

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Strimvelis 1-10 millions de cellules/ml dispersion pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Fraction cellulaire autologue enrichie en CD34⁺ contenant des cellules CD34⁺ dérivées de la moelle osseuse, transduites avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène de l'adénosine désaminase (ADA) humain provenant de cellules progénitrices/cellules souches hématopoïétiques humaines (CD34⁺).

2.2 Composition qualitative et quantitative

Le produit fini se compose d'une ou de plusieurs poches en éthylène-acétate de vinyle (EVA) contenant une fraction cellulaire autologue enrichie en CD34⁺ comprenant des cellules CD34⁺ dérivées de la moelle osseuse, transduites avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène ADA humain.

Les informations quantitatives portant sur le nombre de cellules CD34⁺/kg et de cellules totales contenues dans le produit sont indiquées sur l'étiquetage de chaque lot. La concentration est de 1 à 10 millions de cellules CD34⁺/ml.

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient 0,15 mmol de sodium par ml (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour perfusion.

Dispersion de cellules opalescente à transparente, incolore à rose.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Strimvelis est indiqué chez les patients atteints d'un Déficit Immunitaire Combiné Sévère dû à un Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA), pour lesquels il n'y a pas de donneur intrafamilial de cellules souches compatibles HLA disponible (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Strimvelis doit être administré dans un centre de transplantation spécialisé, par un médecin expérimenté dans le traitement et la prise en charge des patients atteints d'un Déficit Immunitaire Combiné Sévère par Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA) et dans l'utilisation de produits de thérapie génique *ex vivo* utilisant des cellules CD34⁺ autologues. Strimvelis ne doit être administré

qu'après avoir consulté le patient et/ou la famille. Les patients seront inclus dans un registre post-traitement et feront l'objet d'un suivi à long terme.

Un greffon de secours de cellules souches CD34⁺ contenant au moins 1 million de cellules CD34⁺ par kilo est nécessaire. Celui-ci doit être prélevé chez le patient 3 semaines au moins avant le traitement par Strimvelis. Ce greffon de secours de cellules souches est prélevé pour être utilisé comme traitement de remplacement en cas de défaut lors de la fabrication du produit, d'échec de la greffe ou d'aplasie médullaire prolongée après un traitement par Strimvelis.

Le patient doit être capable de donner un nombre de cellules CD34⁺ suffisant afin de produire un minimum de 4 millions de cellules CD34⁺ purifiées par kilogramme, nécessaires pour la fabrication de Strimvelis.

Strimvelis est exclusivement destiné à un usage autologue (voir rubrique 4.4).

Avant la perfusion, il est indispensable que l'identité du patient soit vérifiée et qu'elle corresponde aux informations nominatives le concernant inscrites sur la (les) poche(s) et/ou sur l'emballage extérieur (voir rubriques 4.4 et 6.6).

Prétraitement /conditionnement du patient

Il est recommandé d'administrer 0,5 mg/kg de busulfan par voie intraveineuse toutes les 6 heures durant deux jours consécutifs, en démarrant 3 jours avant l'administration de Strimvelis. La dose totale de busulfan est de 4 mg/kg divisée en 8 doses de 0,5 mg/kg. Les concentrations plasmatiques du busulfan doivent être mesurées après la première dose chaque jour à partir d'une série de prélèvements sanguins selon une méthode appropriée. Si l'ASC (Aire Sous la Courbe) du busulfan est supérieure à 4 000 nanogrammes/ml.h (974 µmol/L.minute), la dose doit être réduite en conséquence, en fonction de l'ASC.

Prémédication

Il est recommandé d'administrer un antihistaminique par voie intraveineuse 15 à 30 minutes avant la perfusion de Strimvelis.

Posologie

La dose recommandée de Strimvelis est comprise entre 2 et 20 millions de cellules CD34⁺/kg.

Si le produit contient moins de 2 millions de cellules CD34⁺/kg, le médecin doit prendre la décision de procéder ou non à l'administration après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel. Lors des essais cliniques, un échec thérapeutique a été observé chez un patient traité par moins de 2 millions de cellules CD34⁺/kg.

Strimvelis ne doit être administré qu'une seule fois.

Populations particulières

Personnes âgées

L'utilisation de Strimvelis n'est pas indiquée chez les patients de plus de 65 ans, et n'a pas été étudiée dans cette tranche d'âge.

Insuffisance rénale

Strimvelis n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale. Aucun ajustement posologique ne devrait être requis.

Insuffisance hépatique

Strimvelis n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Aucun ajustement posologique ne devrait être requis.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Strimvelis chez les enfants âgés de moins de six mois ou de plus de 6 ans et 1 mois n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Strimvelis doit être administré par perfusion intraveineuse.

Un dispositif de transfusion muni d'un filtre doit être utilisé. Seuls les filtres destinés aux dispositifs de transfusion doivent être utilisés afin d'éviter la suppression involontaire de cellules du produit.

Le débit de perfusion ne doit pas dépasser 5 ml/kg/h. L'administration dure environ 20 minutes (voir rubrique 6.6). Après l'administration, une seringue remplie de 50 ml de sérum physiologique doit être utilisée pour purger la poche.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du produit

Ce médicament contient des cellules génétiquement modifiées. Les réglementations locales en matière de biosécurité applicables à ces produits doivent être suivies (voir rubrique 6.6).

