

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Strimvelis 1-10 x 10⁶ komórek/ml, zawiesina do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

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

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Produkt leczniczy jest pakowany do jednego albo większej liczby worków infuzyjnych. Każdy worek infuzyjny Strimvelis dla określonego pacjenta zawiera frakcję komórek wzbogaconą o autologiczne komórki CD34⁺, transdukowane wektorem retrowirusowym zawierającym ludzką sekwencję cDNA ADA.

Dane ilościowe dotyczące liczby komórek CD34⁺/kg oraz łącznej liczby komórek w produkcie są przedstawione w oznakowaniu każdej serii. Stężenie wynosi 1–10 x 10⁶ komórek CD34⁺/ml.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Opisywany produkt leczniczy zawiera 0,15 mmol sodu na ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do infuzji.

Mętna lub przezroczysta, bezbarwna lub różowa zawiesina komórek.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Wymagany jest rezerwowy zasób komórek macierzystych CD34⁺, zawierający co najmniej 1 x 10⁶ komórek CD34⁺ na kg masy ciała. Komórki te należy pobrać od pacjenta co najmniej 3 tygodnie przed leczeniem produktem Stimvelis. Ten rezerwowy zasób komórek macierzystych pobiera się w celu wykorzystania w charakterze leczenia ratunkowego na wypadek niepowodzenia w trakcie wytwarzania produktu, niepowodzenia przeszczepu lub przedłużonej aplazji szpiku kostnego po leczeniu.

Pacjent musi być w stanie oddać wystarczającą liczbę komórek CD34⁺ w celu uzyskania co najmniej 4 x 10⁶ oczyszczonych komórek CD34⁺/kg mc., wymaganych do wyprodukowania produktu Stimvelis.

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

Terapia kondycjonująca przed leczeniem

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

Premedykacja

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

Dawkowanie

Zalecany zakres dawek produktu Stimvelis wynosi od 2 do 20 x 10⁶ komórek CD34⁺/kg mc.

Jeżeli produkt zawiera mniej niż 2 x 10⁶ komórek CD34⁺/kg, wówczas lekarz prowadzący leczenie powinien podjąć decyzję, czy należy zastosować produkt, opierając się na indywidualnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. W badaniach klinicznych zaobserwowano przypadek niepowodzenia leczenia u pacjenta, który otrzymał <2 x 10⁶ komórek CD34⁺/kg mc.

Produkt Stimvelis należy podać wyłącznie raz.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

miesiąca życia ani w wieku powyżej 6 lat i 7 miesięcy (patrz punkt 4.4). Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Strimvelis jest przeznaczony wyłącznie do podania w infuzji dożylniej.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed rozpoczęciem używania albo podawania produktu leczniczego

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice i okulary) podczas styczności z produktem w celu uniknięcia potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.

Instrukcja dotycząca przygotowania, przypadkowej ekspozycji i utylizacji produktu leczniczego Strimvelis, patrz punkt 6.6.

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

Szybkość infuzji nie powinna być większa niż 5 ml/kg/h. Czas podawania produktu powinien wynosić około 20 minut (patrz punkt 6.6). Po podaniu, wewnątrz worka infuzyjnego należy przepłukać za pomocą strzykawki 50 ml napełnionej 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

4.3 Przeciwwskazania

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

Białaczka lub mielodysplazja występująca aktualnie bądź w przeszłości.

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

Otrzymywanie terapii genowej w przeszłości.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Należy przestrzegać wymogów dotyczących identyfikowalności komórkowych produktów leczniczych terapii zaawansowanej. W celu zapewnienia identyfikowalności nazwy produktu należy przechowywać numer serii oraz imię i nazwisko poddanego leczeniu pacjenta przez okres 30 lat.

Stosowanie autologiczne

Produkt leczniczy Strimvelis jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i nigdy nie należy go podawać żadnemu pacjentowi poza pacjentem będącym pierwotnym dawcą komórek CD34⁺.

Ryzyko onkogenezy insercyjnej

Zgłoszono jeden przypadek białaczki limfoidalnej z komórek T u dziecka z ADA-SCID po 4,7 latach od zakończenia leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Strimvelis (patrz punkt 4.8).

Zaleca się długoterminowe monitorowanie pacjentów z uwzględnieniem przynajmniej corocznych wizyt przez pierwsze 11 lat, a następnie w 13. i 15. roku po zastosowaniu leczenia produktem leczniczym Strimvelis w celu przeprowadzenia morfologii z rozmazem i badań biochemicznych oraz oznaczenia stężenia hormonu stymulującego tarczycę.

Ogólne

Długoterminowe działanie i czas trwania odpowiedzi na leczenie ADA-SCID produktem leczniczym Strimvelis były poddawane systematycznej ocenie tylko przez okres ośmiu lat od zastosowania leczenia (patrz punkt 5.1).

