

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Strimvelis 1 -  $10 \times 10^6$  buniek/ml infúzna disperzia

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### 2.1 Všeobecný opis

Autológna bunková frakcia obohatená o  $CD34^+$  bunky, ktorá obsahuje  $CD34^+$  bunky transdukované retrovírusovým vektorom, ktorý kóduje sekvenciu cDNA ľudskej adenošíndeaminázy (ADA) z ľudských hematopoetických kmeňových/progenitorových ( $CD34^+$ ) buniek.

### 2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Tento liek je balený v jednom alebo viacerých infúzných vakoch. Každý infúzny vak Strimvelis pre konkrétneho pacienta obsahuje autológnu bunkovú frakciu obohatenú o  $CD34^+$  bunky, ktorá obsahuje  $CD34^+$  bunky transdukované retrovírusovým vektorom, ktorý kóduje sekvenciu humánnej ADA cDNA.

Kvantitatívna informácia týkajúca sa  $CD34^+$  buniek/kg a celkového počtu buniek v lieku je uvedená na označení obalu pre každú šaržu. Koncentrácia je  $1 - 10 \times 10^6$   $CD34^+$  buniek/ml.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 0,15 mmol sodíka na ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzna disperzia.

Zakalená až číra, bezfarebná až ružová disperzia buniek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Strimvelis je indikovaný na liečbu pacientov s ťažkým kombinovaným imunodeficitom spôsobeným deficitom adenošíndeaminázy (ADA-SCID), pre ktorých nie je k dispozícii vhodný pokrve príbuzný darca kmeňových buniek, ktorý má zhodu v ľudských leukocytových antigénoch (human leukocyte antigens, HLA) (pozri časti 4.2 a 4.4).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Strimvelis sa musí podávať v špecializovanom transplantáčnom centre a musí ho podávať lekár, ktorý má predchádzajúce skúsenosti s liečbou a manažmentom pacientov s ADA-SCID a s použitím liekov obsahujúcich autológne  $CD34^+$  bunky na génovú terapiu *ex vivo*. Má sa podať až po prekonzultovaní

liečby s pacientom a/alebo s jeho rodinou. Očakáva sa, že pacienti budú zaradení do poliečebného registra a budú dlhodobo sledovaní.

Strimvelis je určený len na autológne použitie (pozri časť 4.4).

Potrebná je záložná vzorka CD34<sup>+</sup> kmeňových buniek, ktorá obsahuje aspoň 1 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> buniek na kg. Táto záložná vzorka sa má získať od pacienta aspoň 3 týždne pred liečbou Strimvelisom. Záložná vzorka kmeňových buniek sa odoberá na použitie ako záchranná liečba pre prípad, že by došlo k zlyhaniu v priebehu procesu výroby lieku, k zlyhaniu transplantátu alebo k dlhotrvajúcej aplázii kostnej drene po liečbe.

Pacient musí byť schopný darovať dostatočný počet CD34<sup>+</sup> buniek, aby sa dodalo minimálne 4 x 10<sup>6</sup> purifikovaných CD34<sup>+</sup> buniek/kg, ktoré sú potrebné na výrobu Strimvelisu.

Pred podaním infúzie sa musí potvrdiť, že identita pacienta sa zhoduje so základnými jedinečnými informáciami o pacientovi uvedenými na infúznom(-ych) vaku(-och) a/alebo na obale lieku (pozri časti 4.4 a 6.6).

#### *Prípravný režim pred liečbou*

Odporúča sa podávať busulfán v dávke 0,5 mg/kg intravenózne každých 6 hodín počas dvoch po sebe idúcich dní, pričom sa má začať podávať tri dni pred podaním Strimvelisu. Celková dávka busulfánu je 4 mg/kg a podáva sa rozdelená do 8 čiastkových dávok po 0,5 mg/kg. Po podaní prvej dávky sa majú každý deň stanoviť plazmatické hladiny busulfánu pomocou vhodnej metódy analýzy opakovane odobratých vzoriek krvi. Ak hodnota AUC busulfánu prekročí 4 000 nanogramov/ml\*h (974 μmol/l\*minúta), dávka sa má podľa hodnoty AUC náležite znížiť.

#### *Premedikácia*

Odporúča sa intravenózne podať antihistaminikum 15 - 30 minút pred infúziou Strimvelisu.

#### Dávkovanie

Rozmedzie odporúčanej dávky Strimvelisu je medzi 2 a 20 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> buniek/kg.

Ak liek obsahuje menej ako 2 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> buniek/kg, ošetrojúci lekár má na základe individuálneho hodnotenia prínosu a rizika rozhodnúť, či sa prikróčí k jeho podaniu. U pacientov, ktorí boli v klinických skúšaníach liečení < 2 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> buniek/kg, sa pozorovalo zlyhanie liečby.

Strimvelis sa má podať iba jedenkrát.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Staršie osoby*

Tento liek nie je určený na použitie u pacientov vo veku > 65 rokov a v tejto vekovej skupine nebol skúmaný.

##### *Porucha funkcie obličiek*

Tento liek nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Predpokladá sa, že u nich nebude potrebná žiadna úprava dávky.

##### *Porucha funkcie pečene*

Tento liek nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie pečene. Predpokladá sa, že u nich nebude potrebná žiadna úprava dávky.

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Strimvelisu u detí mladších ako šesť mesiacov alebo starších ako 6 rokov a 7 mesiacov neboli stanovené (pozri časť 4.4). K dispozícii nie sú žiadne údaje.

## Spôsob podávania

Strimvelis je určený len na intravenóznú infúziu.

### *Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku*

Zdravotnícki pracovníci majú prijať príslušné opatrenia (nosenie rukavíc a okuliarov), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných ochorení pri zaobchádzaní s liekom.

Pokyny týkajúce sa prípravy, náhodnej expozície a likvidácie Strimvelisu, pozri časť 6.6.

Má sa použiť transfúzna súprava s filtrom. Majú sa používať iba filtre určené na použitie s transfúznymi súpravami, aby sa predišlo neúmyselnému odstráneniu buniek z lieku.

Rýchlosť podávania infúzie nemá prekročiť 5 ml/kg/h. Doba podávania je približne 20 minút (pozri časť 6.6). Po podaní sa má na prepláchnutie vaku použiť 50 ml injekčná striekačka naplnená 9 mg/ml (0,9 %) injekčným roztokom chloridu sodného.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Leukémia alebo myelodysplázia v súčasnej alebo minulej anamnéze.

Pozitívny výsledok vyšetrenia na prítomnosť vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV) alebo na prítomnosť akéhokoľvek iného pôvodcu prenosných infekčných ochorení uvedeného v aktuálnej smernici EÚ o bunkách a tkanivách pred odobratím buniek z kostnej drene.

