

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 Millionen 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 fertige Arzneimittel besteht aus einem oder mehreren Ethylvinylacetat (EVA)-Beuteln mit einer autologen, CD34⁺-angereicherten 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 Millionen CD34⁺-Zellen/ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,15 mmol Natrium pro ml (siehe Abschnitt 4.4).

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 Abschnitt 4.2 und Abschnitt 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.

Eine CD34⁺-Stammzell-Reserve, die mindestens 1 Million 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 mit Strimvelis kommt.

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

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

Vor der Infusion muss die Übereinstimmung der Identität des Patienten mit den wesentlichen unverwechselbaren Identifizierungsdaten des Patienten, die auf dem(n) Strimvelis-Infusionsbeutel(n) und/oder dem -Behälter 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 µmol/l*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 Millionen CD34⁺-Zellen/kg.

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

Strimvelis darf nur einmalig verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Einschränkung der Nierenfunktion

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

Einschränkung der Leberfunktion

Strimvelis 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 Jahre und 1 Monat wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Strimvelis ist zur intravenösen Infusion bestimmt.

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 Kochsalzlösung durchzuspülen.

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Zellen. Es sind die für diese Arzneimittel geltenden lokalen Bestimmungen zur Biosicherheit einzuhalten (siehe Abschnitt 6.6).

Strimvelis wird nicht auf übertragbare Infektionserreger getestet. Ärzte, die Strimvelis handhaben, sollen daher geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen, um eine potentielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

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

Strimvelis ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf keinesfalls einem anderen Patienten als dem ursprünglichen CD34⁺-Zellspender verabreicht werden.

In einigen Fällen kann Strimvelis dem Patienten aufgrund von Problemen bei der Herstellung nicht verabreicht werden. Nachdem der behandelnde Arzt hierüber informiert wurde, muss er unter Umständen das Behandlungsprogramm des Patienten entsprechend modifizieren (d. h. Beendigung der Busulfan-Konditionierung und/oder Behandlung durch Gabe der Stammzell-Reserve, sofern angezeigt).

Ergebnisse der Qualitätskontrolle aus Stufe Zwei werden erst verfügbar sein, nachdem das Arzneimittel infundiert wurde. Falls klinisch relevante Qualitätsprobleme, wie z. B. Ergebnisse, die außerhalb der zulässigen Akzeptanzkriterien liegen, nach Infusion mit Strimvelis identifiziert werden,

wird der behandelnde Arzt verständigt. Der Arzt soll den Patienten überwachen und/oder entsprechend behandeln.

Strimvelis soll bei Patienten im Alter von über 6 Jahren und 1 Monat sowie von unter 6 Monaten mit Vorsicht angewendet werden, da keine Daten aus klinischen Prüfungen für diese Altersgruppen vorliegen. Bei älteren Patienten ist es in der Regel schwieriger, hohe Mengen an CD34⁺-Zellen zu entnehmen. Dies kann bedeuten, dass ältere Patienten nicht behandelt werden können. Eine erfolgreiche Bildung von T-Zellen nach Strimvelis-Behandlung wird wahrscheinlich auch durch die Restfunktion des Thymus beeinflusst, die bei älteren Kindern eingeschränkt sein kann. Die Anwendung von Strimvelis bei älteren als den bisher untersuchten Patienten sollte mit aller Vorsicht erwogen und auf Situationen beschränkt werden, in denen alle anderen sinnvollen Behandlungsoptionen ausgeschöpft wurden.

Patienten, die in der Vergangenheit positiv auf Hepatitis C getestet worden sind, können mit Strimvelis behandelt werden, solange sie keine laufende Infektion unter Anwendung eines Nucleinsäure-Tests mit einer Grenze von ≤ 15 internationalen Einheiten/ml zeigen. Negative Testergebnisse sind notwendig bei mindestens 3 aufeinander folgenden Testpunkten über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Hepatitis C Therapie, mit einem abschließenden Test, der nicht später als 3 Tage vor der Zellentnahme durchgeführt wird.

Strimvelis sollte bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Aminoglykoside oder bovines Serumalbumin mit Vorsicht angewendet werden.

Es wurden keine Fälle von Leukämie oder Myelodysplasie nach Behandlung mit Strimvelis berichtet. Jedoch ist die Insertion von Vektoren in chromosomale Bereiche dokumentiert worden, die in vergleichbaren Studien zur Gentherapie bei Wiskott-Aldrich-Syndrom, X-SCID und chronischer Granulomatose bereits mit Leukämie in Verbindung gebracht wurden. Retrovirale Insertionsstellen (RIS) sind in der Nachbarschaft oder innerhalb von CCND2 und LMO2 nachgewiesen worden, und es besteht nach der Behandlung mit Strimvelis das potentielle Risiko einer leukämischen Transformation. Es wird empfohlen, die Patienten langfristig zu überwachen. Dabei sollte nach der Behandlung mit Strimvelis für die ersten elf Jahre lang mindestens einmal jährlich sowie nach 13 und 15 Jahren ein Arztbesuch mit komplettem Differenzialblutbild, klinisch-chemischer Untersuchung und Bestimmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) erfolgen.

