

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Strimvelis 1-10 miljoen cellen/ml dispersie voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Een autologe, met CD34⁺ verrijkte celfractie die CD34⁺-cellen bevat die getransduceerd zijn met een retrovirale vector die codeert voor de menselijke adenosinedeaminase- (ADA-)-cDNA-sequentie uit humane hematopoëtische stam-/voorloper- (CD34⁺-)cellen.

2.2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Het eindproduct bestaat uit één of meer zakken van ethyleenvinylacetaat (EVA) die een autologe, met CD34⁺ verrijkte celfractie bevatten met CD34⁺-cellen die zijn getransduceerd met een retrovirale vector die voor de menselijke ADA-cDNA-sequentie codeert.

De kwantitatieve informatie over CD34⁺-cellen/kg en het totaal aantal cellen in het product wordt gegeven in de etikettering van elke partij. De concentratie is 1-10 miljoen CD34⁺-cellen/ml.

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 0,15 mmol natrium per ml (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor infusie.

Een troebele tot heldere, kleurloze tot roze dispersie van cellen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Strimvelis is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met ernstige gecombineerde immuundeficiëntie als gevolg van adenosinedeaminasedeficiëntie (ADA-SCID), voor wie geen geschikte verwante stamceldonor die humaan leukocytenantigeen- (HLA-)compatibel is, beschikbaar is (zie rubriek 4.2 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Strimvelis moet in een gespecialiseerd transplantatiecentrum worden toegediend door een arts met eerdere ervaring in de behandeling en controle van patiënten met ADA-SCID en in het gebruik van autologe CD34⁺-*ex-vivo*-gentherapieproducten. Strimvelis mag alleen toegediend worden na overleg met de patiënt en/of diens familie. Patiënten moeten worden opgenomen in een postbehandelingsregister en gedurende een lange periode worden gevolgd.

Er is een reserve van CD34⁺-stamcellen met ten minste 1 miljoen CD34⁺-cellen per kg vereist. Deze moet ten minste 3 weken voor de behandeling met Strimvelis bij de patiënt worden geoogst. De stamcelreserve wordt afgenomen voor gebruik als noodbehandeling, indien er een fout optreedt tijdens de productie van het middel, als er sprake is van transplantaatfalen of langdurige beenmergaplasie na behandeling met Strimvelis.

De patiënt moet in staat zijn voldoende CD34⁺-cellen af te staan om te komen tot het minimum van 4 miljoen gezuiverde CD34⁺-cellen/kg, die nodig zijn voor de productie van Strimvelis.

Strimvelis is uitsluitend bestemd voor autoloog gebruik (zie rubriek 4.4).

Voor infusie moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de essentiële unieke patiëntinformatie op de infuuszak(ken) en/of verpakking van Strimvelis (zie rubriek 4.4 en 6.6).

Vorbereitung op de behandeling

Het wordt aanbevolen gedurende 2 opeenvolgende dagen elke 6 uur 0,5 mg/kg busulfan intraveneus toe te dienen, beginnend drie dagen voor de toediening van Strimvelis. De totale dosis busulfan is 4 mg/kg, verdeeld over 8 doses van 0,5 mg/kg. De plasmaconcentraties van busulfan moeten worden gemeten na de eerste dosis van elke dag, via opeenvolgende bloedafname, gebruikmakend van een geschikte methode. Als de AUC van busulfan 4000 nanogram/ml*uur (974 micromol/l*min) overschrijdt, moet de dosis adequaat worden verlaagd op basis van de AUC.

Premedicatie

Het wordt aanbevolen 15-30 minuten voor de infusie met Strimvelis een intraveneus antihistaminicum toe te dienen.

Dosering

Het aanbevolen dosisbereik van Strimvelis ligt tussen 2 en 20 miljoen CD34⁺-cellen/kg.

Als het product minder dan 2 miljoen CD34⁺-cellen/kg bevat, moet de behandelend arts beslissen om al dan niet door te gaan met de toediening, op basis van een individuele beoordeling van de voordelen en risico's. Bij een patiënt die tijdens klinische onderzoeken werd behandeld met <2 miljoen CD34⁺-cellen/kg, faalde de behandeling.

