

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Strimvelis 1-10 x 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Eine autologe, CD34⁺-angereicherte Zellfraktion, die CD34⁺-Zellen enthält, die mit einem retroviralem Vektor transduziert wurden, der für die humane Adenosin-Desaminase (ADA)-cDNA-Sequenz aus humanen hämatopoetischen Stamm-/Progenitorzellen (CD34⁺) codiert.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Das Arzneimittel ist in einen oder mehrere Infusionsbeutel verpackt. Jeder patientenspezifische Strimvelis-Infusionsbeutel enthält eine autologe, CD34⁺-angereicherte Zellfraktion, wobei die CD34⁺-Zellen mit einem retroviralem Vektor transduziert wurden, der für die humane ADA-cDNA-Sequenz codiert.

Die quantitative Information bezüglich CD34⁺-Zellen/kg und der Gesamtzellzahl im Arzneimittel ist auf der Kennzeichnung für jede Charge angegeben. Die Konzentration beträgt 1-10 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,15 mmol Natrium pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion.

Eine trübe bis klare, farblose bis rosafarbene Zelldispersion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Strimvelis ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit schwerem kombiniertem Immundefekt aufgrund von Adenosin-Desaminase-Mangel (ADA-SCID), für die kein geeigneter Human-Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler Stammzellspender aus der Familie verfügbar ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Strimvelis muss in einem spezialisierten Transplantationszentrum durch einen Arzt verabreicht werden, der bereits Erfahrung in der Behandlung und in der Betreuung von Patienten mit ADA-SCID sowie der Anwendung von autologen CD34⁺-Ex-vivo-Gentherapeutika aufweist. Strimvelis darf nur nach einem Beratungsgespräch mit dem Patienten und/oder der Familie verabreicht werden. Von den Patienten wird erwartet, dass sie sich in ein Nachbehandlungsregister aufnehmen lassen und an einer Langzeit-Nachbeobachtung teilnehmen.

Strimvelis ist nur zur autologen Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Eine CD34⁺-Stammzell-Reserve, die mindestens 1×10^6 CD34⁺-Zellen pro kg enthält, ist erforderlich. Diese soll dem Patienten mindestens 3 Wochen vor der Behandlung mit Strimvelis entnommen werden. Die Stammzell-Reserve wird zur Anwendung als Notfall-Behandlung entnommen für den Fall, dass es zu einer nicht erfolgreichen Herstellung des Arzneimittels, zu einem Transplantatversagen oder zu einer anhaltenden Knochenmarksaplasie nach der Behandlung kommt.

Der Patient muss in der Lage sein, eine ausreichende Menge an CD34⁺-Zellen zu spenden, um ein Minimum von 4×10^6 gereinigten CD34⁺-Zellen/kg zu erhalten, die für die Herstellung von Strimvelis erforderlich sind.

Vor der Infusion muss die Übereinstimmung der Identität des Patienten mit den wesentlichen unverwechselbaren Identifizierungsdaten des Patienten, die auf dem/den Infusionsbeutel(n) und/oder dem Behältnis mit dem Arzneimittel angebracht sind, sichergestellt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

Konditionierende Vorbehandlung

Es wird empfohlen, 0,5 mg/kg Busulfan intravenös alle 6 Stunden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zu verabreichen, beginnend drei Tage vor der Gabe von Strimvelis. Die Gesamtdosis Busulfan beträgt 4 mg/kg, aufgeteilt in 8 Dosen zu 0,5 mg/kg. Die Plasmaspiegel von Busulfan sollten nach der ersten Dosis eines jeden Tages anhand von seriellen Blutproben unter Verwendung einer geeigneten Methode gemessen werden. Falls die AUC von Busulfan 4.000 Nanogramm/ml*h ($974 \mu\text{mol/l} \cdot \text{min}$) überschreitet, sollte die Dosis basierend auf der AUC angemessen reduziert werden.

Prämedikation

Es wird empfohlen, ein intravenöses Antihistaminikum 15-30 Minuten vor der Infusion von Strimvelis zu verabreichen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Strimvelis liegt im Bereich zwischen 2 und 20×10^6 CD34⁺-Zellen/kg.

Falls das Arzneimittel weniger als 2×10^6 CD34⁺-Zellen/kg enthält, soll der behandelnde Arzt basierend auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung entscheiden, ob er das Arzneimittel verabreicht. In den klinischen Studien wurde bei einem Patienten, der mit weniger als 2×10^6 CD34⁺-Zellen/kg behandelt wurde, Behandlungsversagen beobachtet.

Strimvelis darf nur einmalig verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Patienten im Alter von > 65 Jahren vorgesehen und wurde in dieser Altersgruppe nicht untersucht.

Einschränkung der Nierenfunktion

Dieses Arzneimittel wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Einschränkung der Leberfunktion

Dieses Arzneimittel wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Strimvelis bei Kindern im Alter von unter 6 Monaten bzw. über 6 Jahren und 7 Monaten wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Strimvelis ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Verabreichung des Arzneimittels

Ärzte sollten Vorsichtsmaßnahmen ergreifen (Tragen von Handschuhen und Schutzbrille), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten bei der Handhabung des Arzneimittels zu vermeiden.

Anweisungen zur Herstellung, versehentlichen Exposition und Entsorgung von Strimvelis siehe Abschnitt 6.6.

Zur Verabreichung soll ein Transfusionsset mit Filter verwendet werden. Es dürfen nur Filter eingesetzt werden, die für die Anwendung mit Transfusionssets vorgesehen sind, um ein unbeabsichtigtes Entfernen von Zellen aus dem Arzneimittel zu verhindern.

Die Infusionsrate soll 5 ml/kg/h nicht überschreiten. Die Dauer der Anwendung beträgt etwa 20 Minuten (siehe Abschnitt 6.6). Nach der Verabreichung ist der Beutel mit einer 50 ml-Spritze mit einer 9 mg/ml Natriumchlorid (0,9 %) enthaltenden Injektionslösung durchzuspülen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen das Arzneimittel oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bestehende oder frühere Anamnese von Leukämie oder Myelodysplasie.

Positiver Test auf das humane Immundefizienz-Virus (HIV) oder Präsenz eines jeglichen anderen übertragbaren infektiösen Agens, das in der aktuellen Zell- und Geweberichtlinie der EU gelistet ist, vor der Knochenmarkentnahme.

Gentherapie in der Vorgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Es gelten die Vorgaben bezüglich der Rückverfolgbarkeit von Arzneimitteln für neuartige zellbasierte Therapien. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren gespeichert werden.

Autologe Anwendung

Strimvelis ist ausschließlich zur autologen Anwendung bestimmt und darf keinesfalls einem anderen Patienten als dem ursprünglichen Spender der CD34⁺-Zellen verabreicht werden.