Predchádzajúca génová terapia v anamnéze.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Sledovateľnosť

Musia byť splnené požiadavky na sledovateľnosť liekov na báze buniek nainovatívnu liečbu. Aby sa zabezpečila (do)sledovateľnosť lieku, má sa číslo šarže a meno liečeného pacienta uchovávať po dobu 30 rokov.

### Autológne použitie

Strimvelis je určený výlučne na autológne použitie a nikdy sa nesmie podať pacientovi inému, ako je pôvodný darca CD34<sup>+</sup> buniek.

### Riziko vzniku inzerčnej onkogenézy

Bol hlásený jeden prípad T-bunkovej lymfoidnej leukémie u dieťaťa s ADA-SCID po 4,7 roku od liečby Strimvelisom (pozri časť 4.8).

Odporúča sa, aby boli pacienti dlhodobo sledovaní a aby absolvovali kontrolnú prehliadku aspoň raz ročne počas prvých jedenástich rokov a potom po 13 a 15 rokoch po liečbe Strimvelisom. Kontrolná prehliadka má zahŕňať vyšetrenie kompletného krvného obrazu s diferenciálom, biochemické vyšetrenia a vyšetrenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu.

### Všeobecné

Dlhodobé účinky a trvácnosť odpovede na liečbu Strimvelisom pri ADA-SCID neboli systematicky hodnotené po uplynutí 8 rokov od liečby (pozri časť 5.1).

Pri prejavoch ADA-SCID neimunologického pôvodu sa nemusí dosiahnuť odpoveď na liečbu Strimvelisom.

Hlásené boli prípady kožných papilómov, abnormálnej elektroforézy bielkovín v sére a jeden prípad lipofibrómu, jeden prípad pľúcnej masy a jeden prípad zmenšeného V-beta repertoáru T-buniek. Príčinná súvislosť s liekom sa nepreukázala.

Môže sa stať, že v niektorých prípadoch pacient nebude môcť dostať liečbu pre problémy súvisiace s výrobou. Po tomto oznámení môže ošetrojúci lekár príslušne modifikovať pacientovi liečebný program (t. j. ukončenie podávania busulfánu a/alebo podanie lieku vyrobeného zo záložnej vzorky kmeňových buniek, ak je to vhodné).

Musia sa zväziť upozornenia a opatrenia týkajúce sa liekov myeloablatívneho prípravného režimu.

#### Imunitná rekonštitúcia

Počas klinických štúdií došlo po liečbe k zvýšeniu počtu T-lymfocytov (CD3<sup>+</sup>) a NK (CD56<sup>+</sup>) buniek. Medián hodnôt po 3 rokoch od génovej terapie bol pod normálnym rozpätím. Odporúča sa pokračovať v sledovaní pacienta.

#### Komplikácie súvisiace s centrálnym venóznym katétrom (CVK) vrátane infekcií a trombóz

Hlásené boli nežiaduce udalosti súvisiace s použitím centrálnych venózných katétrov (CVK) (napr. závažné infekcie súvisiace s CVK a trombóza v katétri). Pacientov treba pozorne sledovať z hľadiska možných nežiaducich udalostí súvisiacich s katétrom.

#### Precitlivenosť a reakcie súvisiace s infúziou

Tento liek sa má používať s opatrnosťou u pacientov s precitlivenosťou na aminoglykozidy alebo hovädzí sérový albumín.

#### Zlyhanie štepu

Vyskytli sa prípady, keď liečba nebola úspešná. Niektorí pacienti museli znovu začať dlhodobú enzýmovú substitučnú liečbu a/alebo podstúpiť transplantáciu kmeňových buniek (pozri časť 5.1). Pacientov treba pozorne sledovať so zameraním sa na výskyt závažných a oportúnnych infekcií, parametre rekonštitúcie imunitného systému a potrebu substitučnej liečby intravenóznymi imunoglobulínmi (IVIG). V prípade nedostatočnej odpovede na liečbu sa odporúča zaviesť iné liečby ADA-SCID pod dohľadom lekára.

#### Prenos pôvodcu infekcie

Hrozí malé riziko prenosu pôvodcov infekcie. Zdravotnícki pracovníci podávajúci Strimvelis musia preto sledovať, či sa u pacientov po liečbe nevyskytujú prejavy a príznaky infekcií, a v prípade potreby ich náležite liečiť.

#### Autoimunita a imunogenita

U pacientov s ADA-SCID sa môže rozvinúť autoimunita. V klinických štúdiách 67 % (12 z 18) liečených pacientov malo autoimunitné protilátky alebo iné prejavy autoimunity (napr. autoimunitnú trombocytopeniu, autoimunitnú aplastickú anémiu, autoimunitnú hepatitídu a Guillainov-Barrého syndróm) (pozri časť 4.8). Odporúča sa pravidelné sledovanie prípadného výskytu klinickej autoimunity.

Neuskutočnilo sa žiadne testovanie imunogenicity Strimvelisu.

#### Liečba pacientov mladších ako 6 mesiacov a starších ako 6 rokov a 7 mesiacov

Liečba sa má používať s opatrnosťou u pacientov mladších ako 6 mesiacov a starších ako 6 rokov a 7 mesiacov, pretože k dispozícii nie sú klinické údaje o tomto vekovom rozmedzí. Starší pacienti majú zvyčajne nižšiu schopnosť darovať vysoký počet CD34<sup>+</sup> buniek, čo môže znamenať, že starších pacientov nie je možné liečiť. Je tiež pravdepodobné, že úspešná tvorba T-buniek po liečbe je ovplyvnená reziduálnou funkciou tkaniva týmusu, ktorá môže byť u starších detí znížená. Použitie tohto lieku u pacientov, ktorí sú starší ako pacienti skúmaní v minulosti, sa má dôkladne zväziť a vyhradiť iba pre prípady, v ktorých boli vyčerpané všetky iné racionálne možnosti liečby.

#### Sérologické testovanie

Všetci pacienti majú byť testovaní na HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV a mykoplazmu pred odberom kostnej drene, aby sa zabezpečilo prijatie bunkového zdrojového materiálu na výrobu Strimvelisu. Pacienti, ktorí boli v minulosti pozitívne testovaní na hepatitídu C, môžu byť liečení Strimvelisom, ak sa u nich preukáže neprítomnosť pretrvávajúcej infekcie pomocou testu nukleových kyselín s limitom

kvantifikácie  $\leq 15$  medzinárodných jednotiek/ml. Vyžadujú sa negatívne výsledky testu aspoň pri 3 po sebe idúcich vyšetreniach za obdobie minimálne 4 týždňov po dokončení liečby hepatitídy C, pričom posledný test sa musí vykonať najviac 3 dni pred odobratím buniek.

