

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Strimvelis 1-10 x 10⁶ cellule/mL dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34⁺ contenente cellule CD34⁺ trasdotte con un vettore retrovirale contenente la sequenza di cDNA da cellule ematopoietiche staminali/progenitrici umane (CD34⁺) che codifica per l'adenosina deaminasi (ADA) umana.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Il medicinale è confezionato in una o più sacche infusionali. Ciascuna sacca infusionale di Strimvelis paziente-specifica contiene una frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34⁺ che contiene cellule CD34⁺ trasdotte con un vettore retrovirale contenente la sequenza di cDNA che codifica per l'ADA umana.

Le informazioni riguardanti la quantità di cellule CD34⁺/kg e le cellule totali nel prodotto sono riportate nelle etichette di ciascun lotto. La concentrazione è di 1-10 x 10⁶ cellule CD34⁺/mL.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,15 mmol di sodio per mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione

Dispersione di cellule da torbida a limpida, da incolore a rosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Strimvelis è indicato per il trattamento di pazienti con immunodeficienza severa causata da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID), per i quali non sia disponibile un idoneo donatore consanguineo compatibile di cellule staminali HLA (antigene leucocitario umano) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Strimvelis deve essere somministrato in un centro trapianti specializzato, da un medico con precedente esperienza nel trattamento e nella gestione di pazienti con ADA-SCID e nell'uso di prodotti di terapia genica *ex vivo* a base di cellule CD34⁺ autologhe. Esso deve essere somministrato solo dopo aver consultato il paziente e/o la famiglia. Per i pazienti sono previsti l'iscrizione in un registro post-trattamento e un follow-up a lungo termine.

Strimvelis è solo per uso autologo (vedere paragrafo 4.4).

È necessaria una riserva di cellule staminali CD34⁺ contenente almeno 1 x 10⁶ cellule CD34⁺ per kg. Questa deve essere prelevata dal paziente almeno 3 settimane prima del trattamento con Strimvelis. La riserva di cellule staminali è prelevata per essere usata come trattamento di salvataggio nel caso ci dovesse essere un fallimento durante la produzione, un fallimento del trapianto o una aplasia del midollo osseo prolungata dopo il trattamento.

Il paziente deve essere in grado di donare cellule CD34⁺ sufficienti a ottenere un minimo di 4 x 10⁶ cellule CD34⁺/kg purificate, necessarie per la produzione di Strimvelis.

Prima dell'infusione, deve essere confermato che l'identità del paziente corrisponda al numero identificativo univoco del paziente sulla(e) sacca(sacche) infusione(i) e/o sul contenitore del medicinale (vedere paragrafi 4.4 e 6.6).

Condizionamento pre-trattamento

Si raccomanda la somministrazione endovenosa di busulfano 0,5 mg/kg ogni 6 ore per due giorni consecutivi a partire da tre giorni prima della somministrazione di Strimvelis. La dose totale di busulfano è 4 mg/kg, suddivisa in 8 dosi da 0,5 mg/kg. I livelli plasmatici di busulfano devono essere misurati dopo la prima dose di ciascun giorno per mezzo di campionamenti seriali di sangue impiegando un metodo appropriato. Se la AUC del busulfano supera i 4000 nanogrammi/mL*ora (974 µmol/L*minuto), la dose deve essere adeguatamente ridotta sulla base dell'AUC.

Pre-medicazione

Si raccomanda la somministrazione endovenosa di antistaminici 15-30 minuti prima dell'infusione di Strimvelis.

Posologia

L'intervallo di dose raccomandato di Strimvelis è tra 2 e 20 x 10⁶ cellule CD34⁺/kg.

Se il prodotto contiene meno di 2 x 10⁶ cellule CD34⁺/kg, il medico deve decidere se procedere con la somministrazione, in base ad una valutazione beneficio/rischio individuale. Il fallimento del trattamento è stato osservato in un paziente trattato negli studi clinici con <2 x 10⁶ cellule CD34⁺/kg.

