zastosowaniu środka kontrastującego i wyniku w skali NFS. Populacja ta została dodatkowo podzielona na pacjentów, którzy otrzymali przeszczepienie allo-HSCT od dawcy o dobranym profilu będącym rodzeństwem (N = 10; ALD-103, populacja oceny skuteczności z MSD) oraz pacjentów, którzy otrzymali przeszczepienie allo-HSCT od alternatywnego dawcy, tj. dawcy niebędącego rodzeństwem o dobranym profilu (N = 17; populacja oceny bezpieczeństwa ALD-103, bez MSD).

Czas przeżycia wolny od MFD i całkowity czas przeżycia przeanalizowano u 32 pacjentów w badaniu ALD-102 i uzyskane dane porównano z danymi od 17 pacjentów leczonych przy zastosowaniu allo-HSCT w populacji oceny skuteczności ALD-103 (bez MSD); wyniki zostały przedstawione w Tabeli 4 i na Rys. 1.

Produkt Skysona wykazał trwały wpływ na czas przeżycia wolny od MFD, a większość pacjentów (26/27, 96,3%), którzy zostali włączeni do badania LTF-304, pozostała przy życiu i utrzymywała

status wolny od MFD do ostatniej obserwacji kontrolnej w ramach badania, w tym 14 pacjentów w okresie obserwacji kontrolnej wynoszącym 5 lub więcej lat. Jeden pacjent odmówił poddania się dalszej obserwacji kontrolnej.

Tabela 4: Punkty końcowe dotyczące skuteczności

	Pacjenci leczeni produktem Skysona ALD- 102^a (N = 32)	Populacja oceny skuteczności allo-HSCT ALD-103^b (N = 27)	Populacja skuteczności allo-HSCT ALD-103^c bez MSD (N = 17)	Populacja oceny skuteczności allo-HSCT ALD-103^d z MSD (N = 10)
Odsetek przeżycia bez MFD w Miesiącu 24^e				
Pacjenci możliwi do oceny ^f	30	18	9	9
n	27	14	6	8
%	90,0%	77,8%	66,7%	88,9%
[95% CI]	[73,5, 97,9]	[52,4, 93,6]	[29,9, 92,5]	[51,8, 99,7]
Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia do Miesiąca 24^g				
n	3	8	6	2
%	9,4%	29,6%	35,3%	20,0%
Liczba pacjentów pozostających przy życiu do Miesiąca 24^h				
n	31	22	14	8
%	96,6%	86,2%	86,3%	88,9%
[95% CI]	[77,9, 99,5]	[62,6, 95,4]	[54,7, 96,5]	[43,3, 98,4]

^a kryteria włączenia obejmowały podwyższone wartości VTCFA, wynik w skali Loesa od 0,5 do 9 (włącznie), wzmocnienie gadolinowe zmian demielinizacyjnych w badaniu MRI, NFS ≤ 1 i brak dostępnego i wyrażającego zgodę na oddanie komórek dawcy o dobranym profilu HLA będącego rodzeństwem pacjenta.

^b dopasowana do populacji ALD-102 w odniesieniu do wartości wyjściowej wyniku w skali Loesa, obecności wzmocnienia po zastosowaniu środka kontrastującego i wyniku oceny NFS

^c dopasowana do populacji ALD-102 w odniesieniu do wartości wyjściowej wyniku w skali Loesa, obecności wzmocnienia po zastosowaniu środka kontrastującego i wyniku oceny NFS, a także brak dostępnego i wyrażającego zgodę dawcy HSC o dobranym profilu HLA będącego rodzeństwem pacjenta.

^d dopasowana do populacji ALD-102 w odniesieniu do wartości wyjściowej wyniku w skali Loesa, obecność wzmocnienia po zastosowaniu środka kontrastującego oraz dawca HSC o dobranym profilu HLA będący rodzeństwem pacjenta.

^e Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności; odsetek pacjentów bez zdarzenia do Miesiąca 24; obejmuje zgon, MFD, podanie komórek ratunkowych lub kolejne przeszczepienie allo HSCT

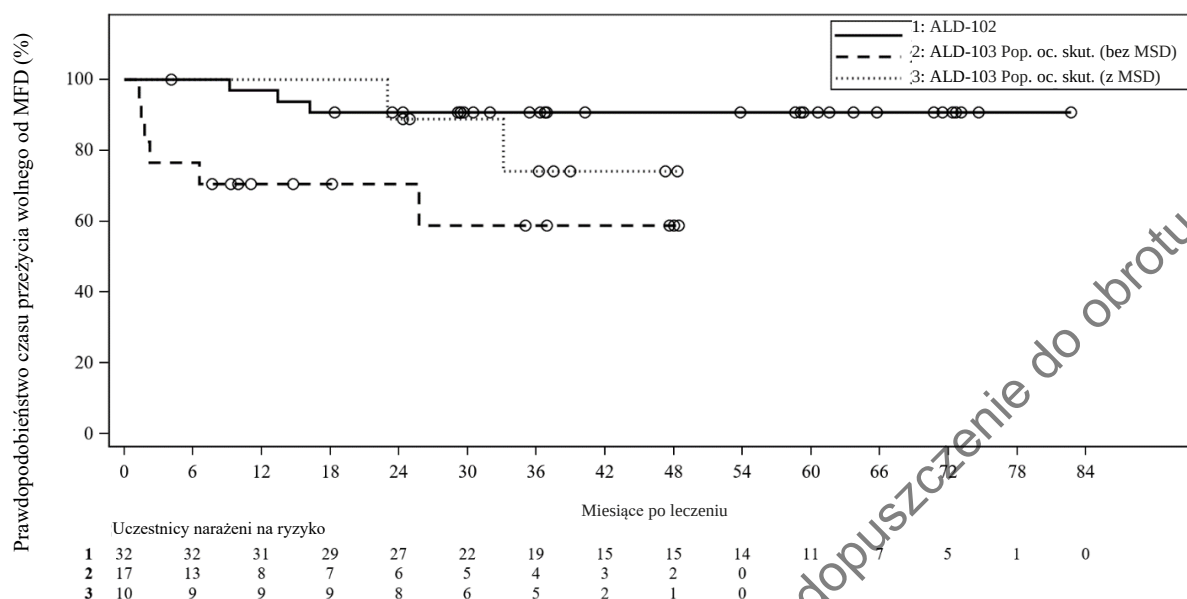
^f Uczestników możliwych do oceny pod kątem przeżycia bez MFD w Miesiącu 24 w badaniu ALD-102 i ALD-103 definiuje się jako uczestników poddanych leczeniu, których poddawano obserwacji kontrolnej przez 24 miesiące albo którzy odbyli wizytę w Miesiącu 24 albo przegrali udział w badaniach (z dowolnego powodu, w tym zgonu), ale byłiby poddawani obserwacji kontrolnej przez 24 miesiące, gdyby wciąż brali udział w badaniu, w momencie odcięcia danych na potrzeby tych analiz.

^g Analiza czasu do wystąpienia zdarzenia metodą Kaplana-Meiera; obejmuje zgon, MFD, podanie komórek ratunkowych lub kolejne przeszczepienie allo-HSCT

^h Analiza czasu do wystąpienia zdarzenia metodą Kaplana-Meiera; obejmuje wyłącznie zgon

MSD = dawca o dobranym profilu będący rodzeństwem.