W przypadku nieimmunologicznych objawów ADA-SCID może nie wystąpić odpowiedź na leczenie produktem leczniczym Strimvelis.

Zgłaszano przypadki brodawczaka skóry i nieprawidłowych wyników badania metodą elektroforezy białka w surowicy oraz jeden przypadek tłuszczakowłókniaka, masy patologicznej w płucu i ograniczonego repertuaru V-beta receptora limfocytów T. Nie ustalono związku przyczynowego z produktem.

W niektórych przypadkach pacjent może nie mieć możliwości zastosowania leczenia z powodu problemów związanych z procesem wytwarzania. Po otrzymaniu powiadomienia może być konieczne odpowiednie zmodyfikowanie schematu leczenia pacjenta przez lekarza prowadzącego (tj. zakończenie leczenia kondycjonującego busulfanem lub podawanie rezerwowych komórek macierzystych w razie potrzeby).

Należy wziąć pod uwagę ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowanie mieloablacyjnych produktów leczniczych do leczenia kondycjonującego.

Rekonstytucja immunologiczna

Podczas badań klinicznych po zastosowaniu leczenia poprawiła się liczba limfocytów T (CD3⁺) i komórek NK (CD56⁺). Trzy lata po zastosowaniu terapii genowej mediany były poniżej zakresu wartości prawidłowych. Zaleca się prowadzenie ciągłej obserwacji kontrolnej.

Powikłania związane ze stosowaniem centralnego cewnika żylnego, w tym zakażenia i skrzepy

Zgłaszano zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem centralnych cewników żylnych (central venous catheter, CVC; np. ciężkie zakażenia związane ze stosowaniem centralnych cewników żylnych oraz skrzepy w wyrobie). Pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia potencjalnych zdarzeń związanych ze stosowaniem cewnika.

Nadwrażliwość i reakcje związane z podaniem infuzji

Ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z nadwrażliwością na aminoglikozydy albo albuminę surowicy wołowej.

Niepowodzenie wszczepienia

W niektórych przypadkach leczenie zakończyło się niepowodzeniem. Niektórzy pacjenci musieli wznowić długoterminową enzymatyczną terapię zastępczą lub poddać się przeszczepieniu komórek macierzystych (patrz punkt 5.1).

Pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia ciężkich zakażeń i zakażeń oportunistycznych, parametrów rekonstytucji immunologicznej i konieczności zastosowania terapii zastępczej immunoglobulinami podawanymi dożylnie (intravenous immunoglobulin, IVIG); w przypadku braku odpowiedzi na leczenie zaleca się wprowadzenie innych metod leczenia ADA-SCID pod nadzorem lekarza.

Przeniesienie czynnika zakaźnego

Istnieje niewielkie ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych. Pracownicy opieki zdrowotnej podający Strimvelis powinni więc monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia po zastosowaniu leczenia i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie.

Reakcja autoimmunologiczna i immunogenność

U pacjentów z ADA-SCID może wystąpić reakcja autoimmunologiczna. W badaniach klinicznych u 67% (12 z 18) pacjentów poddanych leczeniu występowały autoprzeciwciała albo inne objawy (np. autoimmunologiczna małopłytkowość, autoimmunologiczna niedokrwistość aplastyczna, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i zespół Guillaina-Barrégo; patrz punkt 4.8). Zaleca się regularne monitorowanie w celu wykrycia klinicznej reakcji autoimmunologicznej. Nie przeprowadzono żadnych badań immunogenności w przypadku produktu leczniczego Strimvelis.

Leczenie pacjentów młodszych niż w wieku sześciu miesięcy i starszych niż w wieku sześciu lat i siedmiu miesięcy

Leczenie należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów młodszych niż w wieku sześciu miesięcy i starszych niż w wieku sześciu lat i siedmiu miesięcy, ponieważ nie są dostępne żadne dane kliniczne dotyczące tych przedziałów wiekowych. Starsi pacjenci mają zazwyczaj mniejszą zdolność oddania dużej liczby komórek CD34⁺, co może oznaczać brak możliwości ich leczenia. Na skuteczność wytwarzania komórek T po leczeniu z dużym prawdopodobieństwem może wpłynąć również resztkowa czynność grasicy, która może ulec zaburzeniu u starszych dzieci. Stosowanie tego produktu leczniczego u pacjentów starszych niż pacjenci poddani wcześniej badaniom należy dokładnie rozważyć i ograniczyć tylko do przypadków gdy wyczerpano wszystkie inne rozsądne możliwości leczenia.

Badania serologiczne

Wszystkich pacjentów należy zbadać w celu wykrycia zakażenia wirusem HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV i mykoplazmą przed pobraniem szpiku kostnego, żeby zapewnić przyjęcie źródłowego materiału komórkowego na potrzeby wytworzenia produktu leczniczego Strimvelis.