Strimvelis deve essere somministrato una sola volta.

Popolazioni speciali

Anziani

Questo medicinale non è destinato per l'uso in pazienti con età > 65 anni e non è stato studiato in questo gruppo di età.

Compromissione renale

Questo medicinale non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Non è atteso che sia necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica

Questo medicinale non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Non è atteso che sia necessario alcun aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Strimvelis in bambini di età inferiore ai 6 mesi o superiore a 6 anni e 7 mesi non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Strimvelis è solo per infusione endovenosa.

Precauzioni da prendere prima della manipolazione o somministrazione del medicinale

Gli operatori sanitari devono prendere le opportune precauzioni (indossare guanti e occhiali) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive durante la manipolazione del prodotto.

Per le istruzioni sulla preparazione, sull'esposizione accidentale e lo smaltimento di Strimvelis, vedere paragrafo 6.6.

Deve essere usato un set trasfusionale con filtro. Per prevenire la rimozione accidentale di cellule dal prodotto, devono essere usati solo filtri destinati all'uso con set trasfusionali.

La velocità di infusione non deve superare 5 mL/kg/ora. Il tempo di somministrazione è approssimativamente di 20 minuti (vedere paragrafo 6.6). Dopo la somministrazione, deve essere usata una siringa da 50 mL riempita di una soluzione iniettabile di 9 mg/mL (0,9%) di sodio cloruro per risciacquare la sacca.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al prodotto o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Anamnesi attuale o precedente di leucemia o mielodisplasia.

Test positivo al virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o presenza di qualsiasi altro agente infettivo trasmissibile elencato nella Direttiva europea in vigore riguardante le cellule e i tessuti umani, prima del prelievo di midollo osseo.

Anamnesi di terapia genica precedente.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Devono essere applicati i requisiti di tracciabilità dei medicinali per terapie avanzate a base di cellule. Per garantire la tracciabilità, il nome del prodotto, il numero di lotto e il nome e cognome del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni.

Uso autologo

Strimvelis è solo per uso autologo e non deve mai essere somministrato a un paziente diverso dal donatore originale di cellule CD34⁺.

Rischio di oncogenesi inserzionale

Un caso di leucemia linfocitica a cellule T è stato segnalato in un bambino con ADA-SCID 4,7 anni dopo il trattamento con Strimvelis (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda che i pazienti siano monitorati a lungo termine almeno con visite annuali per i primi undici anni e poi dopo 13 e 15 anni dal trattamento con Strimvelis, includendo un esame emocromocitometrico completo con differenziale, biochimica e ormone stimolante la tiroide.

Generale

Gli effetti a lungo termine e la persistenza della risposta a Strimvelis sull'ADA-SCID non sono stati valutati sistematicamente oltre gli 8 anni dopo il trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Le manifestazioni di ADA-SCID non immunologiche possono non rispondere a Strimvelis.

Sono stati segnalati casi di papilloma cutaneo, di elettroforesi anomala delle proteine sieriche e, un caso di lipofibroma, uno di massa polmonare e uno di diminuzione del repertorio V beta delle cellule T. Non sono state stabilite evidenze di causalità con il prodotto.

In alcuni casi il paziente può non essere in grado di ricevere il trattamento a causa di problemi di produzione. Dopo esserne stato informato, il medico può aver bisogno di modificare conseguentemente il programma di trattamento del paziente (ovvero cessare il condizionamento con busulfano e/o somministrare il trattamento con le cellule staminali di back-up, se opportuno).

Devono essere prese in considerazione le avvertenze e le precauzioni dei medicinali per il condizionamento mieloablattivo.

Ricostituzione immunitaria

Durante gli studi clinici la conta dei linfociti T (CD3⁺) e delle cellule NK (CD56⁺) è migliorata dopo il trattamento. I valori mediani a 3 anni dopo la terapia genica erano inferiori all'intervallo normale. Si raccomanda un follow-up continuo.