Risiko einer Insertionsonkogenese

Es wurde ein Fall einer lymphatischen T-Zell-Leukämie bei einem Kind mit ADA-SCID 4,7 Jahre nach der Behandlung mit Strimvelis berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, die Patienten langfristig zu überwachen: in den ersten elf Jahren nach der Behandlung mit Strimvelis sollte mindestens einmal jährlich eine Kontrolle beim Arzt erfolgen, eine weitere dann nach 13 und 15 Jahren. Dabei sollte ein großes Blutbild gemacht werden, mit Differenzialblutbild, biochemischen Parametern und Thyreoidea-stimulierendes Hormon.

Allgemein

Die Langzeitwirkungen sowie die Dauer des Ansprechens auf Strimvelis bei ADA-SCID über einen längeren Zeitraum als acht Jahre nach der Behandlung wurden nicht systematisch untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Nicht immunologische Erscheinungsformen von ADA-SCID sprechen möglicherweise nicht auf Strimvelis an.

Es wurden Fälle von Hautpapillom, pathologischer Serumprotein-Elektrophorese sowie jeweils ein Fall von Lipofibrom, pulmonaler Raumforderung und erniedrigtem T-Zell-V-β-Repertoire berichtet. Eine Kausalität mit dem Arzneimittel wurde nicht belegt.

In einigen Fällen kann der Patient aufgrund von Problemen bei der Herstellung keine Behandlung erhalten. Der behandelnde Arzt muss, nachdem er hierüber informiert wurde, eventuell das Behandlungsprogramm des Patienten entsprechend abändern (d. h. Beendigung der Busulfan-Konditionierung und/oder Behandlung durch Gabe der Stammzell-Reserve, falls zutreffend).

Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der Arzneimittel zur myeloablativen Konditionierung sind zu berücksichtigen.

Immunrekonstitution

In den klinischen Studien verbesserte sich die Anzahl der T-Lymphozyten (CD3⁺) und NK-Zellen (CD56⁺) nach der Behandlung. Die Medianwerte drei Jahre nach der Gentherapie lagen unterhalb des Normbereichs. Eine Fortsetzung der Beobachtung wird empfohlen.

Komplikationen infolge des zentralen Venenkatheters (ZVK), unter anderem Infektionen und Thrombosen

Es wurden unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung zentraler Venenkatheter (ZVK) berichtet (z. B. schwere ZVK-Infektionen und in dem Katheter entstandene Thromben). Die Patienten sollten bezüglich möglicher katheterbedingter Ereignisse sorgfältig überwacht werden.

Überempfindlichkeit und infusionsbedingte Reaktionen

Dieses Arzneimittel sollte bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Aminoglycosiden oder Rinderserumalbumin mit Vorsicht angewendet werden.

Transplantatversagen

Es gab Fälle, in denen die Behandlung nicht erfolgreich war. Einige Patienten mussten eine Langzeit-Enzymersatztherapie wiederaufnehmen und/oder sich einer Stammzelltransplantation unterziehen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Patienten sollten bezüglich des Auftretens von schweren und opportunistischen Infektionen, Immunrekonstitutionsparametern und der Notwendigkeit einer intravenösen Immunglobulinersatztherapie (IVIG) sorgfältig überwacht werden; im Fall eines fehlenden Ansprechens wird empfohlen, unter ärztlicher Aufsicht andere ADA-SCID-Behandlungen einzuleiten.

Übertragung eines Krankheitserregers

Es besteht ein geringes Risiko für die Übertragung von Krankheitserregern. Die Ärzte, die die Verabreichung von Strimvelis vornehmen, sollten die Patienten daher im Anschluss an die Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

Autoimmunität und Immunogenität

Patienten mit ADA-SCID können eine Autoimmunität entwickeln. In klinischen Studien wiesen 67 % (12 von 18) der behandelten Patienten entweder Autoimmunantikörper oder andere Erscheinungsformen einer Autoimmunität auf (z. B. Autoimmunthrombozytopenie, autoimmunbedingte aplastische Anämie, Autoimmunhepatitis und Guillain-Barré-Syndrom) (siehe Abschnitt 4.8). Es wird eine regelmäßige Überwachung hinsichtlich einer klinischen Autoimmunität empfohlen.

Es wurden keine Immunogenitätstests mit Strimvelis durchgeführt.

Behandlung von Patienten im Alter von unter 6 Monaten bzw. über 6 Jahren und 7 Monaten

Die Behandlung sollte bei Patienten im Alter von unter 6 Monaten bzw. über 6 Jahren und 7 Monaten mit Vorsicht erfolgen, da für diese Altersgruppen keine klinischen Daten vorliegen. Bei älteren Patienten ist es in der Regel schwieriger, große Mengen an CD34⁺-Zellen zu entnehmen. Dies kann bedeuten, dass ältere Patienten nicht behandelt werden können. Eine erfolgreiche Bildung von T-Zellen nach der Behandlung wird wahrscheinlich auch durch die residuelle Thymusfunktion beeinflusst, die bei älteren Kindern eingeschränkt sein kann. Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten, die älter sind als die zuvor untersuchten, sollte sorgfältig geprüft und für Fälle reserviert werden, in denen alle anderen vertretbaren Behandlungsmöglichkeiten erschöpft sind.

Serologische Tests

Alle Patienten sollten vor der Entnahme von Knochenmark auf HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV und Mykoplasma getestet werden, um sicherzustellen, dass das Zellausgangsmaterial für die Herstellung von Strimvelis geeignet ist.

Patienten, die in der Vergangenheit positiv auf Hepatitis C getestet wurden, können mit Strimvelis behandelt werden, vorausgesetzt, ein Nukleinsäuretest mit einer Bestimmungsgrenze von ≤ 15 Internationalen Einheiten/ml belegt, dass aktuell keine Infektion vorliegt. Über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen nach Abschluss der Hepatitis-C-Behandlung sind an mindestens drei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten negative Testergebnisse erforderlich, wobei der abschließende Test höchstens drei Tage vor der Zellentnahme erfolgen sollte.

Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspende

Mit Strimvelis behandelte Patienten sollen zu keinem Zeitpunkt nach der Behandlung Blut, Organe, Gewebe oder Zellen zur Transplantation spenden. Diese Information ist im Patientenpass enthalten.

Nach der Verabreichung von Strimvelis

Ergebnisse der Qualitätskontrolle (Stufe 2) liegen erst vor, wenn das Arzneimittel infundiert worden ist. Falls nach Infusion des Arzneimittels klinisch relevante Qualitätsprobleme, z. B. außerhalb der Spezifikation liegende Ergebnisse, festgestellt werden, wird der behandelnde Arzt verständigt. Der Arzt sollte den Patienten überwachen und/oder entsprechend behandeln.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 42 bis 137 mg Natrium pro Dosis, dies entspricht 2 bis 7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Wechselwirkungen zwischen Strimvelis und der Cytochrom-P-450-Enzymfamilie in der Leber oder Arzneistoff-Transportern sind nicht zu erwarten.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen im Anschluss an die Behandlung mit Strimvelis wurde nicht untersucht. Während der sechs Wochen vor Beginn einer nicht myeloablativen Konditionierung und bis zur hämatologischen und immunologischen Erholung nach der Behandlung mit Strimvelis wird eine Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da Strimvelis nicht zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt ist, stehen keine Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit zur Verfügung. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien sind ebenfalls nicht verfügbar.