Rysunek 1 Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca czasu przeżycia wolnego od MFD pomiędzy ALD-102 (grupą leczoną produktem Skysona) a populacją oceny skuteczności ALD-103 (bez MSD oraz z MSD)



Wynik oceny funkcji neurologicznych (neurological function score, NFS) został wykorzystany jako drugorzędowy punkt końcowy do oceny 15 domen funkcji neurologicznych; całkowity maksymalny wynik wynosi 25. Wynik 0 oznacza brak nieprawidłowości w ocenianych obszarach funkcji neurologicznych. W punkcie wyjściowym pacjenci musieli mieć wynik oceny NFS ≤ 1 . W badaniu ALD-102 26 z 28 możliwych do oceny pacjentów utrzymało wynik NFS na poziomie poniżej 1 lub równy 1 do Miesiąca 24, a u 24 z tych pacjentów nie wystąpiły zmiany w NFS, co wykazało utrzymywanie funkcji neurologicznych u większości pacjentów. W przypadku większości pacjentów w badaniu ALD-102 funkcje poznawcze (iloraz inteligencji, w tym wyniki ocen cząstkowych ilorazu inteligencji niewerbalnej) były zachowane w zakresie wartości prawidłowych (100 ± 15 punktów), z minimalnym pogorszeniem i stabilizacją przed Miesiącem 24. U niewielkiej podgrupy pacjentów z wyższymi wynikami oceny w skali Loesa w punkcie wyjściowym występowała tendencja do uzyskiwania mniej korzystnego wyniku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny bezpieczeństwa – odsetek możliwych do oceny pacjentów w badaniu ALD-102, u których do Miesiąca 24 wystąpiła ostra ($\geq$ stopnia II) lub przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (graft versus host disease, GVHD) – w porównaniu z badaniem ALD-103 wyniósł 0 vs 52%.

W Tabeli 5 zestawiono odsetek wszystkich pacjentów, u których wystąpiła ostra ($\geq$ stopnia II) albo przewlekła GVHD w badaniu ALD-102/ALD-104 w porównaniu z badaniem ALD-103.

Tabela 5: Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

	Pacjenci leczeni produktem Skysona		Allo-HSCT
	ALD-102 (N = 32)	ALD-102/104 (N = 51)	Populacja oceny bezpieczeństwa ALD-103 ^a (N = 59)
Ostra ($\geq$ stopnia II) GVHD lub przewlekła GVHD			
n	0	0	26
(%)	0%	0%	44,1%
[95% CI]	[0,0, 10,9]	[0,0, 7,0]	[31,2, 57,6]
Ostra ($\geq$ stopnia II) GVHD			
n	0	0	15
(%)	0%	0%	25,4%
[95% CI]	[0, 10,9]	[0,0, 7,0]	[15,0, 38,4]
Przewlekła GVHD			
n	0	0	14
(%)	0%	0%	23,7%
[95% CI]	[0, 10,9]	[0,0, 7,0]	[13,6, 36,6]

^a W przypadku obserwacji cenzorowanych w populacji oceny bezpieczeństwa w badaniu ALD-103 założono, że nie zaobserwowano żadnego przypadku GVHD w żadnej kategorii.

Przyjęcie się neutrofili monitorowano jako drugorzędowy punkt końcowy i definiowano jako osiągnięcie 3 kolejnych bezwzględnych wartości liczby neutrofili (ANC) na poziomie ≥ 500 komórek/ μ l uzyskanych w różnych dniach do Dnia 43 po infuzji produktu Skysona. W badaniach klinicznych mediana przyjęcia się neutrofili (N = 32, ALD-102; N = 17, ALD-104) przypadała w dniu 13 (11, 41) po infuzji produktu Skysona (patrz punkt 4.4) w porównaniu z Dniem 17 (12, 36) w badaniu ALD-103 (N = 53).

W badaniu ALD-102/ALD-104 (N = 51) nie zaobserwowano u uczestników żadnych przypadków niepowodzenia przeszczepu podstawowego ani wtórnego neutrofili; dla porównania w badaniu ALD-103 liczba niepowodzeń u uczestników wyniosła 10/59 (16,9%).

Odnowę płytek krwi monitorowano jako drugorzędowy punkt końcowy i zdefiniowano ją jako uzyskanie 3 kolejnych wartości płytek na poziomie $\geq 20 \times 10^9/l$ uzyskanych w różne dni po infuzji produktu Skysona bez podania transfuzji płytek w ciągu 7 dni bezpośrednio poprzedzających okres oceny i w jego trakcie. W badaniach klinicznych uzyskano odnowę płytek z medianą (min., maks.) w Dniu 32 (14, 108) po infuzji produktu Skysona (N = 32, ALD-102; N = 15, ALD-104) w porównaniu z Dniem 26 (13, 67) w badaniu ALD-103 (N = 47).

Nie stwierdzono przypadków śmierci pacjenta związanej z przeszczepieniem (transplant-related mortality, TRM), będącej drugorzędowym punktem końcowym, po upływie 100 dni lub 365 dni po przeszczepieniu w badaniu ALD-102 i ALD-104. Z kolei, w populacji w populacji oceny bezpieczeństwa ALD-103 stwierdzono TRM u 2/59 (3,4%) pacjentów 100 dni po przeszczepieniu oraz u 8/59 (13,6%) pacjentów 365 dni po przeszczepieniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Skysona jest produktem leczniczym stosowanym w terapii genowej składającym się z komórek autologicznych poddanych modyfikacji genetycznej *ex vivo*. Ze względu na charakter produktu Skysona konwencjonalne badania farmakokinetyki, absorpcji, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji nie znajdują zastosowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono konwencjonalnych badań w zakresie mutagenności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój.

Badania farmakologiczne, toksykologiczne i badania genotoksyczności Lenti-D LVV stosowanego do transdukcji prowadzono *in vitro* i *in vivo*. Badanie immortalizacji *in vitro* przeprowadzone na komórkach szpiku kostnego myszy z transdukcją Lenti-D LVV wykazało silnie ograniczony potencjał mutageny w porównaniu z wektorami dodatniej kontroli. Analiza miejsca integracji przed przeszczepieniem ludzkich komórek HSC CD34⁺ transdukowanych Lenti-D LVV wykazała oczekiwany samoinaktywujący się profil integracji LVV bez wzbogacania dla insercji w genach związanych z rakiem lub w pobliżu tych genów.

Zgodne z wytycznymi GLP główne badanie połączone w zakresie toksyczności, genotoksyczności i biodystrybucji zmobilizowanych HSC CD34⁺ krwi obwodowej z transdukcją Lenti-D LVV zostało przeprowadzone na myszach o osłabionej odporności poddanych mieloablacji. Nie stwierdzono dowodów toksyczności, genotoksyczności (mutogeneza insercyjna, powodująca mutacje onkogenne) lub onkogenezy (działania rakotwórczego) związanych z integracją Lenti-D LVV. Analiza miejsca integracji po przeszczepie komórek szpiku kostnego nie wykazała preferowanej integracji w pobliżu lub wewnątrz genów związanych z nowotworami. W dodatkowym badaniu przy zastosowaniu HSC CD34⁺ z transdukcją Lenti-D LVV podawanych myszom o osłabionej odporności poddanym mieloablacji, myszy o osłabionej odporności wykazały przyjęcie się komórek mikrogleju pochodzenia ludzkiego w obrębie tkanek mózgu bez toksyczności ani działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Cryostor CS5

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

6 miesięcy

Po rozmrożeniu, maksymalnie 4 godziny w temperaturze pokojowej (20°C-25°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w fazie parowej ciekłego azotu w temperaturze $\leq -140^{\circ}\text{C}$ do czasu rozmrożenia i podania.

Worek infuzyjny/worki infuzyjne należy przechowywać w metalowej kasce/metalowych kasetach.

Produktu nie należy ponownie zamrażać po rozmrożeniu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Worek infuzyjny/worki infuzyjne z fluorowego etylenu-propylenu o pojemności około 20 ml, każdy worek jest zapakowany w przezroczysty woreczek wewnątrz metalowej kasety.

Produkt leczniczy Skysona jest wysyłany z zakładu produkcyjnego do magazynu centrum infuzyjnego w kriogenicznym pojemniku transportowym, który może zawierać wiele zamkniętych metalowych kaset przeznaczonych dla jednego pacjenta. Każda metalowa kasetka zawiera jeden worek infuzyjny z produktem Skysona. Jedna partia produktu leczniczego może zostać zapakowana w jeden worek albo dwa worki o pojemności 20 ml w zależności od całkowitej liczby komórek zawartych w serii. W ramach pojedynczej dawki możliwe jest podanie pacjentowi wielu partii produktu.