Complicanze dei cateteri venosi centrali (CVC) comprese infezioni e trombosi

Sono state riportate reazioni avverse legate all'uso di cateteri venosi centrali (CVC) (es. infezioni gravi da CVC e trombosi nel dispositivo). I pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo per potenziali eventi correlati al catetere.

Ipersensibilità e reazioni correlate all'infusione

Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con ipersensibilità agli aminoglicosidici o all'albumina sierica bovina.

Fallimento dell'attecchimento

Ci sono stati casi in cui il trattamento non ha avuto successo. Alcuni pazienti hanno dovuto riprendere la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine e/o ricevere un trapianto di cellule staminali (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti devono essere monitorati attentamente rispetto all'insorgenza di infezioni gravi e opportunistiche, parametri di ricostituzione immunitaria e necessità di terapia sostitutiva con immunoglobuline per via endovenosa (IVIG); nel caso di mancata risposta, si raccomanda di introdurre altri trattamenti dell'ADA-SCID sotto la supervisione di un medico.

Trasmissione di un agente infettivo

Esiste un piccolo rischio di trasmissione di agenti infettivi. Gli operatori sanitari che somministrano Strimvelis devono pertanto monitorare i pazienti per segni e sintomi di infezioni dopo il trattamento da trattare adeguatamente, se necessario.

Autoimmunità e immunogenicità

I pazienti con ADA-SCID possono sviluppare autoimmunità. In studi clinici, il 67% (12 su 18) dei pazienti trattati hanno avuto anticorpi autoimmuni o altre manifestazioni (ad esempio trombocitopenia autoimmune, anemia aplastica autoimmune, epatite autoimmune e sindrome di Guillain-Barré) (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda un monitoraggio regolare dell'autoimmunità clinica.

Non sono stati condotti test di immunogenicità con Strimvelis.

Trattamento di pazienti di età inferiore ai 6 mesi e superiore a 6 anni e 7 mesi

Il trattamento deve essere usato con cautela nei pazienti di età inferiore ai 6 mesi e superiore a 6 anni e 7 mesi in quanto in queste fasce di età non vi sono dati provenienti da studi clinici. Tipicamente i pazienti di età maggiore sono meno in grado di donare cellule CD34⁺ in numero elevato e questo può significare che i pazienti di età maggiore non possono essere trattati. Il buon esito della generazione di cellule T dopo il trattamento è anche verosimilmente influenzato dalla funzione timica residua che può essere compromessa nei bambini di età superiore. L'uso di questo medicinale in pazienti di età superiore a quelli precedentemente studiati deve essere attentamente valutato e riservato solo ai casi in cui non siano disponibili altre ragionevoli opzioni di trattamento.

Test sierologici

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a test per HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV e micoplasma prima del prelievo di midollo osseo per garantire l'accettabilità del materiale di origine cellulare per la produzione di Strimvelis.

Pazienti che in precedenza sono risultati positivi al test per l'epatite C possono essere trattati con Strimvelis a condizione che dimostrino l'assenza di infezioni in corso attraverso un test dell'acido nucleico con limite di quantificazione di ≤ 15 unità internazionali/mL. Sono richiesti risultati negativi ad almeno 3 test consecutivi effettuati in un periodo di almeno 4 settimane, dopo la conclusione del trattamento per l'epatite C, con il test finale eseguito non più di 3 giorni prima del prelievo di cellule.

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con Strimvelis non devono mai donare sangue, organi, tessuti e cellule per trapianto in futuro. Questa informazione è riportata nella scheda di allerta per il paziente.