Bezüglich der Fertilität wird auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zur Konditionierung verwiesen. Es ist anzumerken, dass der behandelnde Arzt die Eltern/Erziehungsberechtigten über die Möglichkeiten einer Kryokonservierung von spermatogonialen Stammzellen oder Ovarialgewebe aufklären sollte.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Strimvelis hat keinen oder einen zu vernachlässigenden langfristigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Strimvelis wurde bei 33 Studienteilnehmern, d. h. 22 im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms behandelten Patienten und 11 im kommerziellen Setting behandelten Patienten, untersucht, wobei die in klinischen Studien behandelten Patienten im Median 12 Jahre lang und die im kommerziellen Setting behandelten Patienten im Median 1,5 Jahre lang nachbeobachtet wurden.

Angesichts der kleinen Patientenpopulation und der Größe der Kohorten geben die in der Tabelle unten aufgeführten Nebenwirkungen möglicherweise kein vollständiges Bild der Art und Häufigkeit dieser Ereignisse. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehören akute Leukämie vom T-Zell-Typ und Autoimmunität (z. B. autoimmunhämolytische Anämie, autoimmunbedingte aplastische Anämie, Autoimmunhepatitis, Autoimmunthrombozytopenie und Guillain-Barré-Syndrom). Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung war Fieber.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Folgende Häufigkeitskategorien werden zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$) und häufig

($\geq 1/100$, $< 1/10$). Innerhalb der Häufigkeitskategorien werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie ^a Neutropenie ^a	Autoimmunhämolytische Anämie, autoimmunbedingte aplastische Anämie, Autoimmun-thrombozytopenie
Endokrine Erkrankungen	Hypothyreose	Autoimmunthyreoiditis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen		Akute Leukämie vom T-Zell-Typ
Erkrankungen des Nervensystems		Guillain-Barré-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Hypertonie ^a	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma, allergische Rhinitis	
Leber- und Gallenerkrankungen		Autoimmunhepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Atopische Dermatitis, Ekzem	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	
Untersuchungen	Erhöhte Leberenzyme ^a , positiv für Antinukleäre Antikörper (ANA), positiv für Antikörper gegen glatte Muskulatur	Positiv für Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper

^aNebenwirkungen, die möglicherweise durch die Busulfan-Konditionierung bedingt sind

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lymphatische T-Zell-Leukämie aufgrund einer Insertionsonkogenese

Bei einem der 33 mit Strimvelis behandelten Patienten mit ADA-SCID, einem Kind, wurde eine lymphatische T-Zell-Leukämie berichtet (Häufigkeit: 3 %). Dieses Ereignis trat 4,7 Jahre nach der Behandlung mit Strimvelis auf. Eine Analyse der retroviralen Insertionsstelle (RIS) ergab einen einzelnen dominanten Klon etwa 40 kb oberhalb des bekannten Onkogens LMO2 (Häufigkeit: ≥ 98 %.)

Immunrekonstitution

Aufgrund der Art und des Zeitpunkts ihres Auftretens wird angenommen, dass alle in der Tabelle identifizierten Nebenwirkungen (abgesehen von den möglicherweise Busulfan-bedingten) mit der Immunrekonstitution in Zusammenhang stehen. Diese Autoimmun-Nebenwirkungen wurden bei Studienteilnehmern nach der Gentherapie berichtet. Die Mehrzahl wurde während des 3-monatigen bis 3-jährigen Nachbeobachtungszeitraums beobachtet und klangen wieder ab, mit Ausnahme von Hypothyreose und positiven ANA-Tests. Darüber hinaus traten die in der Tabelle aufgeführten allergisch bedingten Nebenwirkungen überwiegend während des 3-monatigen bis 3-jährigen Nachbeobachtungszeitraums auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von Strimvelis liegen keine Daten aus klinischen Studien vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, andere Immunstimulanzien, ATC-Code: L03AX

Wirkmechanismus

Nach der Infusion wandern die CD34⁺-Zellen in das Knochenmark ein, wo sie das hämatopoetische System mit einem Anteil von Zellen wiederbesiedeln, die pharmakologisch wirksame Spiegel des ADA-Enzyms exprimieren.

Es wird davon ausgegangen, dass das Arzneimittel nach erfolgreicher Transplantation beim Patienten lebenslange Wirkung zeigt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Der mediane Prozentsatz gentechnisch veränderter Zellen im peripheren Blut 1 bzw. 3 Jahre nach der Behandlung betrug für Patienten, die in die pivotale Studie aufgenommen wurden, 28 % (Bereich 6-92 %) bzw. 30 % (Bereich 8-101 %) bei den CD19⁺- und 73 % (Bereich 20-100 %) bzw. 67 % (Bereich 39-82 %) bei den CD3⁺-Zellen. Der mediane Prozentsatz gentechnisch veränderter Zellen im peripheren Blut im Jahr 8 betrug für Patienten, die in die langfristige Nachbeobachtung aufgenommen wurden, 97 % (Bereich 1-101 %) bei den CD19⁺- und 101 % (Bereich 1-101 %) bei den CD3⁺-Zellen.

Das Vorliegen des Transgens führt zu einer erhöhten Expression von ADA. Ein Jahr nach der Behandlung lag die mediane ADA-Aktivität (Adenosin-Desaminase in mononukleären Zellen) in peripheren Blutlymphozyten bei 181,2 (Bereich 42,1-1.678,2) nmol/h pro mg Protein, verglichen mit einem Ausgangs-Medianwert von 80,6 (Bereich 30,5-92,3) nmol/h pro mg Protein. Die ADA-Aktivität blieb während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums von 8 Jahren erhöht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Im Rahmen einer offenen pivotalen Studie (AD1115611; N = 12), zweier frühen offenen Pilotstudien (AD1117054/AD1117056; N = 3) sowie eines Härtefall-Programms (AD1117064; N = 3) wurden insgesamt 18 Patienten mit ADA-SCID mit Strimvelis behandelt. In den Studien wurde die Anwendung von Strimvelis im Bereich von $0,9 \times 10^6$ - $18,2 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg geprüft. Alle Patienten erhielten vor der Gentherapie eine Busulfan-Konditionierung. Die meisten erhielten intravenös eine Gesamtdosis von 4 mg/kg über 2 aufeinanderfolgende Tage vor der Infusion der CD34⁺-Zellen. Vier Studienteilnehmer hatten bereits eine erfolglose Stammzell-Transplantation von einem haploidentischen Spender erhalten und 15 der 18 Studienteilnehmer hatten sich zuvor einer Enzyersatztherapie mit Polyethylenglycol-modifizierter boviner Adenosin-Desaminase (PEG-ADA) unterzogen. Bei Patienten, die zuvor PEG-ADA erhalten hatten, wurde diese Behandlung 10 bis 22 Tage vor der Strimvelis-Therapie abgesetzt. Das mediane Alter der Patienten im Programm betrug 1,7 Jahre (Bereich 0,5 bis 6,1) und 61 % waren männlich. Dreiundachtzig Prozent waren weiß (56 % kaukasischer/europäischer Herkunft, 28 % arabischer/nordafrikanischer Herkunft), 11 % waren Afroamerikaner/Afrikaner und 6 % waren Asiaten.