Strimvelis mag slechts eenmaal worden toegediend.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Strimvelis is niet bestemd voor gebruik bij patiënten >65 jaar en is niet onderzocht bij deze leeftijdsgroep.

Verminderde nierfunctie

Strimvelis is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Naar verwachting is er geen dosisaanpassing nodig.

Verminderde leverfunctie

Strimvelis is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Naar verwachting is er geen dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Strimvelis bij kinderen in de leeftijd jonger dan zes maanden of ouder dan 6 jaar en 1 maand zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Strimvelis is bestemd voor intraveneuze infusie.

Voor de transfusie moet een toedieningsset met filter worden gebruikt. Alleen filters die bedoeld zijn voor gebruik met transfusiesets mogen worden gebruikt om de onbedoelde verwijdering van cellen uit het product te voorkomen.

De infusiesnelheid mag niet hoger zijn dan 5 ml/kg/uur. De toedieningstijd bedraagt ongeveer 20 minuten (zie rubriek 6.6). Na toediening moet de zak worden doorgespoeld met een spuit met 50 ml zoutoplossing.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan het hanteren of toedienen van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde cellen. Lokale richtlijnen voor biologische veiligheid die van toepassing zijn voor dergelijke producten moeten worden gevolgd (zie rubriek 6.6).

Strimvelis is niet getest op overdraagbare infectieverwekkers. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Strimvelis hanteren, moeten derhalve de juiste voorzorgsmaatregelen nemen om een mogelijke overdracht van infectieziekten te vermijden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Huidige of voorgeschiedenis van leukemie of myelodysplasie.

Positieve test op het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of aanwezigheid van een andere overdraagbare infectieverwekker die vermeld staat in de huidige EU-richtlijn over weefsels en cellen voordat er beenmerg wordt geoogst.

Geschiedenis van eerdere genterapie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Strimvelis is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag nooit worden toegediend aan een andere patiënt dan de oorspronkelijke CD34⁺-celdonor.

In sommige gevallen kan de patiënt geen Strimvelis krijgen vanwege productieproblemen. Na kennisgeving moet de behandelend arts mogelijk het behandelprogramma van de patiënt dienovereenkomstig wijzigen (d.w.z. in voorkomende gevallen staken van de voorbereiding met busulfan en/of toedienen van de back-upbehandeling met stamcellen).

Kwaliteitscontrolesresultaten uit stadium twee zijn pas beschikbaar nadat het product is geïnfundeerd. Als er klinisch relevante kwaliteitsproblemen, zoals resultaten die niet voldoen aan de specificaties, worden vastgesteld nadat Strimvelis is geïnfundeerd, wordt de behandelend arts op de hoogte gesteld. De arts moet de patiënt adequaat controleren en/of behandelen.

Strimvelis moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten ouder dan 6 jaar en 1 maand en jonger dan 6 maanden, aangezien er geen gegevens zijn uit klinische onderzoeken in die leeftijdsgroepen. Oudere patiënten zijn over het algemeen minder in staat om grote aantallen CD34⁺-cellen te doneren, wat kan inhouden dat oudere patiënten niet behandeld kunnen worden. Een geslaagde aanmaak van T-cellen na Strimvelis wordt waarschijnlijk ook beïnvloed door de resterende thymusfunctie die verzwakt kan raken bij oudere kinderen. Het gebruik van Strimvelis bij patiënten ouder dan die eerder zijn onderzocht, moet zorgvuldig overwogen worden en uitsluitend voorbehouden zijn aan gevallen waarin alle andere redelijke behandelopties uitgeput zijn.

Patiënten die eerder positief zijn getest op hepatitis C, kunnen met Strimvelis worden behandeld op voorwaarde dat met een nucleïnezuurtest, waarbij een gekwantificeerde limiet wordt gebruikt van ≤ 15 IE/ml, is aangetoond dat er geen actieve infecties aanwezig zijn. Negatieve testresultaten zijn vereist bij ten minste 3 opeenvolgende gelegenheden over een periode van ten minste 4 weken na het voltooien van de

behandeling van hepatitis C; hierbij wordt de finale test niet meer dan 3 dagen voorafgaand aan het oogsten van de cellen uitgevoerd.