U pacjentów, którzy uzyskali wcześniej dodatni wynik badania wirusowego zapalenia wątroby typu C, można zastosować produkt leczniczy Strimvelis, jeżeli na podstawie badania służącego do wykrywania kwasu nukleinowego z granicą oznaczalności wynoszącą ≤ 15 jednostek międzynarodowych/ml wykazany zostanie brak trwającego obecnie zakażenia. Wymagane jest uzyskanie ujemnych wyników badania przynajmniej trzy razy z rzędu w okresie przynajmniej czterech tygodni po ukończeniu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C, przy czym ostatnie badanie musi zostać wykonane nie więcej niż trzy dni przed pobraniem komórek.

Krwiodawstwo, dawstwo narządów, tkanek i komórek

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

Po podaniu produktu leczniczego Strimvelis

Wyniki drugiego etapu kontroli jakości będą dostępne dopiero po podaniu infuzji produktu. W przypadku wystąpienia klinicznie istotnych problemów dotyczących jakości po podaniu infuzji produktu leczniczego, takich jak wyniki nieujęte w specyfikacji, zostanie o tym powiadomiony lekarz prowadzący. Lekarz powinien odpowiednio monitorować pacjenta lub poddać go leczeniu.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera 42-137 mg sodu na dawkę co odpowiada 2-7% zalecanej przez WHO

maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje

Nie badano bezpieczeństwa szczepień przy użyciu szczepionek zawierających żywe wirusy po leczeniu produktem leczniczym Strimvelis. Nie zaleca się szczepienia przy użyciu szczepionek zawierających żywe wirusy w ciągu sześciu tygodni przed rozpoczęciem niemieloablacyjnego leczenia kondycjonującego oraz do momentu przywrócenia czynności układu krwiotwórczego i odpornościowego po zastosowaniu produktu leczniczego Strimvelis.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ze względu na to, że Strimvelis nie jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych, nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego podczas ciąży i karmienia piersią u ludzi, ani dane dotyczące rozmnażania u zwierząt.

W kwestiach dotyczących płodności należy odnieść się do ChPL produktu leczniczego stosowanego w ramach leczenia kondycjonującego. Należy zauważyć, że lekarz prowadzący powinien poinformować rodziców/opiekunów pacjenta o możliwościach kriokonserwacji spermatogenicznych komórek macierzystych albo tkanki jajnikowej.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Strimvelis oceniono u 33 uczestników, tj. 22 pacjentów leczonych w ramach programu badań klinicznych i 11 pacjentów leczonych w warunkach komercyjnych, z medianą czasu trwania obserwacji kontrolnej wynoszącą 12 lat w przypadku pacjentów leczonych w badaniach klinicznych i 1,5 roku w przypadku pacjentów leczonych w warunkach komercyjnych. Biorąc pod uwagę niewielką populację i wielkość grup pacjentów, działania niepożądane wymienione w tabeli poniżej mogą nie stanowić kompletnej informacji o możliwej charakterystyce i częstotliwości występowania tych zdarzeń. Ciężkie działania niepożądane obejmują ostrą białaczkę z komórek T i zaburzenia autoimmunologiczne (np. autoimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną, autoimmunologiczną niedokrwistość aplastyczną, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, autoimmunologiczną małopłytkowość i zespół Guillaina-Barrégo). Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była gorączka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są uporządkowane zgodnie z terminologią MedDRA według grup układowo-narządowych i częstotliwości występowania. Przyjęto następujące kategorie częstotliwości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). W każdej grupie częstotliwości występowania działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącego stopnia nasilenia.

Klasa układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość ^a , neutropenia ^a	Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna,

		autoimmunologiczna niedokrwistość aplastyczna, autoimmunologiczna małopłytkowość
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone		Ostra białaczka z komórek T
Zaburzenia układu nerwowego		Zespół Guillaina-Barrégo
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze ^a	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Autoimmunologiczne zapalenie wątroby
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma, alergiczny nieżyt nosa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Atopowe zapalenie skóry, wyprysk	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych ^a , dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko mięśniom gładkim	Dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów

^aDziałania niepożądane uznane za potencjalnie związane z terapią kondycjonującą z zastosowaniem busulfanu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Białaczka limfoidalna z komórek T spowodowana onkogenezą insercyjną

Na 33 pacjentów z ADA-SCID stosujących produkt leczniczy Strimvelis zgłoszono jeden przypadek wystąpienia (częstość: 3%) białaczki limfoidalnej z komórek T. To zdarzenie wystąpiło 4,7 roku po leczeniu produktem leczniczym Strimvelis. W analizie miejsca insercji retrowirusa (retroviral insertion site, RIS) określono pojedynczy dominujący klon umiejscowiony około 40 kb powyżej genu LMO2, znanego onkogeny, z odsetkiem $\geq 98\%$.