Dopo la somministrazione di Strimvelis

I risultati dei controlli di qualità di fase due saranno disponibili solo dopo che il prodotto è stato infuso. Se vengono identificati problemi di qualità clinicamente rilevanti dopo l'infusione di Strimvelis, come ad esempio risultati fuori specifica, il medico ne verrà informato. Il medico deve monitorare e/o trattare il paziente come appropriato.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 42 a 137 mg di sodio per dose equivalente a 2-7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Non ci si attende che Strimvelis interagisca con la famiglia di enzimi epatici del citocromo P-450 o trasportatori di farmaci.

Vaccini vivi

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi dopo il trattamento con Strimvelis non è stata studiata. La vaccinazione con vaccini vivi non è raccomandata durante le 6 settimane precedenti l'inizio del condizionamento non mieloablativo e fino al recupero ematologico e immunologico dopo il trattamento con Strimvelis.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Poiché Strimvelis non è destinato all'uso negli adulti, non sono disponibili dati sull'uso durante la gravidanza o l'allattamento nell'uomo né sulla riproduzione negli animali.

Per quanto riguarda la fertilità, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) del medicinale di condizionamento. Va notato che il medico curante deve informare i genitori/tutori del paziente sulle opzioni per la crioconservazione delle cellule staminali spermatogoniali o del tessuto ovarico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Strimvelis non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Strimvelis è stata valutata in 33 soggetti, cioè 22 pazienti trattati nel programma di sviluppo clinico e 11 pazienti trattati in ambito commerciale, con una durata mediana di follow-up di 12 anni per i pazienti trattati negli studi clinici e di 1,5 anni per i pazienti trattati in ambito commerciale.

Data la ridotta popolazione di pazienti e dimensione delle coorti, le reazioni avverse della tabella non forniscono una visione completa della natura e della frequenza di questi eventi. Reazioni avverse gravi includono leucemia acuta di tipo a cellule T e autoimmunità (ad esempio anemia emolitica autoimmune, anemia aplastica autoimmune, epatite autoimmune, trombocitopenia autoimmune e sindrome di Guillain-Barré). La reazione avversa riportata più frequentemente è stata la piressia.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e classe di frequenza, secondo MedDRA. Le categorie di frequenza usate sono: molto comune ($\geq 1/10$) e comune ($\geq 1/100, < 1/10$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Sistema organo classe	Molto comune	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia ^a , neutropenia ^a	Anemia emolitica autoimmune, anemia aplastica autoimmune, trombocitopenia autoimmune
Patologie endocrine	Ipotiroidismo	Tiroidite autoimmune
Tumori benigni, maligni e non specificati		Leucemia acuta di tipo a cellule T
Patologie del sistema nervoso		Sindrome di Guillain-Barré
Patologie vascolari	Ipertensione ^a	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Asma, rinite allergica	
Patologie epatobiliari		Epatite autoimmune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite atopica, eczema	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	
Esami diagnostici	Aumento degli enzimi epatici ^a , positività agli anticorpi antinucleo (ANA), positività agli anticorpi anti-muscolo liscio	Positività agli anticorpi anticitoplasma dei neutrofili

^aReazioni avverse considerate potenzialmente correlate al condizionamento con busulfano

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Leucemia linfocitica a cellule T dovuta a oncogenesi inserzionale

Su 33 pazienti con ADA-SCID trattati con Strimvelis, è stato segnalato un caso di leucemia linfocitica a cellule T in un bambino (frequenza: 3%). Questo evento si è verificato 4,7 anni dopo il trattamento con Strimvelis. L'analisi del sito di inserimento retrovirale (RIS) ha identificato un singolo clone dominante situato a circa 40 kb a monte del gene LMO2, un noto oncogene, con un'abbondanza $\geq 98\%$.