#### Darovanie krvi, orgánov, tkanív a buniek

Pacienti liečení Strimvelisom nesmú darovať krv, orgány, tkanivá a bunky na transplantáciu nikdy v budúcnosti. Táto informácia je uvedená na pohotovostnej karte pacienta.

#### Po podaní Strimvelisu

Výsledky kontroly kvality druhého stupňa budú k dispozícii až po infúznom podaní lieku. Ak sa po infúznom podaní lieku zistia klinicky významné problémy súvisiace s jeho kvalitou, napríklad výsledky mimo špecifikácií, ošetrojúci lekár o tom bude informovaný. Lekár má pacienta vhodným spôsobom sledovať a/alebo liečiť.

#### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 42 až 137 mg sodíka na dávku, čo zodpovedá 2 až 7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Neočakávajú sa interakcie Strimvelis so skupinou enzýmov pečeneového cytochrómu P-450 ani s transportérmi liekov.

#### Živé vakcíny

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými vakcínami po liečbe Strimvelisom sa neskúmala. Vakcinácia živými vírusovými vakcínami sa neodporúča v intervale od 6 týždňov pred začatím nemyeloablatívneho prípravného režimu a až do doby hematologického a imunologického zotavenia sa po liečbe Strimvelisom.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Keďže Strimvelis nie je určený na použitie u dospelých, k dispozícii nie sú údaje z používania u ľudí počas gravidity alebo laktácie, ani reprodukčné štúdie u zvierat.

Čo sa týka fertility, prečítajte si súhrn charakteristických vlastností lieku určeného pre prípravný režim. Je potrebné upozorniť na to, že skúšajúci lekár musí informovať rodičov/opatrovateľov pacienta o možnostiach kryokonzervácie spermatogénnych kmeňových buniek alebo tkaniva vaječníkov.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Strimvelis nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť Strimvelisu sa hodnotila u 33 účastníkov, t. j. u 22 pacientov liečených v rámci programu klinického vývoja a u 11 pacientov liečených v komerčných podmienkach, pričom medián trvania sledovania bol 12 rokov v prípade pacientov liečených v klinických štúdiách a 1,5 roka v prípade pacientov liečených v komerčných podmienkach.

Vzhľadom na malú populáciu pacientov a veľkosť kohort, nežiaduce reakcie v nižšie uvedenej tabuľke nemusia poskytovať ucelený pohľad na charakter a frekvenciu týchto reakcií. Závažné nežiaduce reakcie zahŕňajú akútnu leukémiu T-bunkového typu a autoimunitu (napr. autoimunitnú hemolytickú anémiu, autoimunitnú aplastickú anémiu, autoimunitnú hepatitídu, autoimunitnú trombocytopeniu a Guillainov-Barrého syndróm). Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou bola pyrexia.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie výskytu. Použité kategórie frekvencie sú: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ) a časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	Anémia <sup>a</sup> , neutropénia <sup>a</sup>	Autoimunitná hemolytická anémia, autoimunitná aplastická anémia, autoimunitná trombocytopenia
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	Hypotyreóza	Autoimunitná tyreoiditída
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov</b>		Akútna leukémia T-bunkového typu
<b>Poruchy nervového systému</b>		Guillainov-Barrého syndróm
<b>Poruchy ciev</b>	Hypertenzia <sup>a</sup>	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	Astma, alergická rinitída	
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>		Autoimunitná hepatitída
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Atopická dermatitída, ekzém	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Pyrexia	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov <sup>a</sup> , pozitívne antinukleárne protilátky (ANA), pozitívne protilátky proti hladkému svalstvu	Pozitívne antineutrofilové cytoplazmatické protilátky

<sup>a</sup>Nežiaduce reakcie považované za potenciálne súvisiace s prípravným režimom s busulfánom

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *T-bunková lymfoidná leukémia v dôsledku inzerčnej onkogenézy*

Z 33 pacientov s ADA-SCID liečených Strimvelisom, bol hlásený jeden prípad T-bunkovej lymfoidnej leukémie u jedného dieťaťa (frekvencia: 3 %). Táto udalosť sa vyskytla po uplynutí 4,7 roka po liečbe Strimvelisom. Analýzou retrovírusového inzerčného miesta (RIS) sa identifikoval jediný dominantný klon umiestnený približne 40 kb pred génom LMO2, známym onkogénom, s výskytom  $\geq 98$  %.

#### *Imunitná rekonštitúcia*

Všetky zistené nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke (okrem tých, ktoré potenciálne súviseli s busulfánom) sa považujú za súvisiace s imunitnou rekonštitúciou, vzhľadom na ich charakter a čas vzniku. Tieto autoimunitné nežiaduce reakcie boli hlásené u osôb po génovej terapii. Väčšina z nich bola hlásená počas 3-mesačného až 3-ročného obdobia sledovania a väčšina z nich vymizla, s výnimkou hypotyreózy a pozitívnych výsledkov vyšetrení na prítomnosť ANA. Okrem toho, nežiaduce reakcie alergického pôvodu uvedené v tabuľke boli hlásené prevažne počas 3-mesačného až 3-ročného obdobia sledovania.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických štúdií týkajúce sa predávkovania Strimvelisom.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulanciá, iné imunostimulanciá, ATC kód: **L03AX**

#### Mechanizmus účinku

Po podaní infúzie sa CD34<sup>+</sup> bunky uchytia v kostnej dreni, kde repopulujú hematopoetický systém podielom buniek, ktoré exprimujú farmakologicky aktívne hladiny enzýmu ADA.

Predpokladá sa, že po tom, ako u pacienta dôjde k úspešnému uchytieniu CD34<sup>+</sup> buniek, budú účinky lieku celoživotné.

#### Farmakodynamické účinky

Medián percentuálneho počtu geneticky modifikovaných buniek v periférnej krvi po jednom a troch rokoch po liečbe bol u pacientov zaradených do pivothnej štúdie v uvedenom poradí 28 % (rozmedzie 6 % - 92 %) a 30 % (rozmedzie 8 % - 101 %), pokiaľ ide o CD19<sup>+</sup> bunky a 73 % (rozmedzie 20 % - 100 %) a 67 % (rozmedzie 39 % - 82 %), pokiaľ ide o CD3<sup>+</sup> bunky. Medián percentuálneho podielu geneticky modifikovaných buniek v periférnej krvi po 8 rokoch u pacientov zaradených do dlhodobého ďalšieho sledovania bol 97 % (rozmedzie 1 % - 101 %), pokiaľ ide o CD19<sup>+</sup> bunky, a 101 % (rozmedzie 1 % - 101 %), pokiaľ ide o CD3<sup>+</sup> bunky.