Strimvelis moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een overgevoeligheid voor aminoglycosiden of serumalbumine van runderen.

Er zijn geen gevallen gemeld van leukemie of myelodysplasie na behandeling met Strimvelis. Er zijn echter vectorinserties gemeld in chromosomale gebieden die eerder werden geassocieerd met leukemie in vergelijkbare onderzoeken naar genterapie bij het syndroom van Wiskott-Aldrich, X-SCID en chronische granulomateuze ziekte. Retrovirale insertielocaties (*retroviral insertion sites*, RIS) zijn gevonden direct naast of binnen CCND2 en LMO2 en er bestaat een mogelijk risico op leukemische transformatie na behandeling met Strimvelis. Het wordt aanbevolen patiënten minimaal eenmaal per jaar voor controle te laten terugkomen gedurende de eerste elf jaren en vervolgens in jaar 13 en jaar 15 na de behandeling met Strimvelis, waarbij een compleet bloedbeeld wordt uitgevoerd met differentiële telling, biochemie en thyroïdstimulerend hormoon.

De langetermijneffecten en het aanhouden van de respons op Strimvelis bij ADA-SCID zijn onbekend (zie rubriek 5.1).

Patiënten moeten nauwkeurig worden gemonitord op het optreden van ernstige en opportunistische infecties, immuunreconstitutieparameters en de noodzaak voor vervangende intraveneuze immunoglobuline (IVIG). In geval van een gebrek aan respons wordt aanbevolen andere ADA-SCID-behandelingen te introduceren, onder de supervisie van een arts.

Er zijn gevallen waarin behandeling met Strimvelis niet succesvol is geweest. Een aantal patiënten moest langdurige enzymsubstitutie therapie hervatten en/of een stamceltransplantatie ondergaan (zie rubriek 5.1).

Niet-immunologische symptomen van ADA-SCID reageren mogelijk niet op Strimvelis.

Er zijn geen immunogeniciteitstesten uitgevoerd met Strimvelis.

Patiënten kunnen auto-immuniteit ontwikkelen. 67% (12 van de 18) van de patiënten die met Strimvelis werden behandeld hadden ofwel autoantistoffen of andere symptomen (bijv. auto-immunotrombocytopenie, auto-immuunplastische anemie, auto-immuunhepatitis en het syndroom van Guillain-Barré) (zie rubriek 4.8).

Patiënten die behandeld worden met Strimvelis mogen nooit meer bloed, organen, weefsels of cellen voor transplantatie doneren. Deze informatie staat in de patiëntenwaarschuwingskaart.

De aantallen T-lymfocyten (CD3+) en NK- (CD56+-) cellen verbeterden na behandeling met Strimvelis. De mediane waarden 3 jaar na de genterapie lagen onder het normale bereik. Voortdurende follow-up wordt aanbevolen. Gevallen van huidpapilloom, abnormale serum-eiwitelektroforese en één geval van lipofibroom, van pulmonaal gezwel en van verminderde T-cel-V- β repertoire zijn gemeld.

Er is geen causaal verband met het product vastgesteld.

Er zijn bijwerkingen die gepaard gaan met het gebruik van centraal veneuze katheters (CVK's) gemeld (bijv. ernstige CVK-infecties en trombose in het hulpmiddel). Patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden op mogelijke kathetergerelateerde bijwerkingen.

Natriuminhoud

Dit geneesmiddel bevat 0,15 mmol natrium per ml. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumbepert diet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Het wordt niet verwacht dat Strimvelis een interactie heeft met de familie van de hepatische cytochroom-P450-enzymen of geneesmiddeltransporteiwitten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Aangezien Strimvelis wordt toegediend na voorbereiding met busulfan, moeten patiënten die zwanger kunnen worden een betrouwbaar barrièremiddel als anticonceptiemethode gebruiken tijdens de toediening van Strimvelis en gedurende ten minste 6 maanden daarna.

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over zwangerschappen beschikbaar.

Er zijn geen onderzoeken naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd.