Ricostituzione immunitaria

Tutte le reazioni avverse identificate nella tabella (a parte quelle potenzialmente correlate al busulfano) sono considerate correlate alla ricostituzione immunitaria a causa della loro natura e tempistica. Queste reazioni

avverse autoimmuni sono state segnalate nei soggetti dopo terapia genica. La maggioranza delle reazioni è stata segnalata nel periodo di follow-up da 3 mesi a 3 anni e si sono risolte, ad eccezione dell'ipotiroidismo e della positività al test ANA. Inoltre, le reazioni avverse correlate ad allergia dell'elenco sono state segnalate prevalentemente nel periodo di follow-up da 3 mesi a 3 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati da studi clinici relativamente al sovradosaggio di Strimvelis.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunostimolanti, altri immunostimolanti, codice ATC: L03AX

Meccanismo d'azione

Dopo infusione, le cellule CD34⁺ attecchiscono nel midollo osseo dove ripopolano il sistema ematopoietico con una porzione di cellule che esprimono livelli farmacologicamente attivi di enzima ADA.

In seguito ad attecchimento nel paziente, si prevede che gli effetti del prodotto perdurino per tutta la vita.

Effetti farmacodinamici

Le percentuali mediane di cellule geneticamente modificate nel sangue periferico a un anno e 3 anni dopo il trattamento, per i pazienti arruolati nello studio principale, sono state del 28% (intervallo 6%-92%) e 30% (intervallo 8%-101%) di CD19⁺ e del 73% (intervallo 20%-100%) e 67% (intervallo 39%-82%) di cellule CD3⁺, rispettivamente. Le percentuali mediane di cellule geneticamente modificate nel sangue periferico a 8 anni, per i pazienti arruolati nel follow-up a lungo termine, sono state del 97% (intervallo 1%-101%) di CD19⁺ e del 101% (intervallo 1%-101%) di cellule CD3⁺.

La presenza del transgene porta ad un aumento dell'espressione di ADA. Un anno dopo il trattamento, l'attività ADA mediana (adenosina deaminasi nelle cellule mononucleate) nei linfociti del sangue periferico era di 181,2 (intervallo 42,1-1678,2) nmol/ora/mg proteina, confrontato con un (intervallo) basale mediano di 80,6 (30,5-92,3) nmol/ora/mg proteina. L'aumento dell'attività ADA si è mantenuto durante il periodo di follow up di 8 anni.

Efficacia e sicurezza clinica

Un totale di 18 pazienti con ADA-SCID sono stati trattati con Strimvelis nell'ambito di uno studio clinico principale in aperto (AD1115611; N=12), di due studi pilota iniziali in aperto (AD1117054/AD1117056; N=3), e di un programma di uso compassionevole (AD1117064; N=3). Gli studi hanno valutato l'uso di Strimvelis con un intervallo di $0,9 \times 10^6$ – $18,2 \times 10^6$ cellule CD34⁺/kg. Tutti i pazienti hanno ricevuto un condizionamento con busulfano prima della terapia genica, nella maggior parte dei casi ricevendo una dose endovenosa totale di 4 mg/kg nel corso di 2 giorni consecutivi prima dell'infusione di CD34⁺. Quattro soggetti avevano precedentemente ricevuto senza successo un trapianto di cellule staminali da donatore aploidentico e 15 soggetti su 18 avevano precedentemente ricevuto terapia enzimatica sostitutiva con adenosina deaminasi bovina modificata con polietilenglicole (PEG-ADA). I pazienti che avevano precedentemente ricevuto PEG-ADA hanno sospeso tale trattamento da 10 a 22 giorni prima della terapia con Strimvelis. L'età mediana dei pazienti coinvolti nel programma clinico era di 1,7 anni (intervallo da 0,5 a 6,1) e il 61% erano maschi. L'83% erano bianchi (56% di origine caucasica/europea e 28% di origine araba/nord africana), l'11% afro-americani/africani e il 6% asiatici.

Pazienti trattati nell'ambito dello studio pivotal

L'efficacia di Strimvelis è stata valutata in uno studio prospettico in aperto di 3 anni, in bambini che non avevano un/a fratello/sorella donatore/donatrice HLA-compatibile di cellule staminali e che non rispondevano adeguatamente al trattamento con PEG-ADA, erano intolleranti o non vi avevano accesso.