Prítomnosť transgénu vedie k zvýšenej expresii ADA. Jeden rok po liečbe bol medián aktivity ADA (adenozindeaminázy v mononukleárných bunkách) v lymfocytoch periférnej krvi 181,2 (rozmedzie 42,1 - 1 678,2) nmol/h/mg bielkoviny, v porovnaní s východiskovým mediánom (rozmedzie) 80,6 (30,5 - 92,3) nmol/h/mg bielkoviny. Aktivita ADA zostala zvýšená počas celého trvania 8-ročného sledovania.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Celkovo 18 pacientov s ADA-SCID podstúpilo liečbu Strimvelisom v jednom otvorenom pivothnom klinickom skúšaní (AD1115611; N = 12), v dvoch skôr vykonaných otvorených pilotných štúdiách (AD1117054/AD1117056; N = 3) a v rámci „compassionate use“ (program na použitie neregistrovaného lieku v nevyhnutých prípadoch) (AD1117064; N = 3). Štúdie hodnotili použitie Strimvelisu s rozmedzím 0,9 x 10<sup>6</sup> - 18,2 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> buniek/kg. Všetci pacienti absolvovali pred génovou terapiou prípravný režim s busulfánom, pričom väčšine z nich sa podal v celkovej dávke 4 mg/kg aplikovanej intravenózne počas 2 po sebe idúcich dní pred podaním infúzie CD34<sup>+</sup>. Štyri osoby predtým podstúpili neúspešnú transplantáciu kmeňových buniek od haploidentického darcu a 15 z 18 osôb predtým podstúpilo enzýmovú substitučnú liečbu hovädzou adenosindeaminázou modifikovanou polyetylén glykolom (polyethylene-glycol-modified bovine adenosine deaminase, PEG-ADA). U pacientov, ktorí boli predtým liečení PEG-ADA, sa jej podávanie ukončilo 10 až 22 dní pred liečbou Strimvelisom. Medián veku populácie v programe klinického vývoja bol 1,7 roka (rozmedzie 0,5 až 6,1) a 61 % tvorili osoby mužského pohlavia. Osemdesiattri percent tvorili belosi (56 % kaukazského/európskeho pôvodu a 28 % arabského/severoafričského pôvodu), 11 % tvorili Afroameričania/Afričania a 6 % tvorili Ázijci.



### Pacienti liečení v pivotnej štúdií

Účinnosť Strimvelisu sa hodnotila v 3-ročnej otvorenej, prospektívnej štúdií u detí, ktoré nemali HLA-zhodného súrodeneckého darcu kmeňových buniek a ktoré nedosiahli dostatočnú odpoveď na liečbu PEG-ADA, ktoré takúto liečbu netolerovali, alebo pre ktoré nebola dostupná.

Výsledky po 3 rokoch získané u pacientov liečených v pivotnej štúdií sú uvedené v tabuľke 1. Liečba Strimvelisom viedla k 100 % miere prežívania po 3 rokoch po liečbe, k zníženiu výskytu závažných infekcií, k zvýšeniu počtu T-lymfocytov (CD3+) a všetky osoby mali po liečbe hladiny deoxyadenozínového nukleotidu v erytrocytoch venóznej krvi (red blood cell deoxyadenosine nucleotide, RBC dAXP) nižšie ako patologické hladiny (> 100 nmol/ml).

**Tabuľka 1. Výsledky po 3 rokoch získané v ITT populácii v pivotnej štúdií\***

Cieľový ukazovateľ	Východiskový stav/Pred liečbou <sup>a</sup>	3. rok/3 roky po liečbe <sup>b</sup>
Prežívanie n %	Neaplikovateľné	12 100 %
Závažné infekcie n Výskyt závažných infekcií na osobo/rok pozorovania (95 % interval spoľahlivosti)	12 1,01 (0,68 - 1,46)	12 0,38 <sup>c</sup> (0,21 - 0,65)
Počet T-lymfocytov (x 10 <sup>6</sup> /l) n medián (rozmedzie)	11 88,0 (19 - 2 718)	11 828,0 (309 - 2 458)
% osôb s hladinou RBC dAXP vo venóznej krvi < 100 nmol/ml po podaní Strimvelisu <sup>d</sup> n %	Neaplikovateľné <sup>e</sup>	11 100 %

\*Vrátane údajov získaných u jedného pacienta po intervencii s PEG-ADA [≥ 3-mesačná liečba] alebo transplantácii hematopoetických kmeňových buniek.

<sup>a</sup> Na základe celého predliečebného obdobia, pokiaľ ide o závažné infekcie (údaje získané retrospektívne) a na základe údajov získaných na vstupnej (baseline) návšteve, pokiaľ ide o počet T-lymfocytov. U pacienta č. 10 nebol k dispozícii údaj o východiskovom počte T-lymfocytov.

<sup>b</sup> Na základe 3-ročného poliečebného obdobia, pokiaľ ide o prežívanie a závažné infekcie a na základe údajov získaných na kontrolnej návšteve v 3. roku, pokiaľ ide o počet T-lymfocytov a hladinu dAXP. Pacient č. 8 ukončil účasť v štúdií pred absolvovaním kontrolnej návštevy v 3. roku, a preto sa u neho nezískali žiadne údaje o počte T-lymfocytov a hladine dXAP.

<sup>c</sup> Závažné infekcie sú infekcie, ktoré vyžadujú hospitalizáciu alebo predĺženie hospitalizácie. Z výpočtu bolo vylúčené obdobie 3-mesačnej hospitalizácie nasledujúcej bezprostredne po génovej terapii.

<sup>d</sup> dAXP=dAMP+dADP+dATP. Výsledky hladiny dAXP sú založené na analýze respondérov (t. j. pacientov odpovedajúcich na liečbu) týkajúcej sa percenta pacientov po génovej terapii, ktorí splnili definíciu adekvátnej metabolickej detoxikácie, preto je východisková hodnota neaplikovateľná.

<sup>e</sup> 9 z 11 (82 %) pacientov malo východiskovú hladinu dAXP < 100 nmol/ml. Všetci títo pacienti boli predtým liečení PEG-ADA.

**Funkcia T-lymfocytov:** U pacientov liečených v pivotnej štúdií sa preukázala proliferácia T-lymfocytov v odpovedi na stimuláciu protilátkami proti CD3 (medián 62 629 cpm, rozmedzie 4 531 až 252 173) a fytohemaglutinínom (medián 140 642 cpm, rozmedzie 11 119 až 505 607) po 1 roku po génovej terapii a odpoveď na uvedenú stimuláciu sa udržala až do 3. roku. Zistenia, že hodnota TREC (T cell receptor excision circles; t. j. excízne kruhy preusporiadania T-bunkového receptora) v lymfocytoch periférnej krvi sa v porovnaní s jej východiskovou hodnotou zvýšila (medián 141, rozmedzie 56 až 1 542 kópií/100 ng DNA) po 1 roku a udržala sa do 3. roku po liečbe a že u všetkých osôb sa preukázali polyklonálne V-beta reťazce v jednom alebo vo viacerých

hodnotených obdobiach po génovej terapii, poskytujú ďalšie podporné dôkazy o vývoji funkčných T-lymfocytov.