Die langfristigen Effekte und die Dauer des Ansprechens von ADA-SCID auf Strimvelis sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten sollten engmaschig hinsichtlich des Auftretens von schweren und opportunistischen Infektionen, Parametern der Immunrestitution und der Notwendigkeit einer intravenösen Immunglobulinersatztherapie (IVIg) überwacht werden; im Fall eines fehlenden Ansprechens wird empfohlen, unter Aufsicht eines Arztes andere ADA-SCID-Behandlungen einzuleiten.

Es gab Fälle, in denen die Behandlung mit Strimvelis nicht erfolgreich war. Einige Patienten mussten eine langfristige Enzyersatztherapie wiederaufnehmen und/oder sich einer Stammzell-Transplantation unterziehen (siehe Abschnitt 5.1).

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

Es wurden keine Immunogenitätstests mit Strimvelis durchgeführt.

Die Patienten können eine Autoimmunität entwickeln. Von den mit Strimvelis behandelten Patienten wiesen 67 % (12 von 18) entweder Autoimmunantikörper oder andere Manifestationen auf (z. B. Autoimmunthrombozytopenie, autoimmunbedingte aplastische Anämie, Autoimmunhepatitis und Guillain-Barré-Syndrom) (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Die Zellzahlen der T-Lymphozyten (CD3⁺) und NK-Zellen (CD56⁺) verbesserten sich nach Behandlung mit Strimvelis. Die Medianwerte lagen 3 Jahre nach der Gentherapie unterhalb des Normalbereichs. Es wird eine fortdauernde Nachbeobachtung empfohlen. Über Fälle von Hautpapillomen, anormalen Ergebnissen bei der Serumproteinelektrophorese sowie über einen Fall von Lipofibrom, einen Fall von pulmonaler Raumforderung und einen Fall von verringertem T-Zellrezeptor-V-beta-Repertoire wurde berichtet. Bislang gibt es keinen Beleg für einen ursächlichen Zusammenhang mit dem Arzneimittel.

Durch die Verwendung eines zentralen Venenkatheters (ZVK) bedingte unerwünschte Ereignisse wurden berichtet (z. B. schwerwiegende ZVK Infektionen und Thrombosierung im Katheter). Patienten sollten im Hinblick auf katheterbedingte Ereignisse engmaschig überwacht werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 0,15 mmol Natrium pro ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter Diät.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Da Strimvelis nach Konditionierung mit Busulfan verabreicht wird, müssen Patientinnen im gebärfähigen Alter während der Verabreichung von Strimvelis und nach der Behandlung mindestens 6 Monate lang eine zuverlässige Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zu exponierten Schwangerschaften vor.

Es wurden keine Untersuchungen zur Reproduktions- und zur Entwicklungstoxizität durchgeführt.

Strimvelis darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Strimvelis in die Muttermilch übergeht. Die Wirkung von Strimvelis auf gestillte Säuglinge bei Verabreichung an deren Mütter wurde nicht untersucht.

Strimvelis darf stillenden Müttern nicht verabreicht werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Strimvelis auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien zu den Auswirkungen auf die männliche und die weibliche Fertilität wurden nicht durchgeführt.

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 Stimvelis wurde bei 18 Studienteilnehmern untersucht, die im Median 7 Jahre lang nachbeobachtet wurden.

Angesichts der kleinen Patientenpopulation und der Größe der Kohorten geben die in der Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen kein vollständiges Bild der Art und Häufigkeit dieser Ereignisse. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehören 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 ($\geq 1/10$)
 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, Autoimmunthrombozytopenie
Endokrine Erkrankungen	Hypothyreose	Autoimmunthyreoiditis
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 Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper, positiv für Antikörper gegen glatte Muskulatur

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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: **noch nicht zugewiesen**

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 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.

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 3 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 0,9-18,2 Millionen 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 1,10 (0,74-1,58)	12 0,429 ^c (0,24-0,72)
T-Lymphozyten (x 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 ^e	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 7 Jahren, eine Überlebensrate von 100 % beobachtet. Das interventionsfreie Überleben in dieser pivotalen Population (definiert als das Überleben ohne die Notwendigkeit einer langfristigen [≥ 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 behandelten Patienten nahm die Rate schwerer Infektionen während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums ab (Tabelle 2).