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

Napromieniowanie może prowadzić do inaktywacji produktu.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem albo podaniem produktu leczniczego

- Ten produkt leczniczy zawiera genetycznie zmodyfikowane komórki ludzkiej krwi. Pracownicy służby zdrowia mający kontakt z produktem Skysona powinni podejmować odpowiednie środki ostrożności (noszenie rękawic, odzieży ochronnej i okularów ochronnych) w celu uniknięcia potencjalnego zakażenia chorobami zakaźnymi.
- Worki infuzyjne powinny znajdować się w metalowej kasecie i należy je przechowywać w fazie parowej ciekłego azotu w temperaturze $\leq -140^{\circ}\text{C}$ do czasu rozmrożenia i podania.

Przygotowanie do infuzji

- Wyjąć każdą metalową kasetę z płynnego azotu, a następnie wyjąć każdy worek infuzyjny z metalowej kasety.
- Sprawdzić, czy na worku infuzyjnym/workach infuzyjnych znajduje się nazwa Skysona.
- Sprawdzić, czy tożsamość pacjenta jest zgodna z niepowtarzalnym identyfikatorem pacjenta znajdującym się na worku infuzyjnym/workach infuzyjnych z produktem Skysona i arkusza informacyjnym dotyczącym serii. Produkt leczniczy Skysona jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego. Nie podawać produktu Skysona, jeśli informacje na etykiecie pacjenta znajdującej się na worku infuzyjnym nie są zgodne danymi pacjenta, który ma otrzymać infuzję.
- Sprawdzić czy liczba worków infuzyjnych jest prawidłowa oraz potwierdzić, że termin ważności każdego worka infuzyjnego nie upłynął, korzystając z załączonego arkusza informacyjnego dotyczącego serii.
- Każdy worek infuzyjny należy skontrolować pod kątem naruszenia integralności przed rozmrożeniem i przeprowadzeniem infuzji. Jeśli worek infuzyjny jest uszkodzony, należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiału pochodzenia ludzkiego i natychmiast skontaktować się z firmą bluebird bio.

Rozmrożenie

- W przypadku dostarczenia więcej niż jednego worka infuzyjnego, zawartość każdego worka infuzyjnego należy rozmrozić i podać w całości przed rozmrożeniem i podaniem kolejnego worka.
- Nie pobierać próbek, napromieniowywać ani nie zamrażać ponownie produktu leczniczego.
- Produkt Skysona należy rozmrozić w temperaturze 37°C w kąpielii wodnej lub kąpielii suchej. Rozmrażanie każdego worka infuzyjnego trwa ok. 2 do 4 minut. Produktu leczniczego nie należy nadmiernie rozmrażać. Produktu leczniczego nie należy pozostawiać bez nadzoru, nie należy również zanurzać portów infuzyjnych, jeśli rozmrażanie zachodzi w kąpielii wodnej.
- Po rozmrożeniu delikatnie wymieszać produkt leczniczy, masując worek infuzyjny, dopóki jego zawartość nie stanie się jednolita.

Podanie

- Odsłonić sterylny port na worku infuzyjnym poprzez oderwanie ochronnej osłony znajdującej się na porcie.
- Należy uzyskać dostęp do worka infuzyjnego z produktem leczniczym i wykonać infuzję zgodnie ze standardowymi procedurami podawania produktów terapii komórkowej obowiązującymi w ośrodku podania produktu. Nie stosować wbudowanego filtra krwi ani pompy infuzyjnej.
- Produkt Skysona należy podać możliwie jak najprędzej i przechowywać w temperaturze pokojowej (20°C–25°C) nie dłużej niż 4 godziny po rozmrożeniu.
- Produkt Skysona z każdego worka infuzyjnego należy podać za pomocą infuzji dożylną w ciągu mniej niż 60 minut.
- Należy przepłukać produkt Skysona pozostający w worku infuzyjnym oraz wszelkich przewodach co najmniej 50 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby zapewnić podanie pacjentowi możliwie jak największej liczby komórek.

Środki ostrożności, które należy podjąć podczas utylizacji produktu leczniczego

Niewykorzystany produkt leczniczy i wszystkie materiały, które miały kontakt z produktem Skysona (odpady stałe lub płynne) należy traktować jako potencjalnie skażone odpady i utylizować zgodnie z lokalnymi wymogami dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzącymi od ludzi.

Przypadkowa ekspozycja

W razie przypadkowej ekspozycji należy przestrzegać miejscowych wytycznych dotyczących postępowania z materiałami pozyskanymi z komórek ludzkich, co może obejmować mycie skażonej skóry i usunięcie skażonej odzieży. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły mieć kontakt z produktem Skysona, muszą zostać odkażone odpowiednim środkiem dezynfekującym.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1563/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ
SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH
SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI)
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 (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy (wytwórców) biologicznej substancji czynnej (biologicznych substancji czynnych)

Minaris Regenerative Medicine GmbH

Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NIEMCY

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NIEMCY

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

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie innych 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 (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB 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 produktu leczniczego Skysona na rynek w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi zatwierdzić treść i format materiałów szkoleniowych i plan ich wdrożenia, w tym wykorzystywane środki przekazu, rodzaje dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu, w porozumieniu z właściwym krajowym organem regulacyjnym.

Materiały szkoleniowe mają na celu dostarczenie dodatkowych informacji dotyczących stosowania produktu Skysona.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, gdzie produkt Skysona będzie dostępny w sprzedaży, wszyscy pracownicy służby zdrowia i pacjenci/rodzice/opiekunowie, którzy mogą przepisywać, wydawać lub stosować produkt Skysona mieli dostęp do następującego zestawu materiałów edukacyjnych lub otrzymali go:

- materiały szkoleniowe dla lekarza;
- zestaw dokumentów informacyjnych dla pacjenta.

Materiały szkoleniowe dla lekarza powinny zawierać:

- charakterystykę produktu leczniczego;
- przewodnik dla pracowników służby zdrowia;
- przewodnik dotyczący obchodzenia się z produktem i jego podawania.

- **Przewodnik dla pracowników służby zdrowia** powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- Należy zawrzeć informacje na temat ostrzeżeń i środków ostrożności w odniesieniu do środków stosowanych w mobilizacji i kondycjonowaniu.
- Leczenie produktem leczniczym Skysona w ramach badań klinicznych wiązało się z występowaniem długotrwałych cytopenii/pancytopenii. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy długotrwałymi cytopeniami/pancytopenią a częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w postaci krwawienia albo zakażenia. Po podaniu infuzji produktu leczniczego Skysona należy przeprowadzić badanie morfologiczne krwi, a pacjentów należy monitorować pod kątem krwawienia i zakażeń.
- Informacje o tym, że leczenie z zastosowaniem produktu Skysona jest powiązane z potencjalnym ryzykiem wystąpienia onkogenezy insercyjnej (np. mielodysplazji, białaczki, chłoniaka). Należy poinformować wszystkich pacjentów o objawach mielodysplazji, białaczki i chłoniaka oraz należy zalecić im natychmiastowe zwrócenie się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia takich objawów. Należy monitorować wszystkich pacjentów co najmniej raz w roku, w tym poprzez badanie morfologiczne krwi, pod kątem występowania mielodysplazji, białaczki albo chłoniaka.
- Konieczne jest uzyskanie ujemnego wyniku w badaniach serologicznych na obecność wirusa HIV w celu dopuszczenia materiałów biologicznych pacjenta do aferezy w celu wytworzenia produktu Skysona.
- Możliwe ryzyko braku lub utraty odpowiedzi na terapię genową może prowadzić do ponownego wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby.