Patienten, die im Rahmen der pivotalen Studie behandelt wurden

Die Wirksamkeit von Strimvelis wurde in einer 3-jährigen offenen prospektiven Studie an Kindern geprüft, die kein HLA-kompatibles Geschwisterkind als Stammzellspender hatten und die entweder auf PEG-ADA nicht zufriedenstellend ansprachen oder das Arzneimittel nicht vertrugen oder für die es nicht zugänglich war.

Die Ergebnisse der Patienten nach 3 Jahren, die im Rahmen der pivotalen Studie behandelt wurden, sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Behandlung mit Strimvelis führte 3 Jahre nach der Therapie zu einer Überlebensrate von 100 %, einer Abnahme der Rate schwerer Infektionen und einer Zunahme der T-Lymphozyten (CD3⁺). Darüber hinaus lagen bei allen Studienteilnehmern die Spiegel der Desoxyadenosin-Nukleotide in venösen Erythrozyten (RBC-dAXP) nach Behandlung unterhalb des pathologischen Bereichs (> 100 nmol/ml).

Tabelle 1. Ergebnisse nach 3 Jahren für die ITT-Population in der pivotalen Studie*

Endpunkt	Ausgangswert / vor Behandlung ^a	Jahr 3/3 Jahre nach Behandlung ^b
Überleben n %	Nicht zutreffend	12 100 %
Schwere Infektionen n Rate schwerer Infektionen pro Personenjahr der Beobachtung (95 %- Konfidenzintervall)	12 1,01 (0,68-1,46)	12 0,38 ^c (0,21-0,65)
T-Lymphozyten ($\times 10^6/l$) n Median (Bereich)	11 88,0 (19-2.718)	11 828,0 (309-2.458)
% Studienteilnehmer mit venöser RBC- dAXP < 100 nmol/ml nach Strimvelis ^d n %	Nicht zutreffend ^c	11 100 %

* Einschließlich der Daten von einem Patienten, die nach der Behandlung mit PEG-ADA (≥ 3 Monate Behandlung) oder mit hämatopoetischer Stammzell-Transplantation erfasst wurden.

^a Basierend auf dem gesamten Zeitraum vor der Behandlung hinsichtlich schwerer Infektionen (retrospektiv erfasst) und den Daten zu T-Lymphozyten, die bei der Ausgangsvisite erfasst wurden. Patient 10 hatte keinen Ausgangswert für T-Lymphozyten.

^b Basierend auf dem 3-Jahres-Nachbehandlungszeitraums hinsichtlich des Überlebens und schwerer Infektionen und der Daten zu T-Lymphozyten und dAXP, die beim 3-Jahres-Termin erfasst wurden. Patient 8 schied aus der Studie vor dem 3-Jahres-Termin aus und hatte daher keine Daten für T-Lymphozyten und dAXP.

- ^c Schwere Infektionen: Infektion, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten oder verlängerten. Der 3-monatige Krankenhausaufenthalt unmittelbar nach der Gentherapie wurde bei der Berechnung nicht berücksichtigt.
- ^d dAXP = dAMP + dADP + dATP. Die dAXP-Ergebnisse basieren auf einer Responder Analyse des prozentualen Anteils an Patienten nach einer Gentherapie, die die Definition von adäquater metabolischer Entgiftung erfüllten, daher ist ein Ausgangswert ungeeignet.
- ^e Zum Ausgangszeitpunkt hatten 9 von 11 (82 %) Patienten ein dAXP < 100 nmol/ml. Alle diese Patienten hatten vorher PEG-ADA erhalten.

T-Zellfunktion: Bei den in der pivotalen Studie behandelten Patienten wurde 1 Jahr nach der Gentherapie eine T-Zellproliferation als Reaktion auf die Stimulation mit Anti-CD3-Antikörpern (Median 62.629 cpm; Bereich 4.531 bis 252.173 cpm) und Phytohämagglutinin (Median 140.642 cpm; Bereich 11.119 bis 505.607 cpm) nachgewiesen. Diese Wirkungen waren über 3 Jahre anhaltend. Die Befunde, dass TREC (*T-cell Receptor Excision Circles*) in peripheren Blutlymphozyten nach 1 Jahr gegenüber dem Ausgangswert erhöht waren (Median 141; Bereich 56 bis 1.542 Kopien/100 ng DNA), dass dieser Effekt auch 3 Jahre nach der Behandlung noch anhielt und dass bei allen Studienteilnehmern zu einem oder mehreren Zeitpunkten nach der Gentherapie polyklonale V-beta-Ketten nachgewiesen werden konnten, liefern weitere unterstützende Belege für die Bildung funktioneller T-Zellen.

B-Zellfunktion: Alle 12 in der pivotalen Studie behandelten Studienteilnehmer erhielten zum Zeitpunkt des Screenings eine IVIG-Therapie. Sieben Studienteilnehmer (58 %) unterbrachen die Anwendung von IVIG während des Nachbeobachtungszeitraums von 0 bis 3 Jahren nach der Gentherapie.

Langfristige Nachbeobachtung

Für alle 12 in der pivotalen Studie behandelten Studienteilnehmer und auch für die 18 Studienteilnehmer in der integrierten Analyse wurde, bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von etwa 12 Jahren, eine Überlebensrate von 100 % beobachtet. Das interventionsfreie Überleben in dieser pivotalen Population (definiert als das Überleben ohne die Notwendigkeit einer langfristigen [\geq 3-monatigen] erneuten Behandlung mit PEG-ADA oder einer Stammzell-Transplantation) betrug 92 % (11/12 Studienteilnehmer) (82 % [14/17 Studienteilnehmer] für die Population der integrierten Analyse). Für einen Studienteilnehmer, der in einer Pilotstudie behandelt wurde, lagen keine Daten für eine erneute PEG-ADA-Behandlung vor. Dieser wurde daher für das interventionsfreie Überleben aus der Population der integrierten Analyse ausgeschlossen. PEG-ADA wurde bei drei Studienteilnehmern langfristig angewendet (mehr als 3 Monate fortlaufende Dauer); zwei dieser Studienteilnehmer erhielten in der Folge ein Geschwister-kompatibles Stammzell-Transplantat und ein Studienteilnehmer blieb bei der chronischen PEG-ADA-Behandlung. Ein anderer Studienteilnehmer benötigte vorübergehende PEG-ADA-Gabe aufgrund eines Autoimmun-Ereignisses (siehe Abschnitt 4.4).