*Funkcia B-lymfocytov:* Všetkých 12 osôb liečených v pivotnej štúdií dostávalo liečbu IVIG v čase skríningu a u 7 osôb (58 %) bolo používanie IVIG ukončené počas 0- až 3-ročného sledovania po génovej terapii.

#### *Dlhodobé sledovanie*

U všetkých 12 osôb liečených v pivotnej štúdií a tiež u 18 osôb zahrnutých do integrovanej analýzy sa pozorovala 100 % miera prežívania, pričom medián trvania sledovania bol približne 12 rokov.

V populácii z pivotnej štúdie bolo prežívanie bez potreby intervencie (definované ako prežívanie bez potreby znovuzavedenia dlhodobej ( $\geq 3$ -mesačnej) liečby PEG-ADA, alebo bez potreby transplantácie kmeňových buniek) 92 % (11/12 osôb) (82 % (14/17 osôb) v integrovanej populácii). U jednej osoby liečenej v pilotnej štúdií neboli k dispozícii údaje o znovuzavedení liečby PEG-ADA, a preto bola vylúčená z analýzy prežívania bez potreby intervencie v integrovanej populácii. Dlhodobá liečba PEG-ADA (trvajúca nepretržite dlhšie ako 3 mesiace) sa zaviedla u troch osôb; dve z týchto osôb následne podstúpili transplantáciu kmeňových buniek od zhodného súrodeneckého darcu a jedna osoba zotrvala na dlhodobej liečbe PEG-ADA. U ďalšej osoby bolo potrebné dočasne trvajúce podávanie PEG-ADA kvôli autoimunitnej nežiaducej udalosti (pozri časť 4.4).

U pacientov, ktorí boli liečení v pivotnej štúdií a v štúdií s dlhodobým ďalším sledovaním (LTFU), výskyt závažných infekcií klesal počas celého obdobia sledovania (tabuľka 2).

**Tabuľka 2. Kumulatívny výskyt závažných infekcií na osobu/rok expozície (kombinácia populácie z pivotnej štúdie a z LTFU s ITT)\***

	Pred liečbou	Po liečbe							
Časové obdobie	n/a	3 mes. – 1 rok	Do 2 rokov	Do 3 rokov	Do 4 rokov	Do 5 rokov	Do 6 rokov	Do 7 rokov	Do 8 rokov
Počet osôb	17	17	17	17	16	15	15	15	15
Počet závažných infekcií	40	11	18	18	20	20	21	21	21
Počet závažných infekcií na osobu/rok	1,08	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

\* S vylúčením údajov získaných u jedného pacienta v štúdií Pilot 1, ktorý nebol ďalej sledovaný do 13. roku od génovej terapie. n/a - neaplikovateľné.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Strimvelis je autológna bunková terapia. Povaha Strimvelisu je taká, že konvenčné štúdie zamerané na farmakokinetiku, absorpciu, distribúciu, metabolizmus a elimináciu nie sú aplikovateľné.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Reprodukčné a vývojové štúdie sa neuskutočnili.

Vykonala sa 4-mesačná biodistribučná štúdia na myšiach. CD34<sup>+</sup> bunky získané z pupočníkovej krvi zdravých ľudí, ktoré boli transdukované vektorom použitým na výrobu Strimvelisu, boli intravenózne podané myšiam po prípravnom režime s busulfánom. U väčšiny myší sa do konca štúdie preukázala rekonštitúcia hematopoetického systému. Nízke hladiny ľudských buniek a sekvencie vektora sa zistili aj v nehematopoetických orgánoch, čo je v zhode s prítomnosťou krvi obsahujúcej transdukované ľudské bunky. Nevyskytli sa žiadne nežiaduce reakcie ovplyvňujúce prežívanie, hematologické

parametre alebo na histopatológiu hlavných orgánov, okrem úbytku telesnej hmotnosti a atrofie semenníkov a vaječníkov, ktoré súviseli s podávaním busulfánu.

Štúdie karcinogenity sa neuskutočnili, pretože nebol k dispozícii žiadny adekvátny zvierací model na hodnotenie tumorogénneho potenciálu Strimvelisu z dôvodu nemožnosti dosiahnuť dlhodobé uchytienie transdukovaných buniek u myši.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Chlorid sodný

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

6 hodín

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa pri 15 - 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

50 ml etylénavinylacetátový (EVA) infúzný vak s adaptérom s hrotom a konektorom typu luer uzatvoreným uzáverom so závitom typu luer lock, zabalený v opakovane použiteľnom vonkajšom obale.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

#### Opatrenia týkajúce sa zaobchádzania s liekom alebo podávania lieku

Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú so Strimvelisom, majú prijať príslušné opatrenia (nosenie rukavíc, ochranného odevu a ochrany očí), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných ochorení.

Strimvelis sa dopraví priamo do zdravotníckeho zariadenia, kde sa bude podávať infúzia. Infúzný(-e) vak(-y) sa nachádza(-jú) vo vnútri uzatvoreného vonkajšieho obalu. Vaky sa musia uchovávať vo vonkajšom obale, až kým nenastane čas na ich použitie.

Strimvelis je určený výlučne na autológne použitie. Pred podaním infúzie sa musí identita pacienta zhodovať so základnými jedinečnými informáciami o pacientovi uvedenými na vnútornom a/alebo vonkajšom obale.

Jemne pretrepte obsah infúzneho vaku, aby sa znovu rozptýlili akékoľvek zhluky buniek, podajte pomocou transfúznej súpravy s filtrom, aby sa odstránili akékoľvek zostávajúce zhluky buniek.

#### Opatrenia týkajúce sa likvidácie lieku

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami na zaobchádzanie s ľudským biologickým materiálom. S každým materiálom, ktorý bol v kontakte so Strimvelisom (pevný a kvapalný odpad), sa má zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a má sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s miestnymi požiadavkami na zaobchádzanie s ľudským biologickým materiálom.