Strimvelis mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Strimvelis in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het effect op met moedermelk gevoede zuigelingen na de toediening van Strimvelis aan hun moeders is niet onderzocht.

Strimvelis mag niet worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van Strimvelis op de menselijke vruchtbaarheid. Effecten op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet beoordeeld in dieronderzoek.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Strimvelis heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Strimvelis werd beoordeeld bij 18 personen, met een mediane follow-upduur van 7 jaar. Gezien de kleine patiëntenpopulatie en de grootte van de cohorten, bieden de bijwerkingen in de tabel geen volledig overzicht van de aard en frequentie van deze bijwerkingen. Ernstige bijwerkingen zijn onder meer auto-immuniteit (bijv. auto-immuunhemolytische anemie, auto-immuunaplastische anemie, auto-immuunhepatitis, auto-immunotrombocytopenie en het syndroom van Guillain-Barré). De meest gemelde bijwerking was pyrexie.

Samenvattende tabel van bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en per frequentie. De gebruikte frequentie categorieën zijn:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100, < 1/10$

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven op volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie ^a Neutropenie ^a	Auto-immuunhemolytische anemie, auto-immuunaplastische anemie, auto-immunotrombocytopenie
Endocriene aandoeningen	Hypothyreoïdie	Auto-immuunthyreoïditis
Zenuwstelselaandoeningen		Syndroom van Guillain-Barré
Bloedvataandoeningen	Hypertensie ^a	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Astma, allergische rinitis	
Lever- en galaandoeningen		Auto-immuunhepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Atopische dermatitis, eczeem	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	
Onderzoeken	Verhoogd leverenzym ^a , positief voor antinucleaire antistoffen (ANA)	Positief voor antineutrofielencytoplasma-antistoffen (ANCA), positief voor antistoffen tegen glad spierweefsel

^aBijwerkingen waarvan gedacht wordt dat ze mogelijk verband houden met de voorbereiding met busulfan

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immuunrestitutie

Van alle gevonden bijwerkingen in de tabel (behalve die mogelijk verband houden met busulfan) wordt gedacht dat ze verband houden met immuunrestitutie, vanwege de aard ervan en het moment van optreden. Deze auto-immuunbijwerkingen werden gemeld voor proefpersonen na gentherapie. Het merendeel werd gemeld tijdens de follow-upperiode van 3 maanden tot 3 jaar en verdween, met uitzondering van hypothyreoïdie en positieve ANA-testen. Daarnaast werden de bijwerkingen in de tabel die met een allergie te maken hadden vooral gemeld tijdens de follow-upperiode van 3 maanden tot 3 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit klinische onderzoeken met betrekking tot een overdosering met Strimvelis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunostimulantia, overige immunostimulantia, ATC-code: **nog niet toegewezen**

Werkingsmechanisme

Na infusie implanteren CD34⁺-cellen zich in het beenmerg waar ze het hematopoëtische systeem opnieuw bevolken met een deel van de cellen die farmacologische actieve niveaus van het ADA-enzym uitdrukken.

Na een geslaagde implantatie bij de patiënt wordt verwacht dat de effecten van het product levenslang aanhouden.

Farmacodynamische effecten

De mediane percentages genetisch gemodificeerde cellen in het perifere bloed na één jaar en 3 jaar na de behandeling waren respectievelijk 28% (bereik 6%-92%) en 30% (bereik 8%-101%) voor CD19⁺ en 73% (bereik 20%-100%) en 67% (bereik 39%-82%) voor CD3⁺-cellen.