Bei den in der pivotalen Studie und der langfristigen Nachbeobachtung (LFNB) behandelten Patienten nahm die Rate schwerer Infektionen während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums ab (Tabelle 2).

Tabelle 2. Kumulierte Rate schwerer Infektionen pro Personenjahr der Exposition (kombinierte pivotale und LFNB-ITT-Population)*

	Vor Behandlung	Nach Behandlung							
Zeitraum	Nicht zutreffend	3 Mo.– 1 Jahr	Bis zu 2 Jahre	Bis zu 3 Jahre	Bis zu 4 Jahre	Bis zu 5 Jahre	Bis zu 6 Jahre	Bis zu 7 Jahre	Bis zu 8 Jahre
Anzahl der Studienteilnehmer	17	17	17	17	16	15	15	15	15
Anzahl schwerer Infektionen	40	11	18	18	20	20	21	21	21
Rate schwerer Infektionen pro Personenjahr	1,08	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

* Daten von einem Patienten aus der Pilot-1-Studie, der nicht bis zum 13. Jahr nach der Gentherapie nachbeobachtet wurde, wurden ausgeschlossen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Strimvelis handelt es sich um eine autologe zelluläre Therapie. Aufgrund der besonderen Natur von Strimvelis sind konventionelle Untersuchungen zur Pharmakokinetik, Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination nicht anwendbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Reproduktion und Entwicklung wurden nicht durchgeführt.

In Mäusen wurde eine 4-monatige Studie zur Bioverteilung durchgeführt. Aus gesundem humanem Nabelschnurblut gewonnene CD34⁺-Zellen wurden mit dem für die Herstellung von Strimvelis verwendeten Vektor transduziert und Busulfan-konditionierten Mäusen intravenös verabreicht. Bei der Mehrzahl der Mäuse zeigte sich zum Ende der Studie eine Rekonstitution des hämatopoetischen Systems. Eine geringe Anzahl humaner Zellen und Vektorsequenzen wurde auch in nicht-hämatopoetischen Organen nachgewiesen, in Übereinstimmung mit dem Vorhandensein von Blut, das transduzierte humane Zellen enthielt. Nachteilige Wirkungen auf das Überleben, hämatologische Parameter oder die Histopathologie wichtiger Organe wurden nicht beobachtet, abgesehen von einer Abnahme des Körpergewichts und einer Atrophie der Hoden und Ovarien, was im Einklang mit einer Busulfan-Anwendung steht.

Untersuchungen zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt, da kein adäquates Tiermodell zur Beurteilung des tumorigenen Potenzials von Strimvelis zur Verfügung stand. Hintergrund hierfür ist, dass eine langfristige Ansiedlung von transduzierten Zellen bei Mäusen nicht erreicht werden kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Stunden

Sobald nicht mehr gekühlt, maximal 90 Minuten (15 °C-25 °C).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Solange gekühlt aufbewahren (2 °C-8 °C), bis der Patient zur Behandlung bereit ist.

Nicht mehr kühlen (2 °C-8 °C), wenn das Arzneimittel auf Zimmertemperatur gebracht wurde (15 °C-25 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50-ml-Infusionsbeutel aus Ethylenvinylacetat (EVA) mit einem Luer-Dorn-Anschluss, verschlossen mit einer Luer-Verschlusskappe, verpackt in einem wiederverwendbaren Außenbehälter.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung oder Verabreichung des Arzneimittels

Ärzte sollten bei der Handhabung vom Strimvelis angemessene Vorsichtsmaßnahmen ergreifen (Tragen von Handschuhen, Schutzkleidung und Schutzbrille), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Strimvelis wird direkt zu der medizinischen Einrichtung transportiert, wo die Infusion verabreicht wird. Der/die Infusionsbeutel ist/sind in einem geschlossenen Außenbehälter verpackt. Der/die Beutel muss/müssen bis zum Zeitpunkt der Anwendung im Außenbehälter bleiben.

Strimvelis ist ausschließlich zur autologen Anwendung bestimmt. Die Übereinstimmung der Identität des Patienten mit den wesentlichen unverwechselbaren Identifizierungsdaten des Patienten auf dem/den Infusionsbeutel(n) und/oder dem Außenbehälter muss vor der Infusion sichergestellt werden.

Vorsichtig aus der Metallkiste nehmen und dann den Infusionsbeutel in seiner versiegelten Umhüllung unter einer sterilen Werkbank mindestens 7 Minuten auf Zimmertemperatur (15 °C - 25 °C) erwärmen. Der Infusionsbeutel wird leicht geschwenkt, um etwaige Zellaggregate zu re-dispergieren, und der Inhalt wird mit einem Transfusionsbesteck mit Filter verabreicht, um jegliche verbleibende Zellaggregate zu entfernen.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Entsorgung des Arzneimittels

Für nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial gelten die nationalen Richtlinien zur Handhabung von Material humanen Ursprungs. Sämtliche Materialien, die mit Strimvelis in Kontakt gekommen sind (Feststoff- und Flüssigabfall), sollten als potenziell infektiöser Abfall gemäß den lokalen Richtlinien zur Handhabung von Material humanen Ursprungs gehandhabt und entsorgt werden.

Versehentliche Exposition

Eine versehentliche Exposition gegenüber Strimvelis ist zu vermeiden. Im Falle einer versehentlichen Exposition sollten die nationalen Richtlinien zur Handhabung von Material humanen Ursprungs befolgt werden, wozu unter anderem das Waschen der kontaminierten Haut und die Entfernung von kontaminierter Kleidung gehören kann. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Strimvelis in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem entsprechenden Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rom
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/16/1097/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Mai 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. April 2021

10. STAND DER INFORMATION

MM.JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSUR)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSUR für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen von Strimvelis muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde in jedem Mitgliedsstaat den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien für Eltern/Betreuer und medizinische Fachkreise, die Einzelheiten zur eingeschränkten Verschreibung und zum kontrollierten Zugang/ zur Arzneimittel-Einverständniserklärung, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten sowie aller anderen Aspekte des Programms, abstimmen.

Strimvelis wird in einem spezialisierten Transplantationszentrum und durch Ärzte verabreicht, die bereits Erfahrung in der Behandlung und in der Betreuung von Patienten mit ADA-SCID sowie der Anwendung von autologen CD34⁺-*Ex-vivo*-Gentherapeutika aufweisen. Vor Beginn der Therapie ist eine ausgefüllte Arzneimittel-Einverständniserklärung erforderlich.