### Náhodná expozícia

Musí sa zabrániť náhodnej expozícii Strimvelisu. V prípade náhodnej expozície sa musia dodržiavať miestne požiadavky na zaobchádzanie s ľudským biologickým materiálom, ku ktorým môže patriť umytie kontaminovanej kože a vyzlečenie kontaminovaného oblečenia. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do styku so Strimvelisom, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Fondazione Telethon ETS  
Via Varese 16/B  
00185 Rome  
Taliansko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/16/1097/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. mája 2016  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. apríla 2021

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

AGC Biologics S.p.A.  
58 Via Olgettina  
20132  
Milano  
Taliansko

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

AGC Biologics S.p.A.  
58 Via Olgettina  
20132  
Milano  
Taliansko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Strimvelisu na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) musí dohodnúť s kompetentnou národnou autoritou na obsahu a forme edukačných materiálov pre rodičov/zákonných zástupcov a zdravotníckych pracovníkov, na podrobnostiach lekárskeho predpisu s obmedzením predpisovania a na formulári kontrolovaného prístupu/súhlasu s podaním lieku, vrátane komunikačných médií, distribučných modalít a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Strimvelis sa bude podávať v špecializovanom transplantlačnom centre a budú ho podávať lekári, ktorí majú predchádzajúce skúsenosti s liečbou a manažmentom pacientov s ADA-SCID a s použitím liekov obsahujúcich autológne CD34<sup>+</sup> bunky na génovú terapiu *ex vivo*. Pred začatím liečby sa vyžaduje vyplnený formulár súhlasu s podaním lieku.

Edukačné materiály sa majú zaoberať nasledovnými obavami súvisiacimi s bezpečnosťou lieku/kľúčovými informáciami: Autoimunita, Neúspešná odpoveď na génovú terapiu, Malignita v dôsledku inzerčnej onkogenézy (napr. leukémia, myelodysplázia).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná toto opatrenie:

Popis	Termín vykonania
<p>Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): Aby sa preskúmala dlhodobá bezpečnosť a účinnosť gérovej terapie Strimvelisom, držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná dlhodobú prospektívnu, neintervenčnú pozorovaciu štúdiu s využitím údajov z registra pacientov s ťažkým kombinovaným imunodeficitom spôsobeným deficitom adenosín-deaminázy (ADA-SCID), ktorí boli liečení Strimvelisom, a predloží výsledky tejto štúdie. Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa pri pozorovaní bude zameriavať na riziko imunogenity, inzerčnú mutagenézu a onkogenézu ako aj na hepatálnu toxicitu. Držiteľ rozhodnutia o registrácii posúdi výskyt angioedému, anafylaktických reakcií, systémových alergických príhod a závažných kožných nežiaducich reakcií v období pozorovania, najmä u pacientov, u ktorých sa nedosiahla úspešná odpoveď na liečbu a ktorí podstúpili enzýmovú substitučnú liečbu (ERT) alebo transplantáciu kmeňových buniek (SCT). Držiteľ rozhodnutia o registrácii bude tiež hodnotiť prežívanie bez potreby intervencie.</p>	<p>Držiteľ rozhodnutia o registrácii naplánuje zahrnutie pravidelných priebežných správ z registra do PSUR a poskytne priebežné správy zo štúdie každé 2 roky až do ukončenia registra. Priebežné správy z registra budú predkladané každé 2 roky. Záverečná správa z klinickej štúdie bude predložená po tom, ako 50. pacient absolvuje kontrolnú návštevu po 15 rokoch; Q4 2037.</p>

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL**

**1. NÁZOV LIEKU**

Strimvelis 1 -  $10 \times 10^6$  buniek/ml infúzna disperzia.

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Autológna bunková frakcia obohatená o  $CD34^+$  bunky, ktorá obsahuje  $CD34^+$  bunky transdukované retrovírusovým vektorom, ktorý kóduje sekvenciu cDNA ľudskej ADA, s koncentráciou 1 -  $10 \times 10^6$   $CD34^+$  buniek/ml.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje aj chlorid sodný.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzna disperzia.

Počet infúzných vakov:

Celkový počet buniek:  $x 10^6$

$CD34^+$  bunky/kg:  $x 10^6$

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútrožilové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Len na autológne použitie.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

Exp.: {DD MMM RR} {hh:mm}

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri 15 - 30 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské bunky.  
Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami na zaobchádzanie s ľudským biologickým materiálom.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Fondazione Telethon ETS  
Via Varese 16/B  
00185 Rome  
Taliansko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

EU/1/16/1097/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU**

Č. šarže:  
Kód pacienta:  
Kód darcu:

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Neaplikovateľné.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

Neaplikovateľné.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
INFÚZNY VAK**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Strimvelis 1 -  $10 \times 10^6$  buniek/ml infúzna disperzia.  
Na vnútrožilové použitie.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

Exp.: {DD MMM RR} {hh:mm}

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU**

Č. šarže:  
Číslo vaku:  
Kód pacienta:  
Kód darcu:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

Celkový počet buniek:  $x 10^6$   
CD34<sup>+</sup> bunky/kg:  $x 10^6$

**6. INÉ**

Len na autológne použitie.

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre pacienta alebo ošetrovateľa

### Strimvelis 1 - 10 x 10<sup>6</sup> buniek/ml infúzna disperzia

Autológna bunková frakcia obohatená o CD34<sup>+</sup> bunky, ktorá obsahuje CD34<sup>+</sup> bunky transdukované retrovírusovým vektorom, ktorý kóduje sekvenciu cDNA ľudskej ADA

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vášmu dieťaťu podajú tento liek, pretože obsahuje pre vaše dieťa dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára alebo zdravotnú sestru svojho dieťaťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára alebo zdravotnú sestru svojho dieťaťa. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Lekár vášho dieťaťa vám poskytne pohotovostnú kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie týkajúce sa bezpečnosti pri liečbe vášho dieťaťa Strimvelisom. Pozorne si ju prečítajte a riadte sa pokynmi, ktoré sú na nej uvedené. Pohotovostnú kartu pacienta vždy noste so sebou a vždy ju ukážte lekárovi alebo zdravotnej sestre, keď ich vaše dieťa navštívi alebo keď príde do nemocnice.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Strimvelis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vášmu dieťaťu podajú Strimvelis
3. Ako sa Strimvelis podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Strimvelis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Strimvelis a na čo sa používa

Strimvelis je druh lieku, ktorý sa nazýva **génová terapia**. Vyrába sa špeciálne pre každého pacienta.

Strimvelis sa používa u detí na liečbu závažného ochorenia známeho pod skratkou **ADA-SCID** (*adenosine deaminase-severe combined immune deficiency*, t. j. ťažký kombinovaný imunodeficit spôsobený nedostatkom adenozáindeaminázy). Používa sa, keď dieťa nedokáže prijať transplantát kostnej drene od darcu, ktorý je príbuzným, pretože zhoda nie je dostatočná.

ADA-SCID sa vyskytuje v dôsledku chybného génu v krvinkách imunitného systému vášho dieťaťa. V dôsledku toho bunky netvoria dostatočné množstvo enzýmu nazývaného *adenozáindeamináza* (ADA) a imunitný systém vášho dieťaťa nefunguje správne a nedokáže chrániť telo pred infekciami.