- Leczenie z zastosowaniem produktu Skysona wiąże się z krótkoterminowym potencjalnym ryzykiem niepowodzenia przeszczepienia neutrofilii, w którym to przypadku należy podać komórki ratunkowe.
 - Leczenie produktem leczniczym Skysona wiąże się z potencjalnym ryzykiem nieprzyjęcia się przeszczepu płytek krwi, które może wymagać leczenia wspomagającego.
 - Potrzeba wyjaśnienia pacjentom i zagwarantowania, że rozumieją oni:
 - potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leczenia z zastosowaniem produktu Skysona;
 - objawy podmiotowe i przedmiotowe krwawienia i zakażenia oraz działania, jakie należy podjąć;
 - objawy mielodysplazji, białaczki i chłoniaka i jak należy postępować w razie ich wystąpienia;
 - znaczenie corocznych badań kontrolnych, w tym wykonywania co najmniej raz w roku badań morfologicznych krwi;
 - treść przewodnika dla pacjenta;
 - konieczność noszenia przy sobie karty ostrzegawczej dla pacjenta i okazywania jej każdemu pracownikowi służby zdrowia;
 - informację o włączeniu pacjenta do badania rejestrowego REG-502.
 - Zakres badania rejestrowego REG-502 i w jaki sposób włączyć pacjentów.
- **Przewodnik dotyczący obchodzenia się z produktem i jego podawania dla pracowników służby zdrowia** powinien zawierać następujące kluczowe elementy:
 - Informacje dotyczące otrzymywania i przechowywania produktu Skysona i w jaki sposób należy sprawdzać produkt Skysona przed jego podaniem;
 - Informacje dotyczące rozmrażania produktu Skysona;
 - Informacje dotyczące sprzętu ochronnego i postępowania w przypadku wylania produktu.

Zestaw dokumentów informacyjnych dla pacjenta powinien zawierać:

- ulotkę dołączoną do opakowania;
 - poradnik dla pacjenta/rodzica/opiekuna;
 - kartę ostrzegawczą dla pacjenta.
- **Przewodnik dla pacjenta/rodzica/opiekuna** powinien zawierać następujące kluczowe informacje:
 - Leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Skysona wiąże się z ryzykiem występowania długotrwałych cytopenii/pancytopenii, które mogą powodować zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia zakażenia lub krwawienia. Informacje o objawach podmiotowych i przedmiotowych krwawienia i zakażenia oraz o konieczności skontaktowania się z lekarzem.
 - Informacje o tym, że leczenie z zastosowaniem produktu Skysona jest związane z potencjalnym ryzykiem wykształcenia nowotworu złośliwego (np. mielodysplazji, białaczki, chłoniaka). Informacje na temat objawów mielodysplazji, białaczki lub chłoniaka i konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w razie wystąpienia takich objawów.
 - Znaczenie corocznych badań kontrolnych i wykonywania co najmniej raz w roku badań morfologicznych krwi.
 - Informacje na temat karty ostrzegawczej dla pacjenta i konieczności noszenia jej ze sobą oraz poinformowania wszystkich leczących pacjenta pracowników służby zdrowia, że pacjent był leczony produktem Skysona.
 - Leczenie produktem leczniczym Skysona wiąże się z możliwym ryzykiem nieprzyjęcia się przeszczepu płytek krwi, które może wymagać leczenia.

- Informacje o tym, że potencjalne ryzyko braku lub utraty odpowiedzi na terapię genową może prowadzić do ponownego wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych adrenoleukodystrofii mózgowej.
- Informację o włączeniu pacjenta do badania rejestrowego REG-502.
- **Karta ostrzegawcza dla pacjenta** powinna zawierać następujące kluczowe informacje:
 - Informacje dotyczące ryzyka wystąpienia długotrwałych cytopenii/pancytopenii i potencjalnych zakażeń lub krwawień.
 - Komunikat, że pacjent był leczony z zastosowaniem terapii genowej i nie powinien być dawcą krwi, narządów, tkanek ani komórek.
 - Komunikat, że pacjent był leczony produktem Skysona, przy czym należy podać numer partii produktu i datę (daty) leczenia.
 - Szczegółowe informacje na temat zgłaszania zdarzeń niepożądanych.
 - Informacje na temat możliwości uzyskania fałszywie dodatniego wyniku w określonych testach na obecność wirusa HIV dostępnych w sprzedaży w wyniku stosowania produktu Skysona.
 - Komunikat o tym, że ważne jest poddawanie się corocznym badaniom kontrolnym, w tym wykonywanie badania morfologicznego co najmniej raz w roku.
 - Dane kontaktowe na potrzeby uzyskania dodatkowych informacji przez pacjenta lub pracowników służby zdrowia.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Skysona jest dostępny w sprzedaży, wdrożony został system mający na celu kontrolę dystrybucji produktu Skysona jako rutynowe działanie mające na celu minimalizację ryzyka. Należy wypełniać następujące wymogi przed przepisaniem, wyprodukowaniem, wydaniem i zastosowaniem produktu:

- Produkt Skysona będzie udostępniany jedynie przez ośrodki zdrowia zatwierdzone przez firmę bluebird bio, które mogą wykazać posiadanie odpowiednich procedur i umowy dotyczącej zachowania jakości, w celu zagwarantowania identyfikowalności komórek pacjenta i wytworzonego produktu leczniczego w przekazie pomiędzy szpitalem zapewniającym leczenie i miejscem wytwarzania. Przed pobraniem komórek od dawcy metodą aferezy zostanie uruchomiony system identyfikowalności, tj. portal usługowy, który będzie zawierać zestaw numerów identyfikacyjnych właściwy dla konkretnego pacjenta. Numery te zostaną udokumentowane przez zatwierdzony ośrodek zdrowia w dokumentacji ośrodka i dokumentacji medycznej pacjenta. Ponadto wszystkie numery identyfikacyjne będą dokumentowane i śledzone przez firmę bluebird bio i wytwórcę produktu leczniczego w dokumentacji dołączonej do komórek autologicznych i w systemach służących do śledzenia przebiegu pracy.
- Proces kwalifikacji podmiotu leczniczego obejmuje obowiązkowe szkolenie pracowników służby zdrowia w danym szpitalu, w tym w zakresie zamawiania, zarządzania i postępowania z produktem Skysona, a także w zakresie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) dotyczącej tego produktu. Proces włączania pacjentów do leczenia produktem Skysona będzie prowadzony za pomocą portalu usługowego i będzie obejmować wybór wskazania zgodnego z ChPL albo „innego zastosowania”, co będzie skutkować powiadomieniem o zamierzonym zastosowaniu pozarejestacyjnym. W przypadku wybrania w systemie portalu usługowego opcji „inne zastosowanie” proces zamówienia zostanie wstrzymany i zostanie rozpoczęta konsultacja z zespołem ds. medycznych firmy bluebird bio, co zminimalizuje zagrożenie związane z zastosowaniem pozarejestacyjnym.

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

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

Opis	Termin
------	--------

Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. PASS): W celu dalszego scharakteryzowania i rozpatrzenia w szerszym kontekście długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Skysona u pacjentów adrenoleukodystrofią mózgową (CALD) podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedłożyć wyniki prospektywnego obserwacyjnego badania rejestrowego (REG-502) u pacjentów z CALD leczonych produktem Skysona lub z zastosowaniem allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) zgodnie z ustalonym protokołem (Stargazer).	Okresowe raporty należy przedkładać zgodnie z RMP. Sprawozdanie końcowe: 2042
Aby ocenić długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Skysona u pacjentów z adrenoleukodystrofią mózgową (CALD), podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć ostateczną ocenę wyników badania LTF-304.	Okresowe raporty należy przedkładać zgodnie z RMP. Sprawozdanie końcowe: 2037

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH —
METAŁOWA KASETA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Skysona 2-30 × 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji
elivaldogene autotemcel (komórki CD34⁺ kodujące gen *ABCD1*)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Autologiczna populacja wzbogacona komórkami CD34⁺ zawierająca krwiotwórcze komórki macierzyste transdukowane wektorem lentiwirusowym kodującym komplementarny kwas deoksyrybonukleinowy genu *ABCD1* odpowiedzialnego za ludzkie białko adrenoleukodystrofii (ALDP).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również Cryostor CS5 (zawiera sól).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji

Około 20 ml

Informacje na temat liczby worków infuzyjnych i liczby komórek CD34⁺ na kg dla tego pacjenta znajdują się w arkuszu informacyjnym dotyczącym serii.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego.