Strimvelis n'a pas été soumis au test de dépistage des agents infectieux transmissibles. Les professionnels de santé manipulant Strimvelis doivent par conséquent prendre des précautions appropriées pour éviter la transmission potentielle de maladies infectieuses.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Antécédents ou présence d'une leucémie ou d'une myélodysplasie.

Test sérologique positif pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou pour la présence de tout autre agent infectieux transmissible mentionné dans les directives de l'UE relatives aux tissus et aux cellules avant le prélèvement de la moelle osseuse.

Antécédents de traitement par thérapie génique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Strimvelis est destiné uniquement à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à un patient autre que le donneur de cellules CD34⁺.

Dans certains cas, il est possible que le patient ne puisse pas recevoir de Strimvelis en raison de problèmes de fabrication. Après en avoir été informé, le médecin peut être amené à modifier le programme de traitement du patient en conséquence (par exemple en mettant fin au conditionnement par busulfan et/ou en administrant le greffon de secours de cellules souches, si nécessaire).

Les résultats de la deuxième étape du contrôle de qualité de Strimvelis ne seront disponibles qu'une fois le produit administré par perfusion. Au cas où des problèmes de qualité cliniquement pertinents seraient détectés, tels que des résultats non conformes aux spécifications, après l'administration de Strimvelis par perfusion, le médecin en sera informé. Le médecin devra surveiller et/ou traiter le patient si nécessaire.

Strimvelis doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés de plus de 6 ans et 1 mois et de moins de 6 mois, car aucune donnée d'étude clinique n'est disponible pour ces tranches d'âge. Chez les patients plus âgés, le nombre de cellules CD34⁺ prélevé peut être plus faible, par conséquent il se peut que ces patients ne puissent pas être traités. Après l'administration de Strimvelis, les cellules T qui sont générées sont également susceptibles d'être affectées en raison de la diminution de la fonction résiduelle thymique qui peut survenir chez les enfants plus âgés. L'utilisation de Strimvelis chez des

patients plus âgés que ceux étudiés au préalable, doit être examinée attentivement et doit être réservée uniquement aux situations où toutes les autres options de traitements ont été épuisées.

Les patients ayant eu un test positif pour l'hépatite C peuvent être traités avec Strimvelis, s'ils démontrent l'absence d'infection en cours par un test d'acide nucléique avec une limite de quantification de ≤ 15 unités internationales/ml. Les résultats négatifs des tests sont requis au moins 3 fois successivement sur une période d'au moins 4 semaines après la fin du traitement contre l'hépatite C avec un test final effectué pas plus de 3 jours avant le prélèvement cellulaire.

Strimvelis doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une hypersensibilité aux aminosides ou à l'albumine de sérum bovin.

Aucun cas de leucémie ou de myélodysplasie n'a été signalé après le traitement par Strimvelis. Toutefois, précédemment dans des essais comparables de thérapie génique dans le syndrome de Wiskott Aldrich, le déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X et la maladie granulomateuse chronique, des cas de leucémie associée à des intégrations de vecteurs dans certaines régions chromosomiques ont été observés. Des sites d'intégration rétroviraux (SIR) ont été détectés, ces sites sont situés dans les gènes CCND2 et LMO2 ou dans des gènes adjacents, et il existe un risque potentiel de transformation leucémique après le traitement par Strimvelis. Une surveillance à long terme des patients est recommandée, avec au moins une visite par an pendant les onze premières années puis à 13 et 15 ans après le traitement par Strimvelis. Cette surveillance doit inclure une numération formule sanguine, des analyses biochimiques et un dosage de l'hormone stimulant la thyroïde (TSH).

Les effets à long terme et la durée de la réponse à Strimvelis dans le Déficit Immunitaire Combiné Sévère par Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA) sont inconnus (voir rubrique 5.1).

Les patients doivent être étroitement surveillés : pour détecter les infections opportunistes et sévères, pour suivre les paramètres de reconstitution immunitaire et la nécessité d'une administration d'immunoglobulines intraveineuses (Ig IV); en l'absence de réponse à Strimvelis, il est recommandé d'introduire d'autres traitements du DICS-ADA sous la supervision d'un médecin.

Il y a eu des cas d'échec au traitement par Strimvelis. Certains patients ont dû reprendre une enzymothérapie de substitution à long terme et/ou recevoir une greffe de cellules souches (voir rubrique 5.1).

Les manifestations non immunologiques du Déficit Immunitaire Combiné Sévère par Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA) peuvent ne pas répondre au traitement par Strimvelis.

Aucune étude d'immunogénicité de Strimvelis n'a été réalisée.

Les patients peuvent développer une auto-immunité. 67 % (12 sur 18) des patients traités par Strimvelis ont présenté soit des auto-anticorps soit d'autres manifestations auto-immunes (par exemple une thrombocytopénie auto-immune, une anémie aplasique auto-immune, une hépatite auto-immune et un Syndrome de Guillain-Barré) (voir rubrique 4.8).

Tout au long de leur vie, les patients traités par Strimvelis ne doivent faire aucun don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules en vue de greffe. Cette information figure sur la carte d'alerte patient.