Na výrobu Strimvelisu sa kmeňové bunky z kostnej drene vášho dieťaťa upravujú v laboratóriu tak, že sa vloží gén, ktorý tvorí ADA. Keď sa tieto upravené kmeňové bunky vášmu dieťaťu opäť zavedú do tela, dokážu sa deliť a tvoriť rôzne druhy krviniek vrátane takých, ktoré sa podieľajú na imunitnom systéme vášho dieťaťa.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám (alebo vášmu dieťaťu) podajú Strimvelis

### Pre niektoré osoby Strimvelis nie je vhodný.

Strimvelis sa nesmie podať, ak vaše dieťa:

- je **alergické** na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (*uvedených v časti 6*)
- má alebo malo typ **rakoviny** nazývaný *leukémia* alebo *myelodysplázia*
- má pozitívny výsledok vyšetrenia na prítomnosť **vírusu HIV alebo nejakých iných infekcií** (váš lekár vás o tom bude informovať)
- už bolo liečené **génovou terapiou**

### Upozornenia a opatrenia

Informácie o liekoch na báze buniek, ako je Strimvelis, sa musia uchovávať v nemocnici po dobu 30 rokov. Údaje o vašom dieťati, ktoré sa budú uchovávať, sú meno vášho dieťaťa a číslo šarže Strimvelisu, ktorý bol podaný vášmu dieťaťu.

Strimvelis je vyrobený špeciálne z pacientových vlastných buniek. Nikdy sa nesmie podať nikomu inému.

Vloženie nového génu do DNA by mohlo zapríčiniť rakovinu krvi. Vyskytol sa prípad rakoviny krvi nazývanej leukémia u jedného pacienta po niekoľkých rokoch od liečby Strimvelisom. Preto je dôležité sledovať, či sa u vášho dieťaťa nevyskytujú príznaky leukémie.

Patria k nim horúčka, dýchavičnosť, bledosť, nočné potenie, únava, opuchnuté lymfatické žľazy, časté infekcie, tendencia krvácať a/alebo ľahká tvorba modrín, alebo drobné červené alebo fialové škvrny pod kožou. Ihneď sa obráťte na svojho lekára, ak sa u vášho dieťaťa vyskytne niektorý z týchto príznakov.

Pred liečbou Strimvelisom budú vášmu dieťaťu podané ďalšie lieky (viac informácií o týchto liekoch vrátane možných vedľajších účinkov nájdete v častiach 3 a 4).

Ak malo vaše dieťa v minulosti pozitívny výsledok testu na hepatitídu typu C, môže napriek tomu absolvovať liečbu za určitých podmienok. V prípade potreby to váš lekár s vami prediskutuje.

Centrálne venózne katétre sú tenké, ohybné hadičky, ktoré lekár vášmu dieťaťu zavedie do veľkej žily na prístup do krvného obehu. Medzi riziká týchto hadičiek patria infekcie a tvorba krvných zrazenín. Lekár a zdravotné sestry budú sledovať, či u vášho dieťaťa nedochádza k nejakým komplikáciám súvisiacim s centrálnym venóznym katétrom.

U niektorých pacientov bola liečba Strimvelisom neúspešná. Týmto pacientom boli ponúknuté alternatívne možnosti liečby.

Pri liečbe hrozí malé riziko vzniku infekcie. Lekári a zdravotné sestry vášho dieťaťa budú počas celého podávania infúzie sledovať, či sa u vášho dieťaťa nevyskytujú prejavy infekcie, a v prípade potreby mu poskytnú liečbu.

U niektorých pacientov môže vzniknúť autoimunita, t. j. vyvolaná reakcia imunitného systému namierená proti vlastným bunkám alebo tkanivám (pozri časť 4). V prípade potreby to lekár vášho dieťaťa s vami prediskutuje.

Po liečbe vaše dieťa nesmie nikdy v budúcnosti darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky. Dôvodom je, že Strimvelis je liekom na génovú terapiu.

### **Ked' liečbu Strimvelisom nie je možné dokončiť**

V niektorých prípadoch nemusí byť možné pokračovať v plánovanej liečbe Strimvelisom z dôvodov, ku ktorým patria tieto:

- problém s odberom buniek z kostnej drene vášho dieťaťa na výrobu lieku
- nedostatočný počet správneho typu buniek v tkanive odobratom z tela vášho dieťaťa na výrobu lieku
- liek nevyhovel všetkým skúškam kvality
- oneskorené doručenie lieku na kliniku, kde sa lieči vaše dieťa.

Pred podaním Strimvelisu vaše dieťa absolvuje chemoterapiu, aby sa odstránila existujúca kostná dreň. Ak po chemoterapii nebude možné podať Strimvelis alebo ak sa upravené kmeňové bunky vášmu dieťaťu v tele neuchytia (nevštepia), lekár podá vášmu dieťaťu náhradné kmeňové bunky zo záložnej vzorky, ktorá bola odobratá a uschovaná pred začiatkom liečby (pozri aj časť 3, *Ako sa Strimvelis podáva*).

### Môžete potrebovať ďalšiu liečbu

Strimvelis je podrobený celej škále skúšok predtým, ako sa použije. Pretože sa podáva krátko po jeho výrobe, konečné výsledky niektorých z týchto skúšok nebudú k dispozícii predtým, ako sa liek podá. Ak testy preukážu čokoľvek, čo by na vaše dieťa mohlo mať vplyv, lekár bude vaše dieťa náležitým spôsobom liečiť.

### Iné lieky a Strimvelis

Ak vaše dieťa teraz užíva alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Vášmu dieťaťu sa nesmú podať očkovacie látky nazývané živé vakcíny v intervale 6 týždňov pred podaním prípravného režimu na liečbu Strimvelisom a ani po liečbe, kedy sa imunitný systém zotavuje.

### Strimvelis obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 42 až 137 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej dávke. To sa rovná 2 až 7 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

## 3. Ako sa Strimvelis podáva

Strimvelis sa podáva po kvapkách (*infúziou*) do žily (*vnútrožilovo*). Musí sa podávať iba v špecializovanej nemocnici a môže ho podávať iba lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s ADA-SCID a s použitím tohto typu lieku.

**Ešte pred výrobou Strimvelisu** lekár vášmu dieťaťu urobí vyšetrenia, aby sa uistil, že nie je nosičom niektorých infekcií (pozri časť 2).

### Odoberajú sa dve vzorky

Lekár odoberie dve vzorky buniek z kostnej drene pred plánovanou liečbou:

- **záložnú vzorku**, odoberie sa aspoň 3 týždne pred liečbou Strimvelisom. Táto vzorka bude uschovaná, aby sa mohli podať náhradné bunky, ak Strimvelis nie je možné podať alebo by neúčinkoval (pozri „*Keď liečbu Strimvelisom nie je možné dokončiť*“ v časti 2)
- **liečebnú vzorku**, odoberie sa 4 až 5 dní pred liečbou Strimvelisom. Použije sa na výrobu Strimvelisu tak, že sa do buniek zavedie nový gén.