**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):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w fazie parowej ciekłego azotu w temperaturze $\leq -140^{\circ}\text{C}$ do czasu rozmrożenia i podania. Worek infuzyjny/worki infuzyjne należy przechowywać w metalowej kasce/metalowych kasetach. Rozmrożonego produktu nie należy ponownie zamrażać. Okres ważności po rozmrożeniu: maksymalnie 4 godziny w temperaturze pokojowej (20°C – 25°C)

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

Ten lek zawiera komórki krwi ludzkiej. Niewykorzystany lek albo odpady należy poddać utylizacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami będącymi materiałem pozyskanym od ludzi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1563/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nazwisko:
Imię:
Data urodzenia:
Nr identyfikacyjny pacjenta:
DIN:
Lot:
Identyfikator kraju pochodzenia:
Identyfikator worka:

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.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

WOREK INFUZYJNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Skysona 2-30 × 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji
elivaldogene autotemcel (komórki CD34⁺ kodujące gen *ABCD1*)
Do podania dożylnego.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

Okres ważności po rozmrożeniu: maksymalnie 4 godziny w temperaturze pokojowej (20°C–25°C)

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nazwisko

Imię:

Data urodzenia:

Nr identyfikacyjny pacjenta:

DIN:

Lot:

Identyfikator kraju pochodzenia:

Identyfikator worka:

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

Około 20 ml dyspersji komórek w worku.

Informacje na temat liczby worków infuzyjnych i liczby komórek CD34⁺ na kg dla tego pacjenta znajdują się w arkuszu informacyjnym dotyczącym serii.

6. INNE

Tylko do stosowania autologicznego.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA ARKUSZU INFORMACYJNYM DOTYCZĄCYM SERII DOŁĄCZONYM DO KAŻDEGO ZESTAWU WYSYLANEGO DO JEDNEGO PACJENTA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Skysona 2-30 × 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji
elivaldogene autotemcel (komórki CD34⁺ kodujące gen *ABCD1*)
Podanie dożylnie

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Skysona to autologiczna populacja wzbogacona komórkami CD34⁺ zawierająca krwiotwórcze komórki macierzyste transdukowane wektorem lentiwirusowym kodującym komplementarny kwas deoksyrybonukleinowy genu *ABCD1* odpowiedzialnego za ludzkie białko adeno-leukodystrofii (ALDP).

3. KODY DONACJI I PRODUKTU

DANE PACJENTA

Imię i nazwisko:
Data urodzenia (DD/MM/RRRR):
Waga przy pierwszym pobraniu (kg):
Nr identyfikacyjny pacjenta:

4. NUMER SERII, ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK ORAZ TERMIN WAŻNOŚCI

INFORMACJA NA TEMAT DOSTARCZONEJ PARTII (DOSTARCZONYCH PARTII)

Wyprodukowano i włączono do przesyłki następującą partię/następujące partie:

Numer partii (Lot) / Identyfikator kraju pochodzenia	DIN (Wymienić wszystkie pobrania)	Liczba worków infuzyjnych	Identyfikator worka (Wymienić każdy worek infuzyjny)	Moc (× 10 ⁶ komórek/ml)	Komórki CD34 ⁺ (× 10 ⁶ komórek CD34 ⁺)	Termin ważności (DD/MM/RR RR)

5. DAWKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Całkowita liczba worków infuzyjnych: ____

Dawka: $\{N.N\} \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg

Zalecana minimalna dawka leku Skysona wynosi $5,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg. W badaniach klinicznych podawana dawka nie przekraczała $38,2 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg.

6. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

NALEŻY ZACHOWAĆ TEN DOKUMENT, ABY MIEĆ DO NIEGO DOSTĘP PODCZAS INFUZJI LEKU SKYSONA.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tylko do stosowania autologicznego.

7. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

INSTRUKCJE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA I STOSOWANIA

Przechowywać w fazie parowej ciekłego azotu w temperaturze $\leq -140^\circ\text{C}$ do czasu rozmrożenia i podania. Worek infuzyjny/worki infuzyjne należy przechowywać w metalowej kasce/metalowych kasetach.

Okres ważności po rozmrożeniu: maksymalnie 4 godziny w temperaturze pokojowej (20°C – 25°C)
Rozmrożonego produktu nie należy ponownie zamrażać.

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

Ten lek zawiera komórki krwi ludzkiej. Niezużyty lek albo odpady muszą zostać zutylizowane zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami będącymi materiałami pochodzącymi od ludzi.

9. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I NUMER DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

10. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1563/001

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta lub opiekuna

Skysona 2-30 × 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji.
elivaldogene autotemcel (autologiczne komórki CD34⁺ kodujące gen ABCD1)

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

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku u pacjenta/dziecka, 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 wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Lekarz albo pielęgniarka przekaze pacjentowi Kartę ostrzegawczą dla pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do stosowania leku Skysona. Należy uważnie ją przeczytać i postępować zgodnie z instrukcjami w niej zawartymi.
- Kartę ostrzegawczą dla pacjenta należy mieć zawsze przy sobie i zawsze okazywać ją lekarzowi albo pielęgniarce podczas wizyt albo w przypadku przyjęcia do szpitala.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Skysona i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Skysona u pacjenta albo u dziecka
3. Jak wytwarza się i podaje lek Skysona
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Skysona
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Skysona i w jakim celu się go stosuje

Lek Skysona stosuje się do leczenia ciężkiej choroby genetycznej nazywanej adrenoleukodystrofią mózgową (cerebral adrenoleukodystrophy, CALD) u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

U osób z tym CALD występuje zmiana w genie odpowiadającym za wytwarzanie białka zwanego białkiem adrenoleukodystrofii (ALDP). Organizm osób z CALD nie potrafi wytwarzać tego białka lub białko w organizmie tych osób nie działa dobrze. Prowadzi to do gromadzenia się w organizmie kwasów tłuszczowych o bardzo długich łańcuchach, szczególnie w mózgu. Te kwasy tłuszczowe powodują poważne uszkodzenia komórek mózgu. W przypadku braku leczenia uszkodzenia te będą prowadzić do problemów ze wzrokiem, słuchem, mową, chodzeniem lub myśleniem, a także prawdopodobnie doprowadzą do zgonu.

Skysona jest lekiem stosowanym w terapii genowej. Jest on przygotowywany specjalnie dla każdego pacjenta przy wykorzystaniu jego własnych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Z krwi pacjenta pobrane zostaną komórki nazywane komórkami macierzystymi. Następnie zostaną zmodyfikowane w laboratorium poprzez wprowadzenie działającego genu odpowiadającego za wytwarzanie białka ALDP. Po podaniu pacjentowi/dziecku leku Skysona, który składa się z tych zmodyfikowanych komórek, komórki te rozpoczną wytwarzanie białka ALDP, które będzie następnie

rozkładać kwasy tłuszczowe o bardzo długich łańcuchach. Przewiduje się, że spowolni to postęp choroby.