Le nombre de lymphocytes T (CD3+) et de cellules NK (CD56+) a progressé après le traitement par Strimvelis. Les valeurs médianes 3 ans après la thérapie génique étaient en dessous des valeurs normales. Un suivi continu est recommandé. Il a été rapporté des cas de papillome cutané, d'électrophorèse anormale des protéines sériques, un cas de lipofibrome, un cas de masse pulmonaire et un cas de diminution du répertoire de la chaîne V-beta du récepteur des cellules T. Aucun lien de causalité avec le médicament n'a été établi.

Des effets indésirables liés à l'utilisation de cathéters veineux centraux (CVC) ont été signalés (tels que des infections et thromboses graves sur CVC). Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter d'éventuelles complications liées au cathéter.

Contenu en sodium

Ce médicament contient 0,15 mmol de sodium par ml. Les patients qui contrôlent leur apport en sodium doivent en tenir compte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Strimvelis ne devrait pas interagir avec les enzymes hépatiques de la famille du cytochrome P450 ou les protéines de transport des médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Strimvelis étant administré après le traitement de conditionnement par busulfan, les patientes en âge de procréer doivent utiliser une méthode barrière contraceptive fiable pendant l'administration de Strimvelis et au moins jusqu'à 6 mois après traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de donnée clinique sur l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse. Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été réalisée.

Strimvelis ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur le passage de Strimvelis dans le lait maternel. L'effet sur les enfants allaités de l'administration de Strimvelis à leur mère n'a pas été étudié.

Strimvelis ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de Strimvelis sur la fertilité chez l'humain. Les effets sur la fertilité masculine et féminine n'ont pas été évalués lors d'études sur l'animal.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Strimvelis n'a pas ou de manière négligeable d'influence à long terme sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La tolérance de Strimvelis a été évaluée sur 18 patients, avec une durée médiane de suivi de 7 ans. Compte tenu de la faible population de patients et la taille des cohortes, les effets indésirables figurant dans le tableau ne donnent pas une vision complète sur la nature et la fréquence de ces effets. Les effets indésirables graves incluent des événements auto-immuns (par exemple : anémie hémolytique auto-immune, anémie aplasique auto-immune, hépatite auto-immune, thrombocytopenie auto-immune et syndrome de Guillain-Barré). L'effet indésirable le plus fréquemment signalé a été la fièvre.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence. Les catégories de fréquence utilisées sont les suivantes :

Très fréquent $\geq 1/10$
Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Classement par systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie ^a Neutropénie ^a	Anémie hémolytique auto-immune, anémie aplasique auto-immune, thrombocytopénie auto-immune
Affections endocriniennes	Hypothyroïdie	Thyroïdite auto-immune
Affections du système nerveux		Syndrome de Guillain-Barré
Affections vasculaires	Hypertension ^a	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Asthme, rhinite allergique	
Affections hépatobiliaires		Hépatite auto-immune
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermatite atopique, eczéma	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	
Investigations	Enzymes hépatiques augmentées ^a , anticorps antinucléaires (AAN) positifs	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) positifs, anticorps anti-muscle lisse positifs

^aEffets indésirables considérés comme potentiellement liés au prétraitement de conditionnement par busulfan

Description de certains effets indésirables

Reconstitution immunitaire

En raison de leur nature et du moment de leur survenue, tous les effets indésirables indiqués dans le tableau (à l'exception de ceux potentiellement liés au busulfan) sont considérés comme liés à la reconstitution immunitaire. Ces effets indésirables auto-immuns ont été signalés chez des patients après la thérapie génique. La plupart de ces effets ont été signalés pendant la période de suivi de 3 mois à 3 ans et ont disparu, à l'exception de l'hypothyroïdie et des tests AAN (anticorps antinucléaires) positifs. Dans le tableau, les effets indésirables liés à une allergie ont été signalés pour la plupart pendant la période de suivi de 3 mois à 3 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant le surdosage de Strimvelis.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunostimulants, autres immunostimulants, Code ATC : **non encore attribué**

Mécanisme d'action

Après la perfusion, les cellules CD34⁺ se greffent dans la moelle osseuse où elles régénèrent le système hématopoïétique avec une proportion de cellules qui expriment l'enzyme ADA à un taux pharmacologiquement actif.

Après une greffe réussie chez le patient, les effets du produit sont censés durer à vie.

Effets pharmacodynamiques

Les pourcentages médians de cellules génétiquement modifiées dans le sang périphérique, un an et 3 ans après le traitement étaient respectivement de 28 % (intervalle de 6 % à 92 %) et de 30 % (intervalle de 8 % à 101 %) de cellules CD19⁺, et de 73 % (intervalle de 20 % à 100 %) et de 67 % (intervalle de 39 % à 82 %) de cellules CD3⁺.

La présence du transgène conduit à une augmentation de l'expression de l'ADA. Un an après le traitement, l'activité médiane de l'ADA (adénosine désaminase des cellules mononucléées) dans les lymphocytes du sang périphérique était de 181,2 nmol/h/mg de protéine (intervalle de 42,1 à 1 678,2), par rapport à une valeur initiale médiane (intervalle), de 80,6 nmol/h/mg de protéine (30,5 à 92,3). L'activité de l'ADA est restée élevée pendant la période de suivi de 3 ans.