De aanwezigheid van het transgen leidt tot een verhoogde ADA-expressie. Eén jaar na de behandeling was de mediane ADA-activiteit (adenosinedeaminase in mononucleaire cellen) in perifere bloedlymfocyten 181,2 (bereik 42,1-1.678,2) nmol/uur/mg eiwit, in vergelijking met een mediaan (bereik) op baseline van 80,6 (30,5-92,3) nmol/uur/mg eiwit. ADA-activiteit bleef verhoogd gedurende de gehele follow-upperiode van 3 jaar.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In totaal werden 18 patiënten met ADA-SCID behandeld met Strimvelis als onderdeel van een open-label hoofdonderzoek (AD1115611; N=12), twee vroege open-label pilotonderzoeken (AD1117054/AD1117056; N=3) en een 'compassionate use'-programma (AD1117064; N=3). Onderzoeken beoordeelden het gebruik van Strimvelis in een bereik van 0,9 miljoen-18,2 miljoen CD34⁺-cellen/kg. Alle patiënten werden op de genterapie voorbereid met busulfan, waarbij de meesten intraveneus een totale dosis van 4 mg/kg kregen gedurende 2 opeenvolgende dagen voorafgaand aan de infusie met CD34⁺. Vier proefpersonen hadden eerder een niet-geslaagde stamceltransplantatie ondergaan van een haplo-identieke donor en 15 van de 18 proefpersonen hadden eerder een enzymsubstitutie therapie ondergaan met door polyethyleenglycol gemodificeerde adenosinedeaminase (PEG-ADA) van runderen. Bij patiënten die eerder PEG-ADA kregen, werd deze behandeling 10 tot 22 dagen voorafgaand aan de behandeling met Strimvelis gestaakt. De mediane leeftijd over het gehele programma was 1,7 jaar (bereik 0,5 tot 6,1) en 61% was van het mannelijke geslacht. 83% was blank (56% van Kaukasische/Europese afkomst en 28% van Arabische/Noord-Afrikaanse afkomst), 11% was Afro-Amerikaans/Afrikaans en 6% Aziatisch.

Patiënten die werden behandeld in het hoofdonderzoek

De werkzaamheid van Strimvelis werd beoordeeld in een prospectief, open-labelonderzoek van 3 jaar bij kinderen die geen broer of zus hadden die een HLA-geschikte stamcel donor was en die niet afdoende reageerden op PEG-ADA, dit niet verdroegen of er geen toegang toe hadden.

De resultaten na 3 jaar voor patiënten die werden behandeld in het hoofdonderzoek staan vermeld in tabel 1. De behandeling met Strimvelis leidde tot een overlevingspercentage van 100% 3 jaar na behandeling, een afname van de frequentie van ernstige infecties en een toename van de T-lymfocyten (CD3⁺). Daarnaast hadden alle proefpersonen na baseline veneuze deoxyadenosine-nucleotide-waarden in rode bloedcellen (RBC dAXP-waarden) onder pathologische niveaus (>100 nmol/ml).

Tabel 1 Resultaten na 3 jaar voor de ITT-populatie in het hoofdonderzoek*

Eindpunt	Baseline/voor de behandeling^a	Jaar 3/3 jaar na de behandeling^b
Overleving n %	Niet van toepassing	12 100%
Ernstige infecties n Frequentie ernstige infecties per persoon-jaar aan observatie (95% betrouwbaarheidsinterval)	12 1,10 (0,74-1,58)	12 0,429 ^c (0,24-0,72)
T-lymfocyten (x10 ⁶ /l) n mediaan (bereik)	11 88,0 (19-2.718)	11 828,0 (309-2.458)
% proefpersonen met veneuze RBC dAXP <100 nmol/ml na Strimvelis ^d n %	Niet van toepassing ^e	11 100%

* Inclusief gegevens van één patiënt verzameld na de ingreep met PEG-ADA (≥ 3 maanden behandeling) of hematopoëtische stamceltransplantatie

^a Op basis van de volledige periode voorafgaand aan de behandeling voor ernstige infecties (retrospectief verzameld) en de gegevens die tijdens het baselinebezoek voor T-lymfocyten werden verzameld. Patiënt 10 had geen baselinewaarde voor T-lymfocyten.

^b Op basis van de periode van 3 jaar na de behandeling voor overleving en ernstige infecties en de gegevens die tijdens het bezoek na 3 jaar voor T-lymfocyten en dAXP werden verzameld. Patiënt 8 trok zich terug uit het onderzoek vóór het bezoek na 3 jaar, en had daarom geen gegevens voor T-lymfocyten en dAXP.