Lek Skysona podaje się w postaci kroplówki (infuzji) do żyły (dożylnie). Więcej informacji na temat tego, co dzieje się przed leczeniem i w jego trakcie, znajduje się w punkcie 3 „Jak wytwarza się i podaje lek Skysona”.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Skysona u pacjenta albo u dziecka

Nie należy stosować leku Skysona:

- jeśli pacjent albo dziecko ma uczulenie na którykolwiek ze składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjent albo dziecko ma alergię na jakiekolwiek składniki zawarte w lekach, które zostaną mu podane przed leczeniem z zastosowaniem leku Skysona (patrz punkt 3)

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Informacje dotyczące komórkowych produktów leczniczych takich jak lek Skysona muszą być przechowywane w szpitalu przez 30 lat. Przechowywane informacje na temat pacjenta albo dziecka będą obejmować jego imię i nazwisko oraz numer podanej partii leku Skysona.
- Lek Skysona jest wytwarzany z własnych komórek macierzystych pacjenta albo dziecka i należy podawać go wyłącznie temu pacjentowi albo temu dziecku.
- Składnik leku Skysona o nazwie dimetylosulfotlenek (dimethyl sulfoxide, DMSO) może powodować reakcję alergiczną, dlatego też lekarz lub pielęgniarz powinni dokładnie obserwować pacjenta podczas infuzji i po jej zakończeniu pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych reakcji.

Przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem leku Skysona lekarz:

- zbada czynność nerek i wątroby;
- przeprowadzi badanie w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV);
- omówi możliwy wpływ leku kondycjonującego na płodność (patrz punkt „Płodność u mężczyzn i kobiet” poniżej);
- przeprowadzi przygotowania do pobrania komórek macierzystych (mobilizacja), a następnie usunie komórki ze szpiku kostnego dziecka w celu przygotowania do podania leku Skysona (kondycjonowanie). Więcej informacji na ten temat, w tym na temat możliwych działań niepożądanych stosowanych leków, podano w punktach 3 i 4.

Po leczeniu z zastosowaniem leku Skysona

- Liczba krwinek może być obniżona przez ponad dwa miesiące po przebytych kondycjonowaniu i leczeniu z zastosowaniem leku Skysona. W tym czasie może istnieć ryzyko wystąpienia krwawienia i zakażenia. Lekarz będzie prowadził obserwację poprzez badania krwi i poinformuje pacjenta, gdy liczba krwinek powróci do bezpiecznego poziomu.
- Jeśli w ciągu pierwszych trzech miesięcy po podaniu leku Skysona konieczne będzie przetoczenie krwi, wówczas produkty krwiopochodne należy poddać napromienianiu. Zmniejszy to liczbę krwinek białych zwanych limfocytami i ograniczy ryzyko wystąpienia reakcji poprzetoczeniowej.
- Po leczeniu lekiem Skysona pacjent nie będzie mógł w przyszłości zostać dawcą krwi, organów, tkanek ani komórek. Dzieje się tak, ponieważ Skysona jest lekiem terapii genowej.

- Dodanie nowego genu do komórek macierzystych pacjenta może teoretycznie wywołać nowotwory krwi (mielodysplazję, białaczkę i chłoniaka). Po zakończeniu leczenia lekarz będzie monitorować pacjenta co najmniej raz w roku, w tym za pomocą badań krwi, przez co najmniej 15 lat w celu sprawdzenia, czy u pacjenta nie występują żadne objawy nowotworu krwi. W przypadku gorączki, odczuwania większego zmęczenia niż zazwyczaj, niezamierzonej utraty masy ciała albo częstych krwawień z nosa, krwawień albo powstawania siniaków należy skontaktować się z lekarzem.
- Lek Skysona przygotowuje się przy wykorzystaniu fragmentów wirusa HIV, które zostały zmodyfikowane tak, aby nie mogły wywołać infekcji HIV. Wirus ten służy do wprowadzenia działającego genu do komórek macierzystych z krwi dziecka.
- Mimo że ten lek nie spowoduje zakażenia wirusem HIV, wprowadzenie leku Skysona do krwi może powodować uzyskanie fałszywie dodatniego wyniku testu na HIV w niektórych testach komercyjnych, które rozpoznają element HIV wykorzystany do przygotowania leku Skysona. W przypadku uzyskania dodatniego wyniku testu HIV po leczeniu należy się skontaktować z lekarzem lub pielęgniarką.

Brak możliwości ukończenia leczenia z zastosowaniem produktu Skysona albo niepowodzenie leczenia

Przed zastosowaniem leku Skysona pacjentowi albo dziecku zostanie podany lek kondycjonujący celem usunięcia obecnych komórek szpiku kostnego.

Jeśli podanie leku Skysona po przyjęciu leku kondycjonującego nie będzie możliwe lub jeśli zmodyfikowane komórki macierzyste nie przyjmą się w organizmie, lekarz może podać pacjentowi infuzję zawierającą własne komórki macierzyste pacjenta, które zostały pobrane przed rozpoczęciem leczenia i były przechowywane od tego czasu (patrz również punkt 3, Jak wytwarza się i podaje lek Skysona). W przypadku odzyskania oryginalnych komórek pacjent albo dziecko nie odniesie żadnych korzyści z leczenia.

Lek Skysona a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta albo dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent albo dziecko planuje przyjmować.

Nie należy podawać dziecku żadnych leków na zakażenie wirusem HIV przez co najmniej jeden miesiąc przed podaniem leków mobilizujących (patrz również punkt 3, Jak wytwarza się i podaje lek Skysona). Jeżeli podanie tego rodzaju leków jest konieczne, procedura zostanie przełożona.

Nie zaleca się podawania **szczepionek zawierających żywe drobnoustroje** w ciągu sześciu tygodni przed podaniem leku kondycjonującego w celu przygotowania do leczenia z zastosowaniem leku Skysona ani po zastosowaniu leczenia, gdy układ odpornościowy (układ obronny organizmu) będzie powracał do prawidłowego działania. Należy porozmawiać z lekarzem w przypadku planowanych szczepień.

Antykoncepcja, ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Metody antykoncepcji u mężczyzn i kobiet

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę i mężczyźni zdolni do spłodzenia potomstwa muszą stosować niezawodną metodę antykoncepcji od okresu przed pobraniem komórek macierzystych przez co najmniej 6 miesięcy po podaniu leku Skysona. Niezawodne metody antykoncepcji obejmują wkładkę wewnątrzmaciczną lub połączenie doustnych środków antykoncepcyjnych (tj. pigułki) i prezerwatywy. Należy również zapoznać się z informacjami dotyczącymi antykoncepcji przedstawionymi w ulotce dołączonej do opakowania leku kondycjonującego.

Ciąża

Leku Skysona nie wolno stosować w okresie ciąży ze względu na lek kondycjonujący.

U kobiet zdolnych do zajścia w ciążę wykonany zostanie test ciążowy przed rozpoczęciem mobilizacji, przed podaniem leku kondycjonującego oraz przed leczeniem z zastosowaniem leku Skysona w celu potwierdzenia, że nie są one w ciąży. Kobiety, które zajdą w ciążę po leczeniu z zastosowaniem leku Skysona, powinny skontaktować się ze swoim lekarzem prowadzącym.

Dodatkowy gen podany z lekiem Skysona nie zostanie przekazany płodowi w przypadku ciąży, a nienarodzone dziecko będzie wciąż narażone na ryzyko odziedziczenia oryginalnego genu *ABCD1*, co w przypadku jego braku albo niedziałania powoduje adrenoleukodystrofię.

Karmienie piersią

Leku Skysona nie wolno stosować w okresie karmienia piersią. Nie wiadomo, czy składniki leku Skysona mogą przenikać do mleka kobiet karmiących piersią.

Płodność u mężczyzn i kobiet

Po otrzymaniu leku kondycjonującego można utracić zdolność do zajścia w ciążę albo spłodzenia dziecka. W przypadku obaw należy porozmawiać o tym z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Skysona nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże mobilizacja i leki kondycjonujące mogą powodować zawroty głowy i zmęczenie. Pacjent powinien albo dziecko powinno unikać aktywności wymagających utrzymania równowagi (takich jak jazda na rowerze albo deskorolce) oraz prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli odczuwa zawroty głowy, zmęczenie albo źle się czuje.