Efficacité et tolérance cliniques

Au total, 18 patients atteints d'un Déficit Immunitaire Combiné Sévère par Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA) ont été traités par Strimvelis dans le cadre : d'une étude pivot en ouvert (AD1115611 ; N = 12), de deux études pilotes précoces en ouvert (AD1117054/AD1117056 ; N = 3) et d'un programme d'utilisation compassionnelle (AD1117064 ; N = 3). Les études visaient à évaluer l'utilisation de Strimvelis dans un intervalle de doses compris entre 0,9 million et 18,2 millions de cellules CD34⁺ par kg. Tous les patients avaient reçu un conditionnement par busulfan avant la thérapie génique, la plupart ayant reçu une dose totale de 4 mg/kg par voie intraveineuse pendant 2 jours consécutifs avant la perfusion de CD34⁺. Quatre patients avaient eu au préalable une greffe de cellules souches provenant d'un donneur haplo-identique qui s'est avérée être un échec, et 15 des 18 patients avaient bénéficié au préalable d'un traitement enzymatique de substitution par adénosine désaminase bovine modifiée par du polyéthylène-glycol (PEG-ADA). Les patients qui avaient reçu du PEG-ADA avaient arrêté ce traitement 10 à 22 jours avant le traitement par Strimvelis. L'âge médian dans le programme était de 1,7 an (intervalle de 0,5 à 6,1) et 61 % des patients étaient de sexe masculin. Quarante-trois pour cent étaient des blancs (56 % d'origine caucasienne/européenne et 28 % d'origine arabe/nord-africaine), 11 % étaient des Afro-Américains/Africains et 6 % des Asiatiques.

Patients traités dans le cadre de l'étude pivot

L'efficacité de Strimvelis a été évaluée lors d'une étude prospective de 3 ans en ouvert chez des enfants dont aucun n'avait de frère ou sœur HLA-compatible. Ces enfants étaient par ailleurs intolérants au PEG-ADA et ne répondaient pas de manière optimale ou n'avaient pas accès au PEG-ADA.

Les résultats à 3 ans chez les patients traités dans le cadre de l'étude pivot sont présentés dans le tableau 1. Les résultats du traitement par Strimvelis ont montré un taux de survie de 100 %, 3 ans après le traitement, une diminution du taux d'infections sévères, une augmentation des lymphocytes T (CD3⁺), et après traitement des taux de nucléotide désoxyadénosine dans les globules rouges (dAXP GR) du sang veineux, inférieurs aux taux pathologiques (> 100 nmol/ml).

Tableau 1. Résultats à 3 ans dans le cadre de l'étude pivot*(population ITT)

Critère d'évaluation	Inclusion/Prétraitement^a	Année 3/3 ans après traitement^b
Survie n %	Sans objet	12 100 %
Infections sévères n Taux d'infections sévères par personne-année d'observation (Intervalle de confiance à 95%)	12 1,10 (0,74 – 1,58)	12 0,429 ^c (0,24 – 0,72)

Lymphocytes T (x10 ⁶ /l)		
n	11	11
médiane (intervalle)	88,0 (19 – 2 718)	828,0 (309 – 2 458)
% de patients avec un taux de dAXP dans les GR du sang veineux < 100 nmol/ml après administration de Strimvelis ^d	Sans objet ^e	
n		11
%		100 %

* En incluant les données d'un patient recueillies après l'administration de PEG-ADA (≥ 3 mois de traitement) ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques

^a Sur la base de l'ensemble de la période de prétraitement pour les infections sévères (données recueillies rétrospectivement), et d'après les données recueillies lors de la visite d'inclusion pour les lymphocytes T. Le patient 10 n'a pas eu de valeur de référence à l'inclusion pour le taux de lymphocytes T.

^b Sur la base de la période de post-traitement de 3 ans pour la survie et les infections sévères, et d'après les données recueillies lors de la visite à 3 ans pour les lymphocytes T et le dAXP. Le patient 8 est sorti de l'étude avant la visite à 3 ans, et donc aucune donnée sur les lymphocytes T et le dAXP n'a été recueillie.

^c Les infections sévères sont celles exigeant une hospitalisation ou une prolongation de celle-ci. La période d'hospitalisation de 3 mois qui suit immédiatement la thérapie génique, a été exclue du calcul

^d dAXP = dAMP+dADP+dATP. Les résultats du dAXP sont basés sur une analyse du pourcentage de patients répondeurs ayant bénéficié d'une thérapie génique et qui remplissent les critères définissant une détoxification métabolique satisfaisante. La valeur à l'inclusion n'est par conséquent pas pertinente.

^e A l'inclusion 9 patients sur 11 (82%) avaient un taux de dAXP <100 nmol/ml. L'ensemble de ces patients avaient préalablement été traités par PEG-ADA.

Fonction des lymphocytes T : Chez les patients traités dans le cadre de l'étude pivot, il a été observé 1 an après la thérapie génique, une prolifération des lymphocytes T en réponse à une stimulation par anticorps anti-CD3 (médiane de 62 629 cpm, intervalle de 4 531 à 252 173) et phytohémagglutinine (médiane de 140 642 cpm, intervalle de 11 119 à 505 607). Ces réponses ont été maintenues jusqu'à 3 ans après la thérapie génique. La production de lymphocytes T fonctionnels est confirmée par les résultats montrant que le taux des TREC (cercles d'excision du récepteur des cellules T) retrouvés dans les lymphocytes du sang périphérique étaient supérieur à la valeur initiale 1 an après traitement (médiane de 14 1 copies/100 ng d'ADN, intervalle de 56 à 1 542 copies/100 ng d'ADN) et étaient maintenus 3 ans après le traitement. De plus, tous les patients présentaient des chaînes Vbêta polyclonales à une ou plusieurs reprises après la thérapie génique.