Rekonstytucja immunologiczna

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Brak danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania produktu Strimvelis.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunostymulujące, inne leki immunostymulujące, kod ATC: L03AX.

Mechanizm działania

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

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

Działanie farmakodynamiczne

Mediana odsetka komórek zmodyfikowanych genetycznie we krwi obwodowej po jednym roku oraz po 3 latach od zakończenia leczenia w przypadku pacjentów włączonych do badania głównego wynosiła odpowiednio 28% (zakres 6%–92%) i 30% (zakres 8%–101%) komórek CD19⁺ oraz 73% (zakres 20%–100%) i 67% (zakres 39%–82%) komórek CD3⁺. Mediana odsetka komórek zmodyfikowanych genetycznie we krwi obwodowej w 8. roku w przypadku pacjentów włączonych do długoterminowej obserwacji kontrolnej wynosiła 97% (zakres 1%–101%) komórek CD19⁺ i 101% (zakres 1%–101%) komórek CD3⁺.

Obecność transgeny prowadzi do zwiększonego wytwarzania ADA. Jeden rok po leczeniu mediana aktywności ADA (deaminazy adenozykowej komórek jednojądrzastych) w limfocytach krwi obwodowej wynosiła 181,2 (zakres 42,1–1678,2) nmol/h/mg białka, w porównaniu z początkową medianą 80,6 (zakres 30,5–92,3) nmol/h/mg białka. Aktywność ADA pozostawała zwiększona przez cały czas trwania 8-letniej obserwacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Łącznie 18 pacjentów z ADA-SCID otrzymało leczenie produktem Strimvelis w jednym głównym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (AD1115611; N=12), dwóch wczesnych badaniach pilotażowych prowadzonych metodą otwartej próby (AD1117054/AD1117056, N=3), a także w programie przed zarejestrowaniem leku („compassionate use”) (AD1117064, N=3). W badaniach tych oceniano stosowanie produktu Strimvelis w zakresie dawek od 0,9 x 10⁶ do 18,2 x 10⁶ komórek CD34⁺/kg mc. Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię kondycjonującą busulfanem przed terapią genową, przy czym większość z nich otrzymała całkowitą dawkę 4 mg/kg tego leku podawaną dożylnie w 2 kolejnych dniach przed infuzją komórek CD34⁺. U czterech pacjentów wykonano wcześniej nieudane przeszczepienie komórek macierzystych od haploidentycznego dawcy, a 15 z 18 pacjentów otrzymywało wcześniej enzymatyczną terapię zastępczą z zastosowaniem bydłcej

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

Pacjenci leczeni w badaniu głównym

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

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

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

Punkt końcowy	Ocena początkowa/ przed leczeniem^a	Rok 3/ 3 lata po leczeniu^b
Przeżycie n %	Nie dotyczy	12 100%
Ciężkie zakażenia n Częstość występowania ciężkich zakażeń na osobo-rok obserwacji (95% przedział ufności)	12 1,01 (0,68–1,46)	12 0,38 ^c (0,21–0,65)
Limfocyty T ($\times 10^6/l$) n mediana (zakres)	11 88,0 (19–2718)	11 828,0 (309–2458)
% pacjentów ze stężeniem RBC dAXP we krwi żyłnej <100 nmol/ml po podaniu produktu Strimvelis ^d n %	Nie dotyczy ^e	11 100%

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

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

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

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

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

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

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

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

Obserwacja długoterminowa

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

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

Tabela 2. Łączna częstość występowania ciężkich zakażeń na osobo-rok ekspozycji (połączone populacje ITT uczestników głównego badania i długoterminowej obserwacji kontrolnej)*

	Przed leczeniem	Po leczeniu							
Przedział czasowy	Nie dotyczy	Od trzech miesięcy do roku	Do dwóch lat	Do trzech lat	Do czterech lat	Do pięciu lat	Do sześciu lat	Do siedmiu lat	Do ośmiu lat
Liczba pacjentów:	17	17	17	17	16	15	15	15	15
Liczba ciężkich zakażeń	40	11	18	18	20	20	21	21	21
Częstość występowania ciężkich zakażeń na osobo-rok	1,08	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

* Z wyłączeniem danych uzyskanych od jednego pacjenta z Badania pilotażowego 1, którego nie poddawano obserwacji kontrolnej do 13. roku po terapii genowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań wpływu na reprodukcję i rozwój.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

24 godziny

Po wyjęciu z warunków schłodzenia,, maksymalnie 90 minut (15-25 °C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w stanie schłodzonym (2-8 °C) do momentu, gdy pacjent jest gotowy do leczenia.