Tabelle 2. Rate schwerer Infektionen pro Personenjahr der Exposition (pivotal Population)*

Zeitraum (Jahre)	Vor Behandlung	Nach Behandlung								
	Nicht zutreffend	0,33-1	> 1-2	> 2-3	> 3-4	> 4-5	> 5-6	> 6-7	> 7-8	Gesamt
Anzahl der Studienteilnehmer	12	12	11	11	11	11	9	7	3	12
Anzahl schwerer Infektionen	29	6	3	0	2	0	1	0	0	12
Rate schwerer Infektionen pro Personenjahr	1,10	0,63	0,27	0,00	0,18	0,00	0,12	0,00	0,00	0,17

* Daten von einem Patienten, die zum Zeitpunkt der Behandlung mit PEG-ADA (≥ 3 Monate Behandlung) oder der hämatopoetischen Stammzell-Transplantation erfasst wurden, 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 Auswirkungen 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

6 Stunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei 15-30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50-ml-Infusionsbeutel aus Ethylvinylacetat (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

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/n Infusionsbeutel(n) und/oder dem Außenbehälter muss vor der Infusion sichergestellt werden.

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.

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Zellen. Die geltenden lokalen Bestimmungen zur Biosicherheit sind einzuhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Strimvelis wird nicht auf übertragbare Infektionserreger getestet. Ärzte, die Strimvelis handhaben, sollen daher geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen, um eine potentielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Strimvelis in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen im Hinblick auf die Biosicherheit zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV
Prins Bernhardplein 200,
1097 JB Amsterdam,
die Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1097/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Mai 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://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 Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Mailand
Italien

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

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Mailand
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**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 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
<p>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 nachzuerfolgen. 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 Ansprechens nicht erfolgreich war und die eine EET (Enzymersatztherapie) oder SZT (Stammzelltherapie) erhielten. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bewertet auch das interventionsfreie Überleben.</p>	<p>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; Q4 2037.</p>

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 Millionen Zellen/ml Infusionsdispersion.

2. WIRKSTOFF(E)

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 Millionen 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(EN) 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 MMM JJ} {hh:mm}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Bei 15-30 °C lagern

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

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Zellen.
Nicht verwendetes Arzneimittel muss in Übereinstimmung mit den geltenden lokalen Bestimmungen zur Biosicherheit entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV
Prins Bernhardplein 200,
1097 JB Amsterdam,
die Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1097/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.:
Patienten-Kennnummer:

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(EN) DER ANWENDUNG

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

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP: {TT MMM JJ} {hh:mm}

4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Lot:
Patienten-Kennnummer:
Beutel-Nr.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Gesamtanzahl Zellen: x 10⁶
CD34⁺-Zellen/kg: x 10⁶

6. WEITERE ANGABEN

Nur zur autologen Anwendung.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten oder Betreuer

Strimvelis 1-10 Millionen 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 Ihnen (bzw. 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 Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie (bzw. Ihr 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. Siehe Abschnitt 4.
- Ihr Arzt händigt Ihnen einen Patientenpass aus. Lesen Sie diesen aufmerksam durch und befolgen Sie die darin enthaltenen Anweisungen.
- Zeigen Sie diesen Patientenpass stets Ihrem Arzt oder dem Fachpersonal, wenn Sie einen Arzttermin haben oder in ein Krankenhaus gehen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Strimvelis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie (bzw. Ihr Kind) vor der Verabreichung von Strimvelis 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.

Strimvelis wird 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. Bei dieser Krankheit kann das Immunsystem den Körper nicht ausreichend gegen Infektionen schützen. Patienten mit ADA-SCID produzieren zu geringe Mengen des Enzyms *Adenosin-Desaminase (ADA)*, weil das entsprechende Gen einen Defekt aufweist.

Strimvelis wird zur Behandlung von ADA-SCID angewendet, wenn es keine geeignete Übereinstimmung mit einem Familienmitglied zur Spende von Stammzellen aus dessen Knochenmark für eine Transplantation gibt.

Strimvelis wird speziell für jeden einzelnen Patienten aus seinen körpereigenen Knochenmarkzellen hergestellt. Dabei wird ein intaktes Gen in die Knochenmark-Stammzellen eingeschleust, so dass ADA hergestellt werden kann.

Strimvelis wird über einen Tropf (*Infusion*) in eine Vene (*intravenös*) verabreicht. Weitere Informationen darüber, was vor und während der Behandlung geschieht, finden Sie in Abschnitt 3 *Wie wird Strimvelis verabreicht?*

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 Sie (bzw. Ihr Kind):

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen (bzw. Ihrem Kind) dieses Arzneimittel verabreicht wird.

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

Das Einfügen eines intakten Gens in die DNA kann Leukämie verursachen. In klinischen Studien zur Gentherapie bei anderen Krankheiten (nicht ADA-SCID) sind einige Patienten an Leukämie oder anderen Formen von Blutkrebs erkrankt. Dies ist bei Patienten, die mit Strimvelis behandelt wurden, nicht beobachtet worden. Ihr Arzt wurde jedoch angewiesen, während der langfristigen Nachbeobachtung bei Ihnen (bzw. Ihrem Kind) auf Anzeichen für eine Leukämie zu achten.