I risultati a 3 anni per i pazienti trattati nello studio principale sono presentati in tabella 1. Il trattamento con Strimvelis ha avuto come esito un tasso di sopravvivenza del 100% a 3 anni post-terapia, una riduzione nel tasso di infezioni gravi, un aumento di linfociti T (CD3+) e livelli venosi post-basali di nucleotide deossadenosina eritrocitario (RBC dAXP) inferiore ai livelli patologici (>100 nmol/mL) in tutti i pazienti.

Tabella 1. Risultati a 3 anni per la popolazione ITT (Intention-To-Treat) nello studio principale*

Obiettivo	Basale/pre-trattamento ^a	Anno 3/3 anni post-trattamento ^b
Sopravvivenza		
n	Non pertinente	12
%		100%
Infezioni gravi		
n	12	12
Tasso di infezioni gravi per anno-persona di osservazione (intervallo di confidenza 95%)	1,10 (0,68-1,46)	0,38 ^c (0,21-0,65)
Linfociti T (x10 ⁶ /L)		
n	11	11
mediana (intervallo)	88,0 (19-2718)	828,0 (309-2458)
% soggetti con RBC dAXP venoso <100 nmol/mL dopo Strimvelis ^d		
n	Non pertinente ^e	11
%		100%

*Includendo i dati di un paziente raccolti dopo l'intervento con PEG-ADA (≥ 3 mesi di trattamento) o trapianto di cellule staminali ematopoietiche

^a Basato sull'intero periodo di pre-trattamento per infezioni gravi (raccolto retrospettivamente), con dati dei linfociti T raccolti alla visita al basale. Per il paziente 10 non è disponibile il valore di base per i linfociti T.

^b Basato sul periodo post-trattamento di 3 anni per sopravvivenza e infezioni gravi con dati dei linfociti T e dAXP raccolti alla visita a 3 anni. Il paziente 8 si è ritirato dallo studio prima della visita a 3 anni, pertanto non sono disponibili dati per linfociti T e DAXP

^c Le infezioni gravi sono quelle che richiedono l'ospedalizzazione o un suo prolungamento. Il periodo di ospedalizzazione di 3 mesi immediatamente successivo alla terapia genica è stato escluso dal calcolo

^d dAXP=dAMP+dADP+dATP. I risultati dAXP sono basati sull'analisi della risposta della percentuale dei pazienti che rientravano dopo terapia genica nella definizione di detossificazione metabolica adeguata, pertanto il valore al basale non è pertinente.

^e Al basale, 9 pazienti su 11 (82%) avevano dAXP <100 nmol/mL. Tutti questi pazienti avevano in precedenza assunto PEG-ADA.

Funzionalità delle cellule T: nei pazienti trattati nello studio principale, è stata dimostrata proliferazione delle cellule T in risposta a stimolazione con anticorpi anti-CD3 (mediana 62629 cpm, intervallo da 4531 a 252173) e fitoemoagglutina (mediana 140642 cpm, intervallo da 11119 a 505607) ad 1 anno dalla terapia genica e queste risposte sono risultate mantenute all'Anno 3. Ulteriore prova a supporto dello sviluppo di cellule T funzionali è data da livelli di TREC (*T cell receptor excision circles*) nei linfociti del sangue periferico aumentati al di sopra del basale (mediana 141, intervallo da 56 a 1542 copie/100ng DNA) all'Anno 1 e mantenuti all'Anno 3 post-trattamento e dalla presenza in tutti i soggetti di catene V-beta policlonali ad uno o più tempi di valutazione successivamente alla somministrazione della terapia genica.

Funzionalità delle cellule B: Tutti e 12 i soggetti trattati nello studio principale stavano ricevendo terapia IVIG al momento dello screening e 7 soggetti (58%) hanno interrotto l'uso di IVIG durante il follow-up 0-3 anni dopo terapia genica.