Lek Skysona zawiera sól

Lek zawiera 391-1564 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej/stołowej) w każdej dawce. Odpowiada to 20-78% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak wytwarza się i podaje lek Skysona

Około 2 miesięcy przed leczeniem z wykorzystaniem leku Skysona, pacjentowi albo dziecku zostanie podany lek, który przeniesie komórki macierzyste ze szpiku do krwiobiegu (mobilizacja). Następnie będzie można pobrać komórki macierzyste za pomocą maszyny oddzielającej komponenty krwi (maszyny do aferezy). Pobranie wystarczającej liczby komórek macierzystych może wymagać zbierania ich w ciągu więcej niż 1 sesji w celu zarówno przygotowania leku Skysona, jak i przechowania komórek zastępczych, jeśli leku Skysona nie będzie można podać lub jeśli nie będzie działać.

W jaki sposób lek Skysona będzie podawany pacjentowi albo dziecku

Lek Skysona podaje się w postaci kroplówki (infuzji) do żyły, zazwyczaj przez centralny cewnik żylny. Lek może być podawany wyłącznie w szpitalu specjalistycznym przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z CALD, w przeszczepianiu szpiku kostnego i stosowaniu leków wykorzystywanych w terapii genowej. Lek Skysona podaje się jednorazowo. Nie zostanie on podany ponownie. Jeżeli lek Skysona nie zadziała, pacjent stawi się ponownie w ośrodku leczniczym i zostaną mu przetoczone własne zastępcze komórki macierzyste. Komórki te nie zawierają leku, w związku z czym występująca u pacjenta CALD nie będzie leczona.

Punkt czasowy	Co się dzieje	Dlaczego
Około 2 miesięcy przed infuzją leku Skysona	Zostaje podany lek mobilizacyjny.	W celu przeniesienia komórek macierzystych ze szpiku do krwiobiegu.

Około 2 miesięcy przed infuzją leku Skysona	Zostają pobrane komórki macierzyste.	W celu przygotowania leku Skysona i w celu przechowania pewnej części komórek macierzystych jako komórek zastępczych, jeśli okażą się one potrzebne.
Co najmniej 6 dni przed infuzją leku Skysona	W szpitalu podawany jest lek kondycjonujący.	W celu przygotowania szpiku kostnego do leczenia poprzez zniszczenie komórek w szpiku kostnym, tak aby możliwe było zastąpienie ich zmodyfikowanymi komórkami zawartymi w leku Skysona.
Rozpoczęcie podawania leku Skysona	Lek Skysona podaje się dożylnie w kroplówce (w postaci infuzji). Lek zostanie podany w szpitalu, a podawanie leku z każdego worka infuzyjnego nie będzie trwać dłużej niż 60 minut. Liczba worków infuzyjnych będzie różna u każdego pacjenta.	W celu dodania komórek macierzystych zawierających gen ALDP do szpiku kostnego.
Po infuzji leku Skysona	Pacjent albo dziecko prawdopodobnie pozostanie w szpitalu przez ok. 3-6 tygodni,	Aby dojść do siebie i być monitorowanym do czasu, aż lekarz upewni się, że opuszczenie szpitala jest bezpieczne.

4. Możliwe działania niepożądane

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

Niektóre działania niepożądane są związane z lekiem mobilizującym i pobraniem komórek macierzystych lub z lekiem kondycjonującym stosowanym w celu przygotowania szpiku kostnego do leczenia lekiem Skysona. Należy omówić z lekarzem możliwe działania niepożądane związane z mobilizacją i lekiem kondycjonującym. Należy również przeczytać ulotkę dla pacjenta dla tych leków.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta albo dziecka wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane po otrzymaniu leczenia. Działania niepożądane wymienione poniżej występują zazwyczaj w ciągu kilku dni do kilku tygodni po podaniu leczenia, ale mogą również pojawić się znacznie później.

Mobilizacja i pobranie komórek macierzystych

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- wyniki badania krwi wskazujące na małe stężenie potasu we krwi

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10)

- mała liczba płytek krwi, co może powodować krwawienia
- mała liczba czerwonych krwinek, co może powodować zmęczenie
- wyniki badania krwi wskazujące na małe stężenie magnezu

- ból głowy
- wysokie ciśnienie krwi
- mdłości (nudności), wymioty
- uczucie mrowienia w jamie ustnej
- swędzenie skóry
- ból kości, rąk i nóg

Lek kondycjonujący

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- mała liczba białych krwinek, czasami z gorączką, co może prowadzić do wystąpienia zakażenia
- mała liczba krwinek czerwonych, co może powodować zmęczenie
- mała liczba płytek krwi, co może prowadzić do krwawienia
- gorączka
- ból w jamie ustnej
- krwawienie z nosa,
- wyniki badań krwi wskazujące na obniżenie stężenia magnezu, potasu lub fosforanów
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych
- ból głowy
- osłabienie łaknienia
- ból żołądka, zaparcia, biegunka
- mdłości (nudności), wymioty
- nietypowe wypadanie lub przerzedzanie się włosów
- ciemne plamy na skórze
- wysokie ciśnienie krwi

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10)

- różnego rodzaju zakażenia różnych części ciała, które mogą być wywołane przez wirusy, bakterie albo grzyby. Mogą one obejmować zakażenie krwi albo zakażenie związane ze stosowaniem cewnika dożylnego, zakażenie układu pokarmowego, zakażenie ucha, pleśniawkę, drożdżakowe zakażenie odbytu, zakażenie dróg oddechowych. Zakażenia te mogą powodować objawy takie jak uczucie gorąca (gorączka), dreszcze lub pocenie się, kaszel, biegunka i wymioty
- zaburzenia czynności nadnerczy, które mogą skutkować niebezpiecznie niskim ciśnieniem krwi
- niski poziom tlenu we krwi zmierzony za pomocą urządzenia monitorującego
- wysoka aktywność hormonu antydiuretycznego prowadząca do zatrzymywania wody w organizmie
- stan zapalny wyściółki przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu), niewielkie rozdarcie tkanki wyścielającej odbyt (szczelina odbytu), stan zapalny lub swędzenie odbytu
- krew w kale, plamy na skórze spowodowane krwawieniem podskórnym, krwawienie w gałce ocznej, wydłużenie czasu krzepnięcia krwi
- podrażnienie żołądka
- nietrzymanie moczu, krew w moczu, dyskomfort podczas oddawania moczu, ból dróg moczowych
- ból gardła, ból jamy ustnej, odbytnicy, penisa, węzłów chłonnych
- powolna lub przyspieszona akcja serca
- przyspieszony oddech
- nadmierne pocenie się
- wyniki badań krwi wskazujące na obniżenie ilości przeciwciał
- wyniki badań krwi wskazujące na obniżenie stężenia sodu, wyniki badań krwi wskazujące na zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, dehydrogenazy mleczanowej
- obniżone stężenie glukozy we krwi

- kaszel
- katar
- zmniejszone czucie skóry nóg
- suchość skóry, łuszczenie się lub swędzenie skóry, wysypka, wysypka pieluszkowa, owrzodzenie na mosznie
- mimowolne ruchy (drżenie)
- osłabienie odruchów
- reakcja alergiczna na przetoczenie płytek krwi
- niechęć do połykania leków
- obrzęk twarzy lub ciała
- zmęczenie, trudności z zasypianiem
- zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała

Skysona

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10)

- mała liczba krwinek białych, co może prowadzić do zakażenia
- mała liczba krwinek czerwonych, co może prowadzić do zmęczenia
- mała liczba płytek krwi, co może prowadzić do krwawienia
- zakażenie wirusowe pęcherza. Może to powodować objawy takie jak uczucie gorąca (gorączka), dreszcze lub pocenie się, krew w moczu, ból w dolnej części jamy brzusznej, a u małych dzieci również wymioty
- wymioty

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta albo dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiadzić 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 Skysona

Te informacje są przeznaczone wyłącznie dla pracowników służby zdrowia. Informacje te są podawane wyłącznie do informacji pacjenta.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pojemniku zewnętrznym i worku infuzyjnym.