Fonction des lymphocytes B : Les 12 patients traités dans le cadre de l'étude pivot ont reçu un traitement par immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) au moment de la sélection, et 7 patients (58 %) ont interrompu le traitement par Ig IV pendant la période de suivi de 0 à 3 ans après la thérapie génique.

Suivi à long terme

Un taux de survie de 100 % a été observé chez les 12 patients traités dans le cadre de l'étude pivot et également chez les 18 patients de l'analyse globale, avec une durée de suivi médiane d'environ 7 ans. La survie sans intervention (définie comme la survie sans besoin de réintroduire un traitement par PEG-ADA à long terme (≥3 mois) ou de réaliser une greffe de cellules souches) était de 92 % (11 patients sur 12) dans cette population de l'étude pivot, et de 82 % (14 patients sur 17) pour la population globale. Pour un patient de l'étude pivot, les données sur la réintroduction du PEG-ADA n'étaient pas disponibles. Ce patient a donc été exclu des données de survie sans intervention dans la population globale. Trois patients ont reçu du PEG-ADA à long terme (durée de traitement continue supérieure à 3 mois); deux de ces patients ont reçu par la suite une greffe appariée de cellules souches provenant de la fratrie et un patient est resté sous traitement chronique de PEG-ADA. Un autre patient a reçu transitoirement du PEG-ADA en raison d'un événement auto-immun (voir rubrique 4.4).

Chez ces patients traités dans le cadre de l'étude pivot, le taux d'infections sévères a diminué tout au long de la période de suivi (tableau 2).

Tableau 2 Taux d'infections sévères par personne-année d'exposition (population de l'étude pivot)*

Période (années)	Avant traitement	Après traitement								Total
		>0,33-1	>1-2	>2-3	>3-4	>4-5	>5-6	>6-7	>7-8	
Nombre de patients	12	12	11	11	11	11	9	7	3	12
Nombre d'infections sévères	29	6	3	0	2	0	1	0	0	12
Taux d'infections sévères par personne et par an	1,10	0,63	0,27	0,00	0,18	0,00	0,12	0,00	0,00	0,17

* Excluant les données d'un patient recueillies au moment de l'intervention avec PEG-ADA (≥ 3 mois de traitement) ou lors de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. NA = Non applicable

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Strimvelis est une thérapie constituée de cellules autologues génétiquement modifiées. Les études conventionnelles de pharmacocinétique, d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination ne sont pas applicables à Strimvelis étant donné la nature du produit.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude n'a été conduite sur le développement et la reproduction.

Une étude de 4 mois sur la biodistribution a été effectuée chez la souris. Les cellules CD34⁺ issues du sang de cordon ombilical humain sain, transduites avec le vecteur utilisé pour la production de Strimvelis, ont été administrées par voie intraveineuse à des souris conditionnées par du busulfan. La plupart des souris présentaient une reconstitution du système hématopoïétique à la fin de l'étude. Des niveaux faibles de cellules humaines et de séquences de vecteurs ont aussi été détectés dans des organes non hématopoïétiques, ce qui concordait avec la présence de sang contenant des cellules humaines transduites. À l'exception de la perte de poids et d'atrophies des testicules et des ovaires correspondant à l'administration de busulfan, aucun effet indésirable n'a été observé sur la survie, les paramètres hématologiques ou l'histopathologie des organes principaux.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite, car aucun modèle animal n'était disponible pour évaluer le potentiel tumorigène de Strimvelis en raison de l'incapacité d'obtenir une greffe à long terme de cellules transduites chez la souris.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

6 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température comprise entre 15 et 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Poche de perfusion de 50 ml en éthylène-acétate de vinyle (EVA), avec pointe Luer d’interconnexion fermée par un bouchon Luer lock, dans un emballage extérieur réutilisable.

6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Strimvelis est transporté directement vers l’établissement médical où la perfusion sera administrée. La (les) poche(s) de perfusion est/sont placée(s) à l’intérieur d’un emballage extérieur fermé. Les poches doivent être conservées dans l’emballage extérieur jusqu’à la perfusion.

Strimvelis est destiné uniquement à un usage autologue. Avant de réaliser la perfusion, il est indispensable que l’identité du patient soit vérifiée et qu’elle corresponde aux informations nominatives le concernant, inscrites sur la (les) poche(s) et/ou sur l’emballage extérieur avant de procéder à la perfusion.

Agiter délicatement la poche de perfusion pour remettre en suspension tout agrégat cellulaire, administrer en utilisant un dispositif de transfusion muni d’un filtre pour éliminer tout reste d’agrégat cellulaire.

Ce médicament contient des cellules génétiquement modifiées. Les réglementations locales en matière de biosécurité doivent être suivies (voir rubrique 4.2).

Strimvelis n’a pas subi de tests de dépistage des agents infectieux transmissibles. Les professionnels de santé manipulant Strimvelis doivent donc prendre des précautions appropriées pour éviter une transmission potentielle de maladies infectieuses.