### Pred liečbou Strimvelisom a počas nej

Kedy	Čo sa urobí	Prečo
Aspoň 3 týždne pred liečbou	Odoberie sa záložná vzorka kmeňových buniek	aby sa uschovala ako záloha ( <i>pozri vyššie</i> )



Približne 4 až 5 dní pred liečbou	Odoberie sa liečebná vzorka kmeňových buniek	aby sa vyrobil Strimvelis ( <i>pozri vyššie</i> )
3 dni a 2 dni pred liečbou	Liek nazývaný busulfán sa podáva 4-krát denne počas 2 dní (celkovo 8 dávok)	aby sa kostná dreň pripravila na liečbu Strimvelisom a odstránili sa existujúce kmeňové bunky
Približne 15 až 30 minút pred liečbou	Môže sa podať antihistamínový (protialergický) liek	aby sa znížila pravdepodobnosť, že u vás vznikne reakcia na infúziu
Strimvelis sa podá...	infúziou do žily. Bude to trvať približne 20 minút	

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky súvisiace so Strimvelisom sú spôsobené tým, že sa imunitný systém stáva nadmerne aktívnym a napáda tkanivá vlastného tela. Niektoré vedľajšie účinky môžu takisto súvisieť s liekom obsahujúcim busulfán, ktorý sa používa na prípravu kostnej drene na liečbu. Takéto vedľajšie účinky sú v nižšie uvedenom zozname označené hviezdikou (\*).

##### **Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:**

- vodnatý výtok z nosa alebo upchatý nos (*alergická nádcha*)
- pískavé dýchanie, ťažkosti s dýchaním (*astma*)
- zapálená svrbivá pokožka (*atopická dermatitída, ekzém*)
- zvýšená teplota (*pyrexia*)
- znížená činnosť štítnej žľazy (*hypotyreóza*)
- vysoký krvný tlak (*hypertenzia*)\*
- pokles počtu červených alebo bielych krviniek (*anémia, neutropénia*)\*
- zvýšenie hodnôt pečňových enzýmov (čo naznačuje záťaž na pečeň)\*
- pozitívne výsledky krvného vyšetrenia na prítomnosť *antinukleárných protilátok a protilátok proti hladkému svalstvu* (čo môže naznačovať potenciálnu autoimunitu)

##### **Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb.**

- červené alebo purpurové bodky na koži, krvácanie pod kožou (*autoimunitná trombocytopenia*)
- zápal štítnej žľazy (*autoimunitná tyreoiditída*)
- slabosť a bolesť v nohách a rukách v dôsledku poškodenia nervov (*Guillainov-Barrého syndróm*)
- zápal pečene (*autoimunitná hepatitída*)
- znížený počet krvných buniek (*autoimunitná hemolytická anémia, autoimunitná aplastická anémia*)
- pozitívne výsledky krvných vyšetrení na prítomnosť *antineutrofilových cytoplazmatických protilátok* (čo by mohlo viesť k autoimúnnemu zápalu a opuchu krvných ciev a prípadne k zvýšenej miere infekcií)
- druh rakoviny krvi nazývaný leukémia

Ak máte akékoľvek otázky ohľadom príznakov alebo vedľajších účinkov, alebo ak vás nejaké príznaky znepokojujú, obráťte sa na lekára alebo zdravotnú sestru svojho dieťaťa.

## **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Strimvelis**

### **Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov.**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie (EXP), ktorý je uvedený na označení obalu a na označení infúzneho vaku.

Uchovávajte pri 15 - 30 °C.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské bunky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami na zaobchádzanie s ľudským biologickým materiálom. Keďže tento liek bude podávať vyškolený lekár, zodpovedá za správnu likvidáciu lieku. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Strimvelis obsahuje**

- Liečivo je autológa (pacientova vlastná) bunková frakcia obohatená o CD34<sup>+</sup> bunky, ktorá obsahuje CD34<sup>+</sup> bunky transdukované retrovírusovým vektorom, ktorý kóduje sekvenciu cDNA ľudskej ADA. Koncentrácia je 1 - 10 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> buniek/ml.
- Ďalšia zložka je chlorid sodný (pozri časť 2, „*Strimvelis obsahuje sodík*“).

### **Ako vyzerá Strimvelis a obsah balenia**

Strimvelis je zakalená až číra, bezfarebná až ružová infúzna disperzia buniek, ktorá sa dodáva v jednom alebo vo viacerých infúznych vakoch. Infúzne vaky sa dodávajú v uzatvorenom obale.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Fondazione Telethon ETS  
Via Varese 16/B  
00185 Rome  
Taliansko

### **Výrobca**

AGC Biologics S.p.A.  
58 Via Olgettina  
20132  
Milano  
Taliansko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

---

#### **Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:**

##### Opatrenia týkajúce sa zaobchádzania s liekom alebo podávania lieku

Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú so Strimvelisom, majú prijať príslušné opatrenia (nosenie rukavíc, ochranného odevu a ochrany očí), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných ochorení.

Strimvelis sa dopraví priamo do zdravotníckeho zariadenia, kde sa bude podávať infúzia. Infúzny(-e) vak(-y) sa nachádza(-jú) vo vnútri uzatvoreného vonkajšieho obalu. Vaky sa musia uchovávať vo vonkajšom obale, až kým nenastane čas na ich použitie.

Strimvelis je určený výlučne na autológne použitie. Pred podaním infúzie sa musí identita pacienta zhodovať so základnými jedinečnými informáciami o pacientovi uvedenými na infúznom(-ych) vaku(och) a/alebo na vonkajšom obale.

Jemne pretrepte obsah infúzneho vaku, aby sa znovu rozptýlili akékoľvek zhluky buniek, podajte pomocou transfúznej súpravy s filtrom, aby sa odstránili akékoľvek zostávajúce zhluky buniek.

##### Opatrenia týkajúce sa likvidácie lieku

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami na zaobchádzanie s ľudským biologickým materiálom. S každým materiálom, ktorý bol v kontakte so Strimvelisom (pevný a kvapalný odpad), sa má zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a má sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s miestnymi požiadavkami na zaobchádzanie s ľudským biologickým materiálom.

##### Náhodná expozícia

Musí sa zabrániť náhodnej expozícii Strimvelisu. V prípade náhodnej expozície sa musia dodržiavať miestne požiadavky na zaobchádzanie s ľudským biologickým materiálom, ku ktorým môže patriť umytie kontaminovanej kože a vyzlečenie kontaminovaného oblečenia. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do styku so Strimvelisom, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.