Die Schulungsmaterialien sollen die folgenden Sicherheitsbedenken/Kernelemente adressieren: Autoimmunität, nicht erfolgreiche Antwort auf Gentherapie und Bösartigkeit aufgrund von Insertionsmutagenese (z. B. Leukämie, Myelodysplasie).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahme ab:

Beschreibung	Fällig am
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit der Strimvelis-Gentherapie zu untersuchen, führt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine prospektive, nichtinterventionelle Langzeit-Nachbeobachtungsstudie durch und legt deren Ergebnisse vor. Dabei sollen die Daten eines Registers von Patienten mit schwerem kombiniertem Immundefekt aufgrund von Adenosin-Desaminase-Mangel (ADA-SCID), die mit Strimvelis behandelt wurden, verwendet werden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat das Risiko der Immunogenität, der Insertionsmutagenese und der Onkogenese sowie der hepatischen Toxizität nachzuverfolgen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überprüft das Auftreten von Angioödem, anaphylaktischen Reaktionen, systemischen allergischen Ereignissen und schweren kutanen Nebenwirkungen während der Nachbeobachtungszeit, insbesondere bei den Patienten deren Ansprechen nicht erfolgreich war und die eine EET (Enzyersatztherapie) oder SZT (Stammzelltherapie) erhielten. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bewertet auch das interventionsfreie Überleben.	Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen plant regelmäßige Fortschrittsberichte des Registers im PSUR aufzunehmen und hat alle 2 Jahre Interims-Studienberichte zur Verfügung zu stellen, bis das Register beendet ist. Interimsberichte zum Register sind alle 2 Jahre einzureichen. Der finale klinische Studienbericht ist einzureichen nachdem der 50. Patient die 15 Jahres-Follow-Up-Visite hatte; Q2 2046.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

ÄUSSERES BEHÄLTNIS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Strimvelis 1-10 x 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion.

2. WIRKSTOFF

Eine autologe, CD34⁺-angereicherte Zellfraktion, die CD34⁺-Zellen enthält, die mit retroviralem Vektor transduziert wurden, der für die humane ADA-cDNA-Sequenz codiert, mit einer Konzentration von 1-10 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Natriumchlorid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion.

Anzahl von Infusionsbeuteln:

Gesamtanzahl Zellen: x 10⁶

CD34⁺-Zellen/kg: x 10⁶

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis {TT.MM.JJJJ} {hh:mm}

Haltbarkeit, sobald nicht mehr im gekühlten Zustand: 90 Minuten bei Zimmertemperatur (15 °C-25 °C)

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Gekühlt aufbewahren und transportieren (2 °C-8 °C).

Den Infusionsbeutel bis zur Verabreichung des Arzneimittels in der Metallkiste aufbewahren. Wenn das Arzneimittel auf Zimmertemperatur (15 °C-25 °C) gebracht wurde, darf es nicht wieder gekühlt werden (2 °C-8 °C).

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte menschliche Zellen.

Für nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial gelten die lokalen Richtlinien zur Handhabung von Material humanen Ursprungs.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rom
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/16/1097/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.
Patienten-Kennnummer:
DIN:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**INFUSIONSBEUTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Strimvelis 1-10 x 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion.
Zur intravenösen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP {TT.MM.JJJJ} {hh:mm}

4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Lot
Beutel-Nr.:
Patienten-Kennnummer:
DIN:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Gesamtanzahl Zellen:	x 10 ⁶
CD34 ⁺ -Zellen/kg:	x 10 ⁶

6. WEITERE ANGABEN

Nur zur autologen Anwendung.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten oder Betreuer

Strimvelis 1-10 x 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion

Autologe CD34⁺-angereicherte Zellfraktion, die CD34⁺-Zellen enthält, die mit retroviralem Vektor transduziert wurden, der für die humane ADA-cDNA-Sequenz codiert

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihrem Kind dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Der Arzt Ihres Kindes händigt Ihnen einen Patientenpass aus, der wichtige Sicherheitsinformationen zur Behandlung Ihres Kindes mit Strimvelis enthält. Lesen Sie diesen aufmerksam durch und befolgen Sie die darin enthaltenen Anweisungen.
- Tragen Sie den Patientenpass immer bei sich und zeigen Sie ihn stets dem Arzt oder dem Fachpersonal, wenn Ihr Kind einen Arzttermin hat oder in ein Krankenhaus geht.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Strimvelis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Verabreichung von Strimvelis an Ihr Kind beachten?
3. Wie wird Strimvelis verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Strimvelis aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Strimvelis und wofür wird es angewendet?

Strimvelis ist ein Arzneimittel, mit dem eine sogenannte **Gentherapie** durchgeführt wird. Es wird eigens für jeden Patienten hergestellt.

Strimvelis wird bei Kindern zur Behandlung einer schweren Krankheit mit der Bezeichnung **ADA-SCID** (engl.: *Adenosine Deaminase-Severe Combined Immune Deficiency*; dt.: *schwerer kombinierter Immundefekt infolge eines Adenosin-Desaminase-Mangels*) angewendet. Es wird eingesetzt, wenn Ihr Kind kein Knochenmarktransplantat von einem Spender aus dem Familienkreis erhalten kann, weil die Übereinstimmung nicht groß genug ist.

ADA-SCID entsteht aufgrund eines fehlerhaften Gens in den Blutzellen des Immunsystems Ihres Kindes. Als Folge produzieren die Zellen zu geringe Mengen des Enzyms *Adenosin-Deaminase* (ADA) und das Immunsystem Ihres Kindes kann den Körper nicht ausreichend gegen Infektionen schützen.

Zur Herstellung von Strimvelis werden Stammzellen aus dem Knochenmark Ihres Kindes im Labor verändert und ein Gen eingeschleust, das ADA produziert. Wenn Ihr Kind diese veränderten Stammzellen dann erneut erhält, können sie sich teilen und verschiedene Arten von Blutzellen bilden, unter anderem auch Zellen des Immunsystems.

2. Was sollten Sie (bzw. Ihr Kind) vor der Verabreichung von Strimvelis beachten?

Strimvelis ist für einige Personen nicht geeignet

Strimvelis darf nicht verabreicht werden, wenn Ihr Kind:

- **allergisch** gegen einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist
- jetzt oder zu einem früheren Zeitpunkt an einer Art von **Krebs** erkrankt ist oder war, die als *Leukämie* oder *Myelodysplasie* bezeichnet wird
- positiv auf eine **HIV-Infektion oder einige andere Infektionskrankheiten** getestet wurde (Ihr Arzt wird Sie hierzu beraten)
- bereits mit einer **Gentherapie** behandelt wurde

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Informationen über zellbasierte Arzneimittel wie Strimvelis müssen 30 Jahre lang im Krankenhaus aufbewahrt werden. Die über Ihr Kind gespeicherten Informationen sind sein Name und die Bezeichnung der Strimvelis-Charge, die es erhalten hat.