Nachdem Sie (bzw. Ihr Kind) mit Strimvelis behandelt wurden, können Sie (bzw. Ihr Kind) künftig weder Blut noch Organe oder Gewebe spenden. Der Grund dafür ist, dass es sich bei Strimvelis um ein Arzneimittel zur Gentherapie handelt.

Wenn eine Behandlung mit Strimvelis nicht abgeschlossen werden kann

In einigen Fällen ist es nicht möglich, mit einer geplanten Behandlung mit Strimvelis fortzufahren. Dafür kann es verschiedene Gründe geben, zum Beispiel:

- wenn zum Zeitpunkt der Zellentnahme für die Herstellung des Arzneimittels ein Problem aufgetreten ist
- wenn es zu wenige Zellen des richtigen Typs gab, der zur Herstellung des Arzneimittels nötig ist
- wenn das Arzneimittel bei der Herstellung verunreinigt wurde
- wenn das Arzneimittel zu spät an die Klinik geliefert wurde, in der die Behandlung durchgeführt wird.

In diesen Fällen verabreicht der Arzt Ihnen (bzw. 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 Sie (bzw. Ihr Kind) haben könnte, wird Ihr Arzt Sie (bzw. Ihr Kind), soweit erforderlich, behandeln.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten. Strimvelis darf Ihnen nicht verabreicht werden, wenn Sie schwanger sind. Wenn Sie schwanger werden könnten, müssen Sie während der Behandlung und danach mindestens 6 Monate lang eine Barrieremethode (z. B. Kondome) zur Verhütung anwenden.

Strimvelis darf Ihnen nicht verabreicht werden, wenn Sie stillen. Es ist nicht bekannt, ob Bestandteile von Strimvelis in die Muttermilch übergehen können.

Strimvelis enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält etwa 3,5 mg Natrium pro Milliliter. Dies sollte bei Patienten, die eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

3. Wie wird Strimvelis verabreicht?

Strimvelis wird über einen Tropf (*Infusion*) in eine Vene (*intravenös*) verabreicht. Es darf nur 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.

Strimvelis kann nur dann hergestellt werden, wenn der Arzt aus dem eigenen Knochenmark des Patienten genügend Zellen des richtigen Typs gewinnen kann.

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

Zwei Proben werden entnommen

Der Arzt entnimmt vor der geplanten Behandlung zwei Proben von Knochenmark-Stammzellen:

- die **Reserveprobe**, mindestens 3 Wochen vor der Behandlung. Sie wird aufbewahrt und dem Patienten als Stammzell-Ersatz 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**, 4 bis 5 Tage vor der Behandlung. 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 zwei Tage lang viermal pro Tag verabreicht (insgesamt 8 Dosen),	um das Knochenmark für Strimvelis vorzubereiten.
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 mit * gekennzeichneten Nebenwirkungen werden möglicherweise durch Busulfan verursacht.

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese 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*
- Bluttestergebnisse positiv für *Antinukleäre Antikörper*

Wenn Sie Fragen zu Symptomen oder Nebenwirkungen haben oder wenn bestimmte Symptome Sie beunruhigen:

→ **Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.**

Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 10 Behandelten** betreffen. Sie werden alle durch das Immunsystem verursacht, wenn es überaktiv wird und die körpereigenen Gewebe angreift.

- rote oder lila Flecken auf der Haut, Blutungen unter der Haut (*immunthrombozytopenische Purpura*)
- Entzündung der Schilddrüse (*Autoimmunthyreoiditis*)
- 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* und *Antikörper gegen glatte Muskulatur*

Wenn Sie Fragen zu Symptomen oder Nebenwirkungen haben oder wenn bestimmte Symptome Sie beunruhigen:

→ **Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.**

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie 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?

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.

Bei 15-30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Da dieses Arzneimittel von einem qualifizierten Arzt verabreicht wird, ist dieser für die korrekte 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 Millionen 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

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV
Prins Bernhardplein 200,
1097 JB Amsterdam,
die Niederlande

Hersteller

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Mailand
ITALIEN

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im DATUM.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://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:

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.

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.

Nach der Verabreichung ist der Beutel mit einer 50 ml-Spritze mit Kochsalzlösung durchzuspülen.

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Zellen. Die geltenden lokalen Bestimmungen zur Biosicherheit sind einzuhalten.

Strimvelis wird nicht auf übertragbare Infektionserreger getestet. Ärzte, die Strimvelis handhaben, sollten daher geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen, um eine potentielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Strimvelis in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen im Hinblick auf die Biosicherheit zu beseitigen.