Nie schładzać ponownie (2-8 °C) po przeniesieniu do temperatury pokojowej (15-25 °C).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do

stosowania

Środki ostrożności, które należy podjąć podczas używania albo podawania produktu leczniczego

Pracownicy opieki zdrowotnej mający styczność z produktem leczniczym Strimvelis powinni stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice, odzież ochronną i środki ochrony oczu) w celu uniknięcia możliwego przeniesienia chorób zakaźnych.

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

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

Po ostrożnym **wyjęciu** z metalowej kasety, ogrzewać w temperaturze pokojowej (15–25°C) worek infuzyjny w jego szczelnym zawinięciu pod wyciągiem z przepływem laminarnym przez co najmniej 7 minut. Należy delikatnie wstrząsnąć worek infuzyjny, aby ponownie rozproszyć ewentualne agregaty komórkowe; produkt należy podawać przez zestaw do transfuzji z filtrem w celu usunięcia ewentualnych pozostałych agregatów komórkowych.

Środki ostrożności, które należy podjąć w przypadku utylizacji produktu leczniczego

W przypadku niewykorzystanego produktu leczniczego albo odpadów należy stosować się do miejscowych wytycznych dotyczących postępowania z materiałem pozyskanym z komórek ludzkich. Wszelkie materiały, które miały kontakt z produktem leczniczym Strimvelis (odpady stałe i płynne), należy traktować i utylizować jako odpady potencjalnie zakaźne zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałem pozyskanym z komórek ludzkich.

Przypadkowa ekspozycja

Należy unikać przypadkowej ekspozycji na Strimvelis. 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 leczniczym Strimvelis muszą zostać odkażone odpowiednim środkiem dezynfekującym.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1097/001

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 kwietnia 2021

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

MM/RRRR

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

ANEKS II

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

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

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

AGC Biologics S.p.A.
3 Via Antonio Meucci
20091
Bresso
Włochy

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

AGC Biologics S.p.A.
3 Via Antonio Meucci
20091
Bresso
Włochy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

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

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

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

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

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

<i>Opis</i>	<i>Termin</i>
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. PASS): W celu zbadania długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii genowej z zastosowaniem produktu Strimvelis, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedłożyć wyniki długoterminowego, prospektywnego, nieinterwencyjnego badania obserwacyjnego z zastosowaniem danych pozyskanych z rejestru pacjentów z ciężkim, złożonym niedoborem odporności wynikającym z niedoboru deaminazy adenozykowej (ADA-SCID) leczonych produktem Strimvelis. Podmiot odpowiedzialny będzie monitorował ryzyko immunogenności, mutagenezy insercyjnej i onkogenezy, jak i hepatotoksyczności. Podmiot odpowiedzialny oceni częstość występowania obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznych, ogólnoustrojowych zdarzeń związanych z nadwrażliwością oraz ciężkich reakcji skórnych w okresie obserwacji, w szczególności u tych pacjentów, u których wystąpiła niezadowalająca odpowiedź i którzy otrzymali enzymatyczną terapię zastępczą lub u których wykonano przeszczepienie komórek macierzystych. Podmiot odpowiedzialny określi również czas przeżycia bez interwencji.	Podmiot odpowiedzialny zaplanuje włączenie okresowych danych z rejestru do PSUR i udostępni pośrednie raporty z badań co dwa lata do czasu zamknięcia rejestru. Pośrednie raporty z rejestru powinny być przedkładane co 2 lata. Końcowy raport z badania klinicznego powinien zostać przedłożony po tym, jak 50-ty pacjent odbędzie wizytę po 15 latach obserwacji; 2 kwartał 2046.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

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

POJEMNIK ZEWNĘTRZNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Strimvelis 1 10×10^6 komórek/ml, zawiesina do infuzji.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Autologiczna frakcja komórkowa wzbogacona o $CD34^+$, zawierająca komórki $CD34^+$ transdukowane wektorem retrowirusowym zawierającym ludzką sekwencję cDNA ADA w stężeniu 1-
 10×10^6 komórek $CD34^+$ /ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Ponadto zawiera chlorek sodu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do infuzji.

Liczba worków infuzyjnych:

Całkowita liczba komórek: $x 10^6$

Komórek $CD34^+$ /kg: $x 10^6$

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

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

Termin ważności po wyjęciu z warunków schłodzenia: 90 minut w temperaturze pokojowej
(15-25 °C)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i transportować w warunkach schłodzenia (2-8 °C)
Przechowywać worek infuzyjny w metalowej kasce do osiągnięcia gotowości do podania. Po przeniesieniu do temperatury pokojowej (15-25 °C), nie schładzać ponownie (2-8 °C).