Strimvelis wird aus den körpereigenen Zellen des Patienten speziell für diesen hergestellt. Es darf keinesfalls einer anderen Person verabreicht werden.

Das Einfügen eines neuen Gens in die DNA kann Blutkrebs auslösen. In einem Fall trat bei einem Patienten mehrere Jahre nach der Behandlung mit Strimvelis Blutkrebs (Leukämie) auf. Es ist daher wichtig, dass Ihr Kind auf Leukämiesymptome überwacht wird.

Zu diesen Symptomen gehören Fieber, Kurzatmigkeit, Blässe, nächtliches Schwitzen, Müdigkeit, geschwollene Lymphdrüsen, häufige Infektionen, eine verstärkte Neigung zu Blutungen und/oder Blutergüssen oder winzige rote oder violette Flecken unter der Haut. Wenn Ihr Kind eines dieser Symptome entwickelt, sollten Sie unverzüglich Ihren Arzt kontaktieren.

Vor der Behandlung mit Strimvelis erhält Ihr Kind andere Medikamente (weitere Informationen zu diesen Medikamenten, einschließlich möglicher Nebenwirkungen, siehe Abschnitte 3 und 4).

Wenn Ihr Kind in der Vergangenheit positiv auf Hepatitis C getestet wurde, kann es dennoch unter bestimmten Bedingungen behandelt werden. Ihr Arzt wird dies gegebenenfalls mit Ihnen besprechen.

Mittels eines dünnen, elastischen Schlauchs, der von einem Arzt in eine große Vene Ihres Kindes eingeführt wird (sogenannter zentraler Venenkatheter), wird ein Zugang zum Blutkreislauf gelegt. Zu den Risiken dieser Katheter gehören Infektionen und die Bildung von Blutgerinnseln. Der Arzt und das medizinische Fachpersonal werden Ihr Kind in Bezug auf etwaige Komplikationen im Zusammenhang mit dem zentralen Venenkatheter überwachen.

In manchen Fällen war die Behandlung mit Strimvelis nicht erfolgreich. Bei diesen Patienten kamen alternative Behandlungsmöglichkeiten zur Anwendung.

Die Behandlung kann ein geringes Infektionsrisiko bergen. Der Arzt Ihres Kindes und das medizinische Fachpersonal werden Ihr Kind während der gesamten Infusion in Bezug auf Anzeichen einer Infektion überwachen und es bei Bedarf behandeln.

Bei manchen Patienten kann sich eine Autoimmunität entwickeln, d. h. es kann eine Immunantwort auf körpereigene Zellen oder Gewebe ausgelöst werden (siehe Abschnitt 4). Der Arzt Ihres Kindes wird dies gegebenenfalls mit Ihnen besprechen.

Im Anschluss an die Behandlung darf Ihr Kind zu keinem Zeitpunkt in der Zukunft Blut, Organe, Gewebe oder Zellen spenden, da es sich bei Strimvelis um ein Gentherapieprodukt handelt.

Wenn eine Behandlung mit Strimvelis nicht abgeschlossen werden kann

In einigen Fällen ist es unter anderem aus folgenden Gründen nicht möglich, mit einer geplanten Behandlung mit Strimvelis fortzufahren:

- es besteht ein Problem bei der Entnahme der Zellen aus dem Knochenmark Ihres Kindes für die Herstellung des Arzneimittels
- in dem Gewebe, das dem Körper Ihres Kindes entnommen wurde, liegen zu wenige Zellen des richtigen Typs für die Herstellung des Arzneimittels vor
- das Arzneimittel besteht nicht alle Qualitätstests
- das Arzneimittel wurde zu spät an die Klinik geliefert, in der Ihr Kind behandelt wird

Bevor Ihrem Kind Strimvelis verabreicht wird, erhält es eine Chemotherapie, um das vorhandene Knochenmark zu zerstören. Falls Strimvelis nach der Chemotherapie nicht verabreicht werden kann oder sich die veränderten Stammzellen im Körper Ihres Kindes nicht ansiedeln, verabreicht der Arzt Ihrem Kind einen Stammzell-Ersatz, wobei er die Reserveprobe verwendet, die vor Beginn der Behandlung entnommen und aufbewahrt wurde (siehe auch Abschnitt 3 *Wie wird Strimvelis verabreicht?*)

Möglicherweise benötigen Sie eine andere Behandlung

Strimvelis wird einer Reihe von Tests unterzogen, bevor es angewendet wird. Da das Arzneimittel kurz nach der Herstellung verabreicht wird, liegen die endgültigen Ergebnisse einiger dieser Tests bei der Verabreichung noch nicht vor. Wenn sich bei den Tests irgendetwas zeigt, das Auswirkungen auf Ihr Kind haben könnte, wird Ihr Arzt Ihr Kind, soweit erforderlich, behandeln.

Anwendung von Strimvelis zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel anwendet, kürzlich andere Arzneimittel angewendet hat oder beabsichtigt andere Arzneimittel anzuwenden.

Ihr Kind darf weder innerhalb eines Zeitraums von sechs Wochen vor der Gabe des Konditionierungsmedikaments zur Vorbereitung auf die Behandlung mit Strimvelis noch in dem Zeitraum nach der Behandlung, in dem sich das Immunsystem Ihres Kindes erholt, sogenannte Lebendimpfstoffe erhalten.

Strimvelis enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 42 bis 137 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Dosis. Dies entspricht 2 bis 7 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie wird Strimvelis verabreicht?

Strimvelis wird über einen Tropf (*Infusion*) in eine Vene (*intravenös*) verabreicht. Es muss in einem spezialisierten Krankenhaus und von einem Arzt verabreicht werden, der Erfahrung in der Behandlung von ADA-SCID-Patienten und mit dieser Art von Arzneimitteln hat.

Vor der Herstellung von Strimvelis führt der Arzt Tests durch, um sicherzustellen, dass bei Ihrem Kind bestimmte Infektionen nicht vorliegen (siehe Abschnitt 2).

Zwei Proben werden entnommen

Der Arzt entnimmt vor der geplanten Behandlung zwei Proben von Knochenmarkszellen:

- die **Reserveprobe**, die mindestens drei Wochen vor der Behandlung mit Strimvelis entnommen wurde. Sie wird aufbewahrt und als Zellersatz verabreicht, falls Strimvelis nicht gegeben werden kann oder nicht wirkt (siehe „*Wenn eine Behandlung mit Strimvelis nicht abgeschlossen werden kann*“ in Abschnitt 2).
- die **Behandlungsprobe**, die vier bis fünf Tage vor der Behandlung mit Strimvelis entnommen wurde. Sie wird zur Herstellung von Strimvelis verwendet, indem ein intaktes Gen in die Zellen eingefügt wird.