Follow-up a lungo termine

Un tasso di sopravvivenza del 100% è stato osservato per tutti e 12 i soggetti trattati nello studio principale e anche per i 18 soggetti nell'analisi integrata, con una durata mediana di follow up di circa 12 anni. La sopravvivenza libera da intervento in questa popolazione (definita come sopravvivenza senza necessità di una reintroduzione a lungo termine (≥ 3 mesi) di PEG-ADA, o di trapianto di cellule staminali) è stata del 92% (11/12 soggetti) (82% (14/17 soggetti) per la popolazione sottoposta ad analisi integrata). Un soggetto trattato nello studio pilota non aveva dati sulla reintroduzione di PEG-ADA, pertanto è stato escluso dall'analisi della sopravvivenza libera da intervento nella popolazione sottoposta ad analisi integrata. Il trattamento a lungo termine con PEG-ADA (superiore a 3 mesi di durata continuativa) è stato somministrato a tre soggetti; due di questi soggetti hanno successivamente ricevuto un trapianto di cellule staminali da fratello/sorella compatibile e un soggetto è rimasto in trattamento cronico con PEG-ADA. Un altro soggetto ha avuto necessità di somministrazione temporanea di PEG-ADA a causa di un evento autoimmune (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti trattati nello studio principale e nel follow-up a lungo termine (LTFU), il tasso di infezioni gravi è diminuito nel corso del periodo di follow-up (Tabella 2).

Tabella 2. Tasso cumulativo di infezioni gravi per anno-persona di esposizione (popolazione ITT combinata dallo studio principale e dal LTFU)*

Tempo	Pre-trattamento n/a	Post-trattamento							
		3 mesi – 1 anno	Fino a 2 anni	Fino a 3 anni	Fino a 4 anni	Fino a 5 anni	Fino a 6 anni	Fino a 7 anni	Fino a 8 anni
N. di soggetti	17	17	17	17	16	15	15	15	15
N. di infezioni gravi	40	11	18	18	20	20	21	21	21
Tasso di infezioni gravi per anno- persona	1,08	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

* Escludendo i dati di un paziente dello studio Pilota 1 che non è stato sottoposto a follow-up fino a 13 anni dopo la terapia genica. n/a: non applicabile

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Strimvelis è una terapia cellulare autologa. La natura di Strimvelis è tale per cui studi convenzionali di farmacocinetica, assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione non sono pertinenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi riproductivi e di sviluppo.

Uno studio di biodistribuzione di 4 mesi è stato effettuato nei topi. Cellule CD34⁺ derivanti da sangue di cordone ombelicale umano sano, trasdotte con il vettore usato per la produzione di Strimvelis, sono state somministrate per via endovenosa a topi condizionati con busulfano. La maggioranza dei topi ha mostrato ricostituzione del sistema ematopoietico entro la fine dello studio. Bassi livelli di cellule umane e di sequenze del vettore sono stati riscontrati anche in organi non ematopoietici, coerentemente con la presenza di sangue contenente le cellule umane trasdotte. Non vi sono state reazioni avverse sulla sopravvivenza, sui parametri ematologici o sulla istopatologia degli organi maggiori, eccetto per perdita di peso corporeo e atrofia di testicoli e ovaie, coerentemente con la somministrazione di busulfano.

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi in quanto non era disponibile nessun modello animale adeguato a valutare il potenziale tumorigenico di Strimvelis a causa dell'incapacità di raggiungere nei topi un attecchimento delle cellule trasdotte a lungo termine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

6 ore

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a 15-30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sacche infusionali di etilene vinil acetato (EVA) da 50 mL, con beccuccio luer di connessione chiuso con capsula di chiusura luer lock, confezionato in un contenitore esterno riutilizzabile.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni da prendere prima della manipolazione o somministrazione del medicinale

Gli operatori sanitari che manipolano Strimvelis devono prendere le opportune precauzioni (indossare guanti, indumenti protettivi e protezione per gli occhi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Strimvelis è trasportato direttamente presso la struttura sanitaria dove verrà somministrata l'infusione. La/e sacca/sacche di infusione è/sono poste all'interno di un contenitore esterno chiuso. Le sacche devono essere conservate nel contenitore esterno fino al momento dell'utilizzo.