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

Ten lek zawiera komórki ludzkie zmodyfikowane genetycznie.
W przypadku niewykorzystanego produktu leczniczego albo odpadów należy stosować się do miejscowych wytycznych dotyczących postępowania z materiałem pozyskanym z komórek ludzkich.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Włochy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1097/001

13. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Nr serii (Lot):
Nr identyfikacyjny pacjenta:
DIN:

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

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

WOREK INFUZYJNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Strimvelis 1-10 x 10⁶ komórek/ml, zawiesina do infuzji.
Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

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

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Lot:
Worek nr:
Nr identyfikacyjny pacjenta:
DIN:

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

Całkowita liczba komórek: x 10⁶
Komórek CD34⁺/kg: x 10⁶

6. INNE

Tylko do stosowania autologicznego.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta lub opiekuna

Strimvelis 1-10 × 10⁶ komórek/ml zawiesina do infuzji

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

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

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla Pana (Pani) dziecka.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki opiekujących się Pana (Pani) dzieckiem.
- Jeśli u Pana (Pani) dziecka wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce opiekującym się Pana (Pani) dzieckiem. Patrz punkt 4.
- Lekarz opiekujący się Pana (Pani) dzieckiem przekaze Panu/Pani Kartę Ostrzeżeń, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do stosowania leku Strimvelis przez Pana (Pani) dziecko. Należy ją uważnie przeczytać i stosować się do zawartych w niej zaleceń.
- Kartę Ostrzeżeń należy zawsze nosić przy sobie i zawsze okazywać ją lekarzowi albo pielęgniarce podczas wizyty albo gdy Pana (Pani) dziecko zostanie przyjęte do szpitala.

Spis treści ulotki

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

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

Strimvelis jest rodzajem leku określanym jako **terapia genowa**. Wytwarza się go indywidualnie dla każdego pacjenta.

Lek Strimvelis jest stosowany u dzieci w leczeniu ciężkiego schorzenia zwanego *ciężkim złożonym niedoborem odporności w wyniku niedoboru deaminazy adenozynowej (ADA-SCID)*. Lek ten stosuje się w przypadkach, gdy u dziecka nie można przeprowadzić przeszczepienia szpiku kostnego od spokrewnionego dawcy ze względu na niedostateczne dopasowanie.

ADA-SCID jest spowodowany wadliwym genem obecnym w komórkach krwi układu odpornościowego Pana (Pani) dziecka. Z tego powodu komórki nie wytwarzają wystarczającej ilości enzymu zwanego *deaminazą adenozynową* (ADA), a układ odpornościowy Pana (Pani) dziecka nie funkcjonuje prawidłowo i nie może bronić organizmu przed zakażeniami.

Podczas wytwarzania leku Strimvelis komórki macierzyste ze szpiku kostnego Pana (Pani) dziecka są modyfikowane w laboratorium w celu wprowadzenia do nich genu wytwarzającego ADA. Gdy te zmodyfikowane komórki macierzyste zostają wprowadzone z powrotem do organizmu dziecka, mogą

dzielić się, aby wytwarzać różne rodzaje komórek krwi, w tym komórki układu odpornościowego Pana (Pani) dziecka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Strimvelis

Dla niektórych pacjentów Strimvelis nie jest odpowiednim lekiem.

Pana (Pani) dziecku nie wolno podać leku Strimvelis, jeśli:

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Informacje dotyczące komórkowych produktów leczniczych takich jak Strimvelis muszą być przechowywane w szpitalu przez 30 lat. Informacje przechowywane na temat Pana (Pani) dziecka będą obejmować jego imię i nazwisko oraz numer serii leku Strimvelis podanego mu.

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

Wprowadzenie nowego genu do DNA może skutkować nowotworem krwi. Wystąpił przypadek nowotworu krwi zwanego białaczką u jednego pacjenta kilka lat po zakończeniu leczenia lekiem Strimvelis. Z tego powodu ważne jest monitorowanie Pana (Pani) dziecka aby wykryć objawy białaczki.

Obejmują one gorączkę, duszność, błądź, poty nocne, zmęczenie, obrzęk węzłów chłonnych, częste zakażenia, podatność na występowanie krwawień lub zasinień albo występowanie niewielkich czerwonych albo fioletowych plamek pod skórą. W przypadku wystąpienia któregoś z tych objawów u Pana (Pani) dziecka należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Przed zastosowaniem leku Strimvelis Pana (Pani) dziecku zostaną podane inne leki (więcej informacji na temat tych leków, w tym możliwych działań niepożądanych, zamieszczono w punktach 3. i 4.).

Jeżeli Pana (Pani) dziecko uzyskało wcześniej dodatni wynik badania wirusowego zapalenia wątroby typu C, może ono nadal zostać poddane leczeniu w przypadku spełnienia określonych warunków. W razie potrzeby lekarz omówi z Panem (Panią) tę kwestię.