Vor und während der Behandlung mit Strimvelis

Wann	Was wird gemacht	Warum
Mindestens 3 Wochen vor der Behandlung	Stammzell-Reserveprobe wird entnommen,	um als Reserve aufbewahrt zu werden (<i>siehe oben</i>).
Etwa 4 bis 5 Tage vor der Behandlung	Stammzell-Behandlungsprobe wird entnommen,	um Strimvelis herzustellen (<i>siehe oben</i>).
3 Tage und 2 Tage vor der Behandlung	Ein Arzneimittel namens Busulfan wird 2 Tage lang 4mal pro Tag verabreicht (insgesamt 8 Dosen),	um das Knochenmark auf die Behandlung mit Strimvelis vorzubereiten und vorhandene Stammzellen zu vernichten.
Etwa 15 bis 30 Minuten vor der Behandlung	Möglicherweise wird ein Antihistaminikum verabreicht,	um die Wahrscheinlichkeit zu verringern, dass Sie eine unerwünschte Reaktion auf die Infusion zeigen.
Strimvelis wird verabreicht...	über einen Tropf in eine Vene. Dies dauert etwa 20 Minuten.	

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Strimvelis entstehen durch eine Überaktivität des Immunsystems, welches das körpereigene Gewebe angreift. Manche Nebenwirkungen können auch mit dem Medikament zusammenhängen, das verwendet wird, um das Knochenmark Ihres Kindes auf die Behandlung vorzubereiten (Busulfan); diese Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Auflistung mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet.

Sehr häufig: können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen:

- laufende oder verstopfte Nase (*allergische Rhinitis*)
- pfeifende Atmung, Atembeschwerden (*Asthma*)
- entzündete, juckende Haut (*atopische Dermatitis, Ekzem*)
- Fieber (*Pyrexie*)
- Schilddrüsenunterfunktion (*Hypothyreose*)
- hoher Blutdruck (*Hypertonie*)*
- Abnahme der Anzahl roter oder weißer Blutkörperchen (*Anämie, Neutropenie*)*
- Erhöhung der Leberenzyme (was auf eine Belastung der Leber deutet)*
- Bluttestergebnisse positiv für *Antinukleäre Antikörper und Antikörper gegen glatte Muskulatur* (was auf eine mögliche Autoimmunität deuten kann)

Häufig: können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen:

- rote oder lila Flecken auf der Haut, Blutungen unter der Haut (*Autoimmunthrombozytopenie*)
- Entzündung der Schilddrüse (*Autoimmunthyreoiditis*)
- Durch eine Nervenschädigung verursachte Schwäche und Schmerzen in Füßen und Händen (*Guillain-Barré-Syndrom*)
- Entzündung der Leber (*Autoimmunhepatitis*)
- verringerte Anzahl von Blutkörperchen (*autoimmunhämolytische Anämie, autoimmunbedingte aplastische Anämie*)

- Bluttestergebnisse positiv für *Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper* (was zu einer Autoimmunentzündung und einem Anschwellen der Blutgefäße sowie möglicherweise zu einer stärkeren Ausprägung von Infektionen führen kann)
- eine Art von Blutkrebs (Leukämie)

Wenn Sie Fragen zu Symptomen oder Nebenwirkungen haben oder Sie ein Symptom beunruhigt, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Strimvelis aufzubewahren?

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett des Behältnisses und des Infusionsbeutels nach Verwendbar bis/EXP angegebenen Verfalldatum und der Zeitangabe nicht mehr verwenden.

Kann im gekühlten Zustand (2 °C - 8 °C) bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden.

Den Infusionsbeutel bis zur Verabreichung des Arzneimittels in der Metallkiste aufbewahren. Nachdem das Arzneimittel aus der Kühlung genommen wurde, kann es bei Zimmertemperatur (15 °C - 25 °C) bis zu 90 Minuten aufbewahrt werden und darf nicht wieder gekühlt werden.

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte menschliche Zellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss in Übereinstimmung mit den nationalen Richtlinien zur Handhabung von Material humanen Ursprungs entsorgt werden. Da dieses Arzneimittel von einem Facharzt verabreicht wird, ist dieser für die ordnungsgemäße Entsorgung des Arzneimittels verantwortlich. Diese Maßnahmen tragen zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Strimvelis enthält

- Der Wirkstoff ist eine autologe (vom Patienten stammende) CD34⁺-angereicherte Zellfraktion, die CD34⁺-Zellen enthält, die mit einem retroviralen Vektor transduziert wurden, der für die humane ADA-cDNA-Sequenz codiert. Die Konzentration beträgt 1–10 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/ml.
- Der sonstige Bestandteil ist Natriumchlorid (siehe Abschnitt 2 „*Strimvelis enthält Natrium*“).

Wie Strimvelis aussieht und Inhalt der Packung

Strimvelis ist eine trübe bis klare, farblose bis rosafarbene Zelldispersion zur Infusion, die in einem oder mehreren Infusionsbeuteln geliefert wird. Die Infusionsbeutel werden in einem geschlossenen Behältnis geliefert.

Pharmazeutischer Unternehmer

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rom

Italien

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung oder Verabreichung des Arzneimittels

Ärzte sollten bei der Handhabung von Strimvelis angemessene Vorsichtsmaßnahmen ergreifen (Tragen von Handschuhen, Schutzkleidung und Schutzbrille), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Strimvelis wird direkt zu der medizinischen Einrichtung transportiert, in der die Infusion verabreicht wird. Der/die Infusionsbeutel ist/sind in einem geschlossenen Außenbehälter verpackt. Die Beutel müssen bis zum Zeitpunkt der Anwendung im Außenbehälter bleiben.

Strimvelis ist ausschließlich zur autologen Anwendung bestimmt. Die Übereinstimmung der Identität des Patienten mit den wesentlichen eindeutigen Patientendaten auf dem Behältnis und/oder dem äußeren Behältnis muss vor der Infusion sichergestellt werden.

Der Infusionsbeutel wird leicht geschwenkt, um etwaige Zellaggregate erneut zu dispergieren, und der Inhalt wird mit einem Transfusionsbesteck mit Filter verabreicht, um etwaige verbleibende Zellaggregate zu entfernen.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Entsorgung des Arzneimittels

Für nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial gelten die nationalen Richtlinien zur Handhabung von Material humanen Ursprungs. Sämtliche Materialien, die mit Strimvelis in Kontakt gekommen sind (Feststoff- und Flüssigabfall), sollten als potenziell infektiöser Abfall gemäß den lokalen Richtlinien zur Handhabung von Material humanen Ursprungs gehandhabt und entsorgt werden.

Versehentliche Exposition

Eine versehentliche Exposition gegenüber Strimvelis ist zu vermeiden. Im Falle einer versehentlichen Exposition sollten die nationalen Richtlinien zur Handhabung von Material humanen Ursprungs befolgt werden, wozu unter anderem das Waschen der kontaminierten Haut und die Entfernung von kontaminierter Kleidung zählen können. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Strimvelis in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.