Les surfaces de travail et les matériaux susceptibles d’avoir été en contact avec Strimvelis doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales en vigueur en matière de biosécurité.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV
Prins Bernhardplein 200,
1097 JB Amsterdam,
les Pays-Bas

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/16/1097/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 Mai 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
Italie

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
Italie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant le lancement de Strimvelis dans chaque État membre, le titulaire de l'AMM (MAH) doit valider avec l'autorité compétente nationale le contenu et le format du matériel éducatif pour les parents/tuteurs et les professionnels de la santé, les conditions de prescription restreinte et le formulaire de recueil de consentement pour l'accès contrôlé à ce produit, de même que la communication dans les médias, les modalités de distribution ainsi que tous les autres aspects du programme.

Strimvelis sera administré dans un centre de transplantation spécialisé, par des médecins ayant déjà une expérience dans le traitement et la prise en charge de patients atteints d'un Déficit Immunitaire Combiné Sévère par Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA) et une expérience dans l'utilisation de produits de thérapie génique CD34⁺ autologues *ex vivo*. Un formulaire de consentement doit être complété avant de débiter le traitement.

Le matériel éducatif doit répondre aux préoccupations de sécurité/éléments clés suivants : Auto-immunité, réponse infructueuse à la thérapie génique et malignité due à l'oncogenèse par insertion (par exemple, leucémie, myélodysplasie).

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, la mesure ci-dessous :

Description	Echéance
<p>PASS non-interventionnelle: Afin d'étudier la sécurité et l'efficacité à long terme de la thérapie génique avec Strimvelis, le titulaire de l'AMM devra conduire et soumettre les résultats d'une étude non interventionnelle prospective de suivi à long terme, en utilisant les données issues d'un registre de patients atteints d'un Déficit Immunitaire Combiné Sévère par Déficit en Adénosine Désaminase (DISC-ADA) et traités par Strimvelis. Le titulaire de l'AMM effectuera un suivi du risque d'immunogénicité, d'insertion mutagène et oncogène, ainsi que de toxicité hépatique. Le titulaire de l'AMM examinera la survenue d'œdèmes de Quincke, de réactions anaphylactiques, d'événements allergiques systémiques et d'effets indésirables cutanés sévères pendant la période de suivi, en particulier chez les patients en échec de traitement et ayant reçu une enzymothérapie de substitution ou une greffe de cellules souches. Le titulaire de l'AMM évaluera également la survie sans intervention.</p>	<p>Le titulaire de l'AMM devra prévoir d'inclure des rapports réguliers du registre dans le PSUR et de fournir tous les 2 ans les rapports intermédiaires de l'étude jusqu'à ce que le registre se termine. Les rapports provisoires du registre doivent être soumis tous les 2 ans.</p> <p>Le rapport clinique final de l'étude sera présenté lorsque le cinquantième patient aura eu sa visite de suivi 15 ans après traitement; Q4 2037.</p>

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Strimvelis 1-10 millions de cellules/ml dispersion pour perfusion.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Fraction cellulaire autologue enrichie en CD34⁺ contenant des cellules CD34⁺ dérivées de la moelle osseuse, transduites avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène ADA humain avec une concentration de 1-10 millions de cellules CD34⁺/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi : Chlorure de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion.

Nombre de poches de perfusion:

Nombre total de cellules : x 10⁶
Cellules CD34⁺/kg : x 10⁶

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Pour usage autologue uniquement

8. DATE DE PÉREMPTION

Exp.: {JJ MMM AA} {hh:mm}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver entre 15 et 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules génétiquement modifiées. Tout médicament non utilisé doit être éliminé selon les réglementations locales en matière de biosécurité.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV
Prins Bernhardplein 200,
1097 JB Amsterdam,
les Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1097/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot :
Identifiant du patient :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

POCHE DE PERFUSION

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Strimvelis 1-10 millions de cellules/ml dispersion pour perfusion.

Pour voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

Exp.: {JJ MMM AA} {hh:mm}

4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot :

Identifiant du patient :

Poche numéro :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Nombre total de cellules : x 10⁶

Cellules CD34⁺/kg : x 10⁶

6. AUTRE

Pour usage autologue uniquement

B. NOTICE

Notice : Information du patient ou du personnel soignant

Strimvelis 1-10 millions de cellules/ml dispersion pour perfusion

Fraction cellulaire autologue enrichie en CD34⁺ contenant des cellules CD34⁺ dérivées de la moelle osseuse, transduites avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène ADA humain

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir (ou votre enfant) ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous (ou votre enfant) ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Votre médecin vous remettra une carte d'alerte médicale. Lisez-la attentivement et suivez les instructions qui s'y trouvent.
- Montrez toujours cette carte d'alerte médicale à votre médecin ou infirmier/ère lorsque vous les voyez ou lorsque vous vous rendez à l'hôpital.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Strimvelis et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir (ou votre enfant) Strimvelis
3. Comment Strimvelis est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Strimvelis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Strimvelis et dans quel cas est-il utilisé ?

Strimvelis est un type de médicament appelé médicament de **thérapie génique**.

Strimvelis est utilisé pour traiter une maladie grave appelée **DICS-ADA** (*Déficit Immunitaire Combiné Sévère par déficit en Adénosine Désaminase*). Dans cette maladie, le système immunitaire ne fonctionne pas correctement pour défendre l'organisme contre les infections. Les personnes atteintes d'un DICS-ADA ne produisent pas suffisamment d'enzyme appelée *adénosine désaminase (ADA)* car le gène qui doit la produire est défectueux.