Centralne dojsćie dożylnie to cienkie, elastyczne rurki, które lekarz wprowadza do dużej żyły w celu uzyskania dostępu do krwiobiegu Pana (Pani) dziecka. Zagrożeń związane ze stosowaniem tych cewników to zakażenia i powstawanie zakrzepów krwi. Lekarz i pielęgniarki będą monitorować Pana (Pani) dziecko w celu wykrycia powikłań związanych ze stosowaniem centralnego dojsćia dożylnego.

U niektórych pacjentów leczenie lekiem Strimvelis zakończyło się niepowodzeniem. U pacjentów tych zastosowano alternatywne metody leczenia.

Istnieje niewielkie ryzyko zakażenia wskutek leczenia. Lekarze i pielęgniarki opiekujące się Pana (Pani) dzieckiem będą przez cały czas podawania infuzji monitorować je w celu wykrycia objawów zakażenia i w razie potrzeby wdrożą leczenie.

U niektórych pacjentów może wystąpić reakcja autoimmunologiczna tj. odpowiedź immunologiczna organizmu skierowana przeciwko własnym komórkom i tkankom (patrz punkt 4). W razie potrzeby lekarz opiekujący się Pana (Pani) dzieckiem omówi z Panem/Panią tę kwestię.

Po zastosowaniu leczenia Pana (Pani) dziecko nie może nigdy w przyszłości oddawać krwi, narządów, tkanek ani komórek. Wynika to z faktu, że Strimvelis jest produktem do terapii genowej.

Kiedy nie można przeprowadzić leczenia lekiem Strimvelis

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

- jeśli wystąpił problem na etapie pobrania komórek szpiku kostnego Pana (Pani) dziecka potrzebnych do przygotowania leku,
- jeśli nie było wystarczającej liczby komórek w tkance pobranej od Pana (Pani) dziecka właściwych do przygotowania leku,
- jeśli lek nie spełnił wymogów wszystkich badań jakości,
- jeśli nastąpiło opóźnienie w dostarczeniu leku do ośrodka, w którym leczenie Pana (Pani) dziecka miało być przeprowadzone.

Przed przyjęciem leku Strimvelis Pana (Pani) dziecku zostanie podana chemioterapia w celu usunięcia występującego szpiku kostnego. Jeżeli leku Strimvelis nie można podać po chemioterapii albo jeżeli zmodyfikowane komórki macierzyste nie utrzymają się w organizmie Pana (Pani) dziecka (nie nastąpi wszczepienie), lekarz poda Pana (Pani) dziecku zastępcze komórki macierzyste z puli rezerwowej pobranej i przekazanej do przechowania przed rozpoczęciem leczenia (patrz również punkt 3, *Jak stosować lek Strimvelis*).

Może być konieczne inne leczenie

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

Strimvelis a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez Pana (Pani) dziecko obecnie albo ostatnio, a także o lekach, których przyjmowanie jest planowane.

Pana (Pani) dziecko nie może otrzymywać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje przez sześć tygodni przed leczeniem kondycjonującym w ramach przygotowania do leczenia lekiem Strimvelis ani po zastosowaniu leczenia, gdy układ odpornościowy Pana (Pani) dziecka będzie powracał do normy.

Strimvelis zawiera sód

Lek zawiera 42–137 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej dawce. Odpowiada to 2–7% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak stosować lek Strimvelis

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

Przed przygotowaniem leku Strimvelis lekarz przeprowadzi badania, aby upewnić się, że Pana (Pani) dziecko nie jest nosicielem niektórych chorób zakaźnych (patrz punkt 2).

Wykonywane są dwa pobrania

Przed planowanym leczeniem lekarz wykona dwa pobrania komórek szpiku kostnego:

- **pobranie rezerwowe**, zawierające pulę komórek pobieraną przynajmniej 3 tygodnie przed zastosowaniem leku Strimvelis. Będzie ona przechowywana w celu podania zastępczych komórek w sytuacji, gdy leku Strimvelis nie można podać lub gdy lek nie działa (patrz „*Kiedy*

nie można przeprowadzić leczenia lekiem Strimvelis” w punkcie 2).

- **pobranie lecznicze**, zawierające pulę komórek do przygotowania leku, wykonywane 4 do 5 dni przed zastosowaniem leku Strimvelis. Zostanie ona wykorzystana do przygotowania leku Strimvelis poprzez wprowadzenie nowego genu do komórek.

Przed i w trakcie leczenia lekiem Strimvelis

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Działania niepożądane związane z lekiem Strimvelis spowodowane są nadmierną aktywnością układu odpornościowego i atakowaniem tkanek własnego organizmu. Niektóre działania niepożądane mogą być również związane z busulfanem stosowanym w celu przygotowania szpiku kostnego Pana (Pani) dziecka do leczenia; działania te oznaczono w poniższym wykazie gwiazdką (*).