Przechowywać w temperaturze -140°C lub niższej przez okres maksymalnie sześciu miesięcy.

Worki infuzyjne należy przechowywać w metalowych kasetach.

Nie zamrażać ponownie po rozmrożeniu.

Nie rozmrażać produktu, dopóki nie będzie gotowy do użycia. Po rozmrożeniu lek należy przechowywać w temperaturze pokojowej (20°C-25°C) i należy go zużyć w ciągu 4 godzin.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Skysona

- Substancją czynną leku są własne komórki macierzyste krwi dziecka zawierające funkcjonalne kopie genu *ALDP*. Stężenie w worku wynosi $2-30 \times 10^6$ komórek macierzystych krwi w mililitrze.
- Pozostałym składnikiem leku jest roztwór stosowany do zachowania zamrożonych komórek (patrz punkt 2, Lek Skysona zawiera sól).

Ten lek zawiera genetycznie zmodyfikowane ludzkie komórki krwi.

Jak wygląda lek Skysona i co zawiera opakowanie

Lek Skysona to dyspersja komórek bezbarwna do białej lub czerwonej, w tym w odcieniach białej i różu, jasnożółtej lub pomarańczowej. Lek jest dostarczany w jednym lub większej liczbie przezroczystych worków infuzyjnych, zapakowanych pojedynczo w przezroczysty worek wewnątrz zamkniętego metalowego pojemnika. Lek Skysona może być opakowany w jeden worek albo więcej worków o pojemności 20 ml w zależności od całkowitej liczby komórek w nim zawartych. W celu osiągnięcia pełnej dawki możliwe jest podanie jednego lub większej liczby worków.

Na każdym worku infuzyjnym i na każdym metalowym pojemniku jest nadrukowane imię i nazwisko pacjenta, data urodzenia oraz zakodowane informacje identyfikujące pacjenta albo dziecko.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Holandia

medinfo@bluebirdbio.com

Wytwórca

Minaris Regenerative Medicine GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Deutschland

bluebird bio (Germany) GmbH

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

Italia

bluebird bio (Italy) S.r.l.

Tel: +39 029 475 9755 (0800 728 026)

Ελλάδα, Κύπρος

Bluebird Bio Greece Single Member L.L.C.

+30 21 0300 5938

Nederland

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tel: +31 (0) 303 100 450

France

bluebird bio (France) SAS

Tél: +33 (0)1 85 14 97 89 (0800 914 510)

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Eesti, España, Hrvatska, Ireland, Ísland, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarorszag,

Malta, Norge, United Kingdom (Northern Ireland), Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tél/Tel/Τηλ/Tlf/Tηλ/Σίμι/Puh:

+31 (0) 303 100 450

medinfo@bluebirdbio.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}>.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

- Ten produkt leczniczy zawiera zmodyfikowane genetycznie ludzkie komórki krwi. Pracownicy służby zdrowia mający styczność z produktem leczniczym Skysona powinni stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice, odzież ochronną i środki ochrony oczu) w celu uniknięcia potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.
- Worki infuzyjne należy przechowywać w metalowych kasetach w oparach ciekłego azotu w temperaturze $\leq -140^{\circ}\text{C}$ do momentu, w którym będą gotowe do rozmrożenia i podania.

Przygotowanie do infuzji

- Produkt leczniczy Skysona jest wysyłany z zakładu produkcyjnego do magazynu centrum infuzyjnego w kriogenicznym pojemniku transportowym, który może zawierać wiele zamkniętych metalowych kaset przeznaczonych dla jednego pacjenta. Każda metalowa kasea zawiera jeden worek infuzyjny z produktem Skysona. Jeden pacjent może mieć wiele worków infuzyjnych.
- Wyjąć każdą metalową kasetę z płynnego azotu, a następnie wyjąć każdy worek infuzyjny z metalowej kasety.
- Należy sprawdzić, czy na worku infuzyjnym/workach infuzyjnych znajduje się nazwa Skysona.
- Sprawdzić, czy tożsamość pacjenta jest zgodna z niepowtarzalnym identyfikatorem pacjenta znajdującym się na worku infuzyjnym/workach infuzyjnych z produktem Skysona i w arkuszu informacyjnym dotyczącym serii. Produkt leczniczy Skysona jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego. Nie wolno podawać infuzji produktu leczniczego Skysona, jeżeli informacje na etykiecie pacjenta znajdującej się na worku infuzyjnym nie są zgodne z danymi pacjenta, który ma otrzymać infuzję.
- Sprawdzić czy liczba worków infuzyjnych jest prawidłowa oraz potwierdzić, że termin ważności każdego worka infuzyjnego nie upłynął, korzystając z załączonego arkusza informacyjnego dotyczącego serii.

- Każdy worek infuzyjny należy skontrolować pod kątem naruszenia integralności przed rozmrożeniem i przeprowadzeniem infuzji. Jeśli worek infuzyjny jest uszkodzony, należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami stanowiącymi materiał pochodzący od ludzi i natychmiast skontaktować się z firmą bluebird bio.

Rozmrażanie

- W przypadku dostarczenia więcej niż jednego worka infuzyjnego należy rozmrozić i podać całą zawartość każdego worka infuzyjnego przed rozmrożeniem kolejnego worka infuzyjnego.
- Nie pobierać próbek, napromieniowywać ani nie ponownie zamrażać produktu leczniczego.
- Rozmrozić produkt leczniczy Skysona w temperaturze 37°C w kąpeli wodnej lub kąpeli suchej. Rozmrożenie każdego worka infuzyjnego zajmuje około 2–4 minut. Produktu leczniczego nie należy nadmiernie rozmrażać. Produktu leczniczego nie należy pozostawiać bez nadzoru, nie należy również zanurzać portów infuzyjnych w kąpeli wodnej.
- Po rozmrożeniu delikatnie wymieszać produkt leczniczy, masując worek infuzyjny, dopóki jego zawartość nie stanie się jednolita.

Podawanie

- Odsłonić sterylny port na worku infuzyjnym poprzez oderwanie ochronnej osłony znajdującej się na porcie.
- Po odsłonięciu należy uzyskać dostęp do worka infuzyjnego produktu leczniczego i wykonać infuzję zgodnie ze standardowymi procedurami podawania produktów terapii komórkowej obowiązującymi w ośrodku podania produktu. Nie stosować wbudowanego filtra krwi ani pompy infuzyjnej.
- Produkt Skysona należy podać możliwie jak najprędzej i przechowywać nie dłużej niż 4 godziny w temperaturze pokojowej (20°C – 25°C) po rozmrożeniu.
- Produkt Skysona z każdego worka infuzyjnego należy podać za pomocą infuzji dożylną w ciągu mniej niż 60 minut.
- Aby zapewnić podanie pacjentowi możliwie jak największej liczby komórek, należy przepłukać produkt Skysona pozostający w worku infuzyjnym oraz wszelkich przewodach co najmniej 50 ml roztworu sodu chlorku do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Środki ostrożności, które należy podjąć w przypadku utylizacji produktu leczniczego

Niewykorzystany produkt leczniczy i wszystkie materiały, które miały kontakt z produktem Skysona (odpady stałe lub płynne) należy traktować jako potencjalnie skażone odpady i utylizować zgodnie z lokalnymi wymogami dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzącymi od ludzi.

Przypadkowa ekspozycja

W sytuacji przypadkowej ekspozycji należy postępować zgodnie z miejscowymi wytycznymi w zakresie materiałów pochodzących od ludzi, co może obejmować umycie skażonej skóry i zdjęcie skażonej odzieży. Powierzchnie robocze oraz materiały, które mogły mieć kontakt z produktem Skysona należy odkazić odpowiednim środkiem dezynfekcyjnym.