Strimvelis è solo per uso autologo. L'identità del paziente deve corrispondere al numero identificativo univoco del paziente sul contenitore primario e/o secondario prima dell'infusione.

Agitare delicatamente la sacca infusionale per ridisperdere eventuali aggregati cellulari, somministrare usando un set di somministrazione trasfusionale con filtro per rimuovere eventuali aggregati cellulari residui.

Precauzioni da prendere per lo smaltimento del medicinale

Le linee guida locali sulla manipolazione di materiali di derivazione umana devono essere seguite per il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati. Tutti i materiali che sono stati a contatto con Strimvelis (rifiuti

solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di materiali di derivazione umana.

Esposizione accidentale

Evitare l'esposizione accidentale a Strimvelis. In caso di esposizione accidentale, devono essere seguite le linee guida locali sulla manipolazione di materiali di derivazione umana, che possono comprendere il lavaggio della pelle contaminata e la rimozione degli indumenti contaminati. Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente a contatto con Strimvelis devono essere decontaminati con appropriati disinfettanti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1097/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 maggio 2016

Data del rinnovo più recente: 30 aprile 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina, 58
20132 Milano
Italia

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina, 58
20132 Milano
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Strimvelis in ciascun Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (titolare AIC) deve concordare il contenuto e il formato dei materiali educativi per i genitori/tutori e gli operatori sanitari, le informazioni sulla prescrizione limitativa e il modulo di accesso

controllato/consenso informato, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma, con l'Autorità Nazionale Competente.

Strimvelis sarà somministrato in un centro trapianti specializzato e da medici con precedente esperienza nel trattamento e gestione di pazienti con ADA-SCID e l'uso di prodotti di terapia genica *ex vivo* di cellule autologhe CD34+. Il modulo di consenso informato deve essere completato prima dell'inizio del trattamento.

I materiali educazionali devono trattare i seguenti aspetti di sicurezza/elementi chiave: autoimmunità, risposta fallimentare alla terapia genica e tumori maligni dovuti ad oncogenesi inserzionale (es. leucemia, mielodisplasia).

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, la seguente attività:

Descrizione	Termine
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di investigare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine della terapia genica con Strimvelis, il titolare AIC deve condurre e presentare i risultati di uno studio di follow-up, non-interventistico, prospettico, a lungo termine, impiegando dati tratti da un registro di pazienti con immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID) trattati con Strimvelis. Il titolare AIC effettuerà un follow-up sul rischio di immunogenicità, mutagenesi inserzionale e oncogenesi nonché di tossicità epatica. Il titolare AIC esaminerà il verificarsi di angioedema, reazioni anafilattiche, eventi allergici sistemici e reazioni avverse cutanee gravi nel corso del periodo di follow-up, in particolare in quei pazienti che hanno avuto una risposta fallimentare e ricevuto ERT (<i>Enzyme Replacement Therapy</i>) o SCT (<i>Stem Cell Transplantation</i>). Il titolare AIC valuterà anche la sopravvivenza libera da intervento.	Il titolare AIC deve pianificare l'inclusione di rapporti regolari sull'avanzamento del registro nello PSUR e fornire rapporti intermedi dello studio ogni 2 anni fino alla conclusione del registro. I rapporti intermedi del registro devono essere presentati ogni 2 anni. Il rapporto finale dello studio clinico deve essere presentato dopo la visita di follow up a 15 anni del 50 ^{mo} paziente; 4Q 2037.