Strimvelis est utilisé pour traiter le DICS-ADA lorsqu'aucun membre de la famille ne peut donner de cellules souches de la moelle osseuse pour réaliser une greffe.

Strimvelis est fabriqué spécialement pour chaque patient, en utilisant ses propres cellules de moelle osseuse. Pour cela, un nouveau gène est introduit à l'intérieur des cellules souches prélevées de la moelle osseuse pour que celles-ci produisent de l'adénosine désaminase (ADA).

Strimvelis est administré par goutte-à-goutte (*perfusion*) dans une veine (*voie intraveineuse*). Pour en savoir plus sur ce qu'il se passe avant et pendant le traitement, voir rubrique 3 : *Comment Strimvelis est administré*.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir (ou votre enfant) Strimvelis ?

Strimvelis ne convient pas à certaines personnes

Strimvelis ne doit pas être administré si vous (ou votre enfant) :

- êtes **allergique** à l'un des composants contenus dans ce médicament (*mentionnés dans la rubrique 6*).
- souffrez ou avez souffert d'un type de **cancer** appelé *leucémie* ou *myélodysplasie*.
- avez eu un test de dépistage positif au **VIH ou à certaines autres infections** (votre médecin pourra vous conseiller à ce sujet).
- avez déjà été traité par **thérapie génique**.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir (ou votre enfant) ce médicament.

Strimvelis est produit spécialement à partir des cellules du patient. Il ne doit en aucun cas être administré à d'autres personnes.

L'introduction d'un nouveau gène dans l'ADN peut provoquer une leucémie. Au cours d'essais cliniques de thérapie génique pour d'autres maladies (autres que le DICS-ADA), certains patients ont développé une leucémie ou d'autres cancers du système sanguin. Aucun cas n'a été observé chez les patients traités par Strimvelis ; cependant, au cours du suivi à long terme, votre médecin devra surveiller tout signe de leucémie chez vous (ou votre enfant).

Après avoir été traité par Strimvelis, vous (ou votre enfant) ne pourrez/pourra plus jamais faire don de votre sang, d'organes ou de tissus. Cela est dû au fait que Strimvelis est un produit de thérapie génique.

Lorsque le traitement par Strimvelis ne peut pas être administré

Dans certains cas, vous pourriez ne pas être en mesure de recevoir le traitement prévu par Strimvelis. Cela peut être dû à un certain nombre de raisons, par exemple :

- Si un problème est survenu lors du prélèvement des cellules de votre sang pour produire le médicament ;
- S'il y a un nombre insuffisant de cellules appropriées pour produire le médicament ;
- Si le médicament a été contaminé pendant sa production ;
- S'il y a du retard dans le transport du médicament vers le service clinique de l'hôpital où le traitement a lieu.

Dans ces cas-là, le médecin vous administrera (ou à votre enfant) des cellules souches de remplacement en utilisant les cellules du greffon de secours qui auront été prélevées et conservées avant de commencer le traitement (*voir également rubrique 3, Comment Strimvelis est administré*).

Vous pourriez avoir besoin d'un autre traitement

Strimvelis subit une série de contrôles avant d'être utilisé. Comme il est administré dès qu'il est produit, les résultats finaux de certains de ces contrôles ne seront pas disponibles avant l'administration du médicament. Si les contrôles révèlent quelque chose qui pourrait vous affecter (ou votre enfant), le médecin vous donnera le traitement qui convient.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, informez-en votre médecin avant de recevoir ce médicament. Vous ne devez pas prendre Strimvelis si vous êtes enceinte. Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception de type barrière (comme des préservatifs) pendant le traitement et au moins jusqu'à 6 mois après traitement.

Vous ne devez pas prendre de Strimvelis si vous allaitez. On ne sait pas si les composants de Strimvelis peuvent passer dans le lait maternel.

Strimvelis contient du sodium

Ce médicament contient 3,5 mg de sodium environ par millilitre. Les patients qui contrôlent leur apport en sodium doivent en tenir compte.

3. Comment Strimvelis est administré ?

Strimvelis est administré par goutte-à-goutte (*perfusion*) dans une veine (*voie intraveineuse*). Ce médicament ne peut être administré que dans un hôpital spécialisé, par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints d'un Déficit Immunitaire Combiné Sévère par Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA), et qui a été formé à l'utilisation de ce type de médicament.

Strimvelis ne peut être fabriqué que si le médecin peut prélever suffisamment de cellules appropriées, dans la moelle osseuse du patient.

Avant de produire Strimvelis, le médecin effectuera des tests pour s'assurer que vous (ou votre enfant) n'êtes pas porteur de certaines infections (voir rubrique 2).

Deux prélèvements seront réalisés

Le médecin effectuera deux prélèvements de cellules souches de moelle osseuse avant la date prévue du traitement :

- Le prélèvement de cellules souches pour le greffon de secours, au moins 3 semaines avant la date prévue. Il sera conservé pour être administré au patient en tant que cellules souches de remplacement, si Strimvelis ne peut pas être administré ou ne donne pas le résultat escompté (voir « Lorsque le traitement par Strimvelis ne peut pas être administré » à la rubrique 2)
- Le prélèvement de cellules souches **pour le traitement**, 4 à 5 jours avant la date prévue. Il sera utilisé pour fabriquer Strimvelis, en introduisant un nouveau gène à l'intérieur des cellules.