Bardzo częste działania niepożądane: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów:

- katar lub uczucie zatkanego nosa (*alergiczny nieżyt nosa*),
- świszczący oddech, trudności w oddychaniu (*astma*),
- zapalenie i świąd skóry (*atopowe zapalenie skóry, wyprysk*),
- zwiększona temperatura ciała (*gorączka*),
- niedoczynność tarczycy,
- wysokie ciśnienie krwi (*nadciśnienie tętnicze*)*,
- zmniejszenie liczby czerwonych lub białych krwinek (*anemia, neutropenia*)*,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (które może wskazywać na obciążenie wątroby)*,
- dodatni wynik badania krwi na obecność *przeciwciał przeciwjądrowych oraz przeciwciał przeciw mięśniom gładkim* (który może wskazywać na reakcję autoimmunologiczną).

Częste działania niepożądane: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów:

- czerwone lub fioletowe punkty na skórze, krwawienie pod skórą (*autoimmunologiczna małopłytkowość*),
- zapalenie tarczycy (*autoimmunologiczne zapalenie tarczycy*),

- osłabienie i ból stóp lub dłoni spowodowane uszkodzeniem nerwów (*zespół Guillaina-Barrégo*),
- zapalenie wątroby (*autoimmunologiczne zapalenie wątroby*),
- zmniejszenie liczby komórek krwi (*autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, autoimmunologiczna niedokrwistość aplastyczna*),
- dodatni wynik badania krwi na obecność *przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofili* (co może prowadzić do autoimmunologicznego stanu zapalnego i obrzęku naczyń krwionośnych oraz możliwego zwiększenia poziomu zakażeń),
- rodzaj nowotworu krwi zwanego białaczką.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących objawów albo działań niepożądanych albo w przypadku obaw związanych z jakimkolwiek objawem, proszę porozmawiać z lekarzem albo pielęgniarką opiekującymi się Pana (Pani) dzieckiem.

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Strimvelis

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla lekarzy.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Przechowywać w warunkach schłodzenia (2-8 °C) przez okres do 24 godzin.

Przechowywać worek infuzyjny w metalowej kasecie do osiągnięcia gotowości do podania. Po wyjęciu z warunków schłodzenia, przechowywać w temperaturze pokojowej (15-25 °C) przez okres do 90 minut i nie schładzać ponownie.

Ten lek zawiera zmodyfikowane genetycznie ludzkie komórki. Niewykorzystany lek albo odpady należy zutylizować zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałem pozyskanym z komórek ludzkich. Ten lek będzie podany przez wykwalifikowanego lekarza, który będzie odpowiedzialny za właściwą utylizację produktu. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Strimvelis

- Substancją czynną leku jest autologiczna (pochodząca od pacjenta) frakcja komórkowa wzbogacona o CD34⁺ zawierająca komórki CD34⁺ transdukowane wektorem retrowirusowym zawierającym sekwencję cDNA ludzkiej ADA. Stężenie wynosi 1-10 × 10⁶ komórek CD34⁺/ml.
- Pozostały składnik to chlorek sodu (patrz punkt 2, „*Strimvelis zawiera sól*”).

Jak wygląda Strimvelis i co zawiera opakowanie

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

Podmiot odpowiedzialny

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Włochy

Wytwórca

AGC Biologics S.p.A.
3 Via Antonio Meucci
20091
Bresso
Włochy

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR.

Inne źródła informacji

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

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Środki ostrożności, które należy podjąć podczas używania albo podawania produktu leczniczego

Pracownicy opieki zdrowotnej mający styczność z produktem leczniczym Strimvelis powinni stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice, odzież ochronną i środki ochrony oczu) w celu uniknięcia potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.

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

Strimvelis jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego. Przed podaniem infuzji należy sprawdzić, czy tożsamość pacjenta odpowiada podstawowym, unikalnym informacjom o pacjencie umieszczonym na opakowaniu bezpośrednim albo na pojemniku zewnętrznym.

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

Środki ostrożności, które należy podjąć w przypadku utylizacji produktu leczniczego

W przypadku niewykorzystanego produktu leczniczego albo odpadów należy stosować się do miejscowych wytycznych dotyczących postępowania z materiałem pozyskanym z komórek ludzkich. Wszelkie materiały, które miały kontakt z produktem leczniczym Strimvelis (odpady stałe i płynne),

należy traktować i utylizować jako odpady potencjalnie zakaźne zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałem pozyskanym z komórek ludzkich.

Przypadkowa ekspozycja

Należy unikać przypadkowej ekspozycji na Strimvelis. 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 leczniczym Strimvelis muszą zostać odkażone odpowiednim środkiem dezynfekującym.