Avant et pendant le traitement par Strimvelis

Quand	Ce qui est fait	Pourquoi
Au moins 3 semaines avant le traitement	Prélèvement de cellules souches pour le greffon de secours	Doit être conservé comme réserve (<i>voir ci-dessus</i>)
Environ 4 à 5 jours avant le traitement	Prélèvement de cellules souches pour le traitement	Pour fabriquer la perfusion de Strimvelis (<i>voir ci-dessus</i>)
Jour 3 et Jour 2 avant le traitement	Un médicament appelé busulfan est administré quatre fois par jour pendant deux jours (au total 8 doses)	Afin de préparer la moelle osseuse au traitement par Strimvelis
15 à 30 minutes environ avant le traitement	Un médicament antihistaminique peut être administré	Afin de réduire la probabilité de survenue de réactions lors de la perfusion
Strimvelis est administré...	Par goutte-à-goutte dans une veine. Cela dure environ 20 minutes	

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Ceux marqués d'un * pourraient être liés au busulfan.

Effets indésirables très fréquents

Pouvant affecter **plus d'1 patient sur 10** :

- nez qui coule ou nez bouché (*rhinite allergique*)
- respiration sifflante, difficile (*asthme*)
- inflammation et démangeaison de la peau (*dermatite atopique, eczéma*)
- température élevée (*fièvre*)
- glande thyroïde insuffisamment active (*hypothyroïdie*)
- pression artérielle élevée (*hypertension*)*
- diminution du nombre de globules rouges ou blancs (*anémie, neutropénie*)*
- augmentation des enzymes hépatiques*
- résultats de tests sanguins positifs pour la recherche d'anticorps anti-nucléaires

Si vous avez des questions au sujet de symptômes ou effets indésirables, ou si certains symptômes vous préoccupent.

→ **Parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère.**

Effets indésirables fréquents

Pouvant affecter **jusqu'à 1 patient sur 10**. Tous sont dus à une hyperactivité du système immunitaire du patient qui attaque ses propres tissus.

- présence de taches rouges ou violettes sur la peau, saignements sous la peau (*purpura thrombocytopénique immun*)
- inflammation de la glande thyroïde (*thyroïdite auto-immune*)
- faiblesse et douleur dans les pieds et mains (*syndrome de Guillain-Barré*)
- inflammation du foie (*hépatite auto-immune*)
- diminution du nombre de cellules sanguines (*anémie hémolytique auto-immune, anémie aplasique auto-immune*)
- résultats de tests sanguins positifs pour la recherche d'anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles et d'anticorps anti-muscle lisse

Si vous avez des questions au sujet des symptômes ou des effets indésirables, ou si certains symptômes vous préoccupent.

→ **Parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère.**

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration**

décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Strimvelis

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date et l'heure de péremption (EXP) indiquées sur l'étiquette de l'emballage extérieur et de la poche de perfusion.

À conserver à une température comprise entre 15 et 30 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Ce médicament étant administré par un médecin qualifié, il est responsable de l'élimination appropriée du produit. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Strimvelis

- La substance active est une fraction cellulaire autologue (provenant du patient) enrichie en CD34⁺ contenant des cellules CD34⁺ dérivées de la moelle osseuse, transduites avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène ADA humain. La concentration est de 1 à 10 millions de cellules CD34⁺/ml.
- L'autre composant est le chlorure de sodium (*voir rubrique 2, Strimvelis contient du sodium*).

Qu'est-ce que Strimvelis et contenu de l'emballage extérieur

Strimvelis est une dispersion de cellules pour perfusion opalescente à transparente, incolore à rose, qui est fournie dans une ou plusieurs poches pour perfusion. La (les) poche(s) à perfusion est/sont fournie(s) à l'intérieur d'un emballage extérieur fermé.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV
Prins Bernhardplein 200,
1097 JB Amsterdam,
les Pays-Bas

Fabricant

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
ITALIE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.>

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Strimvelis est transporté directement vers l'établissement médical où la perfusion sera administrée. La poche de perfusion est placée à l'intérieur d'un emballage extérieur fermé. Les poches doivent être conservées dans l'emballage extérieur jusqu'à la perfusion.

Strimvelis est destiné uniquement à un usage autologue. Avant de réaliser la perfusion, il est indispensable que l'identité du patient soit vérifiée et qu'elle corresponde aux informations nominatives le concernant inscrites sur la (les) poche(s) pour perfusion et/ou sur l'emballage extérieur avant de procéder à la perfusion.

Agiter délicatement la poche de perfusion pour remettre en suspension tout agrégat cellulaire, administrer en utilisant un dispositif de transfusion muni d'un filtre pour éliminer tout reste d'agrégat cellulaire.

Après l'administration, une seringue remplie de 50 ml de sérum physiologique doit être utilisée pour purger la poche.

Ce médicament contient des cellules génétiquement modifiées. Les réglementations locales en matière de biosécurité doivent être suivies.

Strimvelis n'a pas subi de tests de dépistage des agents infectieux transmissibles. Les professionnels de santé manipulant Strimvelis doivent donc prendre des précautions appropriées pour éviter une transmission potentielle de maladies infectieuses.

Les surfaces de travail et les matériaux susceptibles d'avoir été en contact avec Strimvelis doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales en vigueur en matière de biosécurité.