^c Ernstige infecties zijn infecties waarvoor ziekenhuisopname nodig is of waardoor de ziekenhuisopname wordt verlengd. De periode van ziekenhuisopname van 3 maanden direct na de genterapie werd niet meegenomen in de berekening

^d dAXP=dAMP+dADP+dATP. dAXP-resultaten zijn gebaseerd op een respondentenanalyse van het percentage patiënten dat genterapie had gekregen en dat voldeed aan de definitie van adequate metabolische detoxificatie. Een baseline-waarde is daarom niet van toepassing.

^e Op baseline hadden 9 van de 11 (82%) patiënten dAXP <100 nmol/ml. Al deze patiënten hadden eerder PEG-ADA gebruikt.

T-celfunctie: bij de patiënten die in het hoofdonderzoek werden behandeld werd T-celproliferatie aangetoond in reactie op stimulatie met anti-CD3-antilichamen (mediaan 62.629 cpm, bereik 4.531 tot 252.173) en fytohemagglutinine (mediaan 140.642 cpm, bereik 11.119 tot 505.607) 1 jaar na de genterapie en deze reacties hielden aan tot en met jaar 3. Bevindingen dat TREC (*T-cel receptor excision circles*) in de perifere bloedlymfocyten verhoogd waren tot boven baseline (mediaan 141, bereik 56 tot 1.542 kopieën/100 ng DNA) na jaar 1 en aanhielden tot jaar 3 na behandeling en dat alle proefpersonen bewijs vertoonden van polyklonale V- β -ketens op één of meer tijdstippen na genterapie biedt verder ondersteunend bewijs van functionele T-celontwikkeling.

B-celfunctie: alle 12 proefpersonen die in het hoofdonderzoek werden behandeld, kregen bij screening een behandeling met IVIG en 7 personen (58%) waren gestopt met het gebruik van IVIG tijdens de follow-up van 0-3 jaar na genterapie.

Follow-up op de lange termijn

Een overlevingspercentage van 100% werd gezien voor alle 12 personen die in het hoofdonderzoek werden behandeld en ook voor de 18 proefpersonen in de geïntegreerde analyse, met een mediane follow-upduur van ongeveer 7 jaar. Overleving zonder ingrepen in deze populatie in het hoofdonderzoek (gedefinieerd als overleving waarvoor herintroductie op de lange termijn (≥ 3 maanden) van PEG-ADA of een stamceltransplantatie niet vereist is) was 92% (11/12 patiënten) (82% (14/17 patiënten) voor de geïntegreerde populatie).

Een proefpersoon, behandeld in een pilotonderzoek, had geen PEG-ADA re-introductiegegevens, en werd daarom geëxcludeerd van de 'interventie-vrije overleving' van de geïntegreerde populatie.

Langdurige PEG-ADA (meer dan 3 maanden van continu gebruik) werd door 3 proefpersonen gebruikt; 2 van deze proefpersonen ontvingen daarna een stamceltransplantatie van een broer of zus en 1 proefpersoon bleef chronische PEG-ADA-behandeling ontvangen.

Een andere proefpersoon had een kortdurende PEG-ADA-behandeling nodig, vanwege een auto-immune bijwerking (zie rubriek 4.4).

Bij de patiënten die in het hoofdonderzoek werden behandeld, nam het percentage ernstige infecties af gedurende de gehele follow-upperiode (tabel 2).

Tabel 2: Verhouding van ernstige infecties per persoon-jaar na blootstelling (hoofdpopulatie)*

Periode (in jaar)	Voor de behandeling	Na behandeling								
	Niet van toepassing	0,33-1	>1-2	>2-3	>3-4	>4-5	>5-6	>6-7	>7-8	Totaal
Aantal personen	12	12	11	11	11	11	9	7	3	12
Aantal ernstige infecties	29	6	3	0	2	0	1	0	0	12
Verhouding van ernstige infecties per persoon-jaar	1,10	0,63	0,27	0,00	0,18	0,00	0,12	0,00	0,00	0,17

* hierbij zijn uitgezonderd: gegevens van een patiënt, verzameld van de tijd van interventie met PEG-ADA (≥ 3 maanden behandeling) of hematopoëtische stamceltransplantatie

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Strimvelis is een autologe cellulaire therapie. De aard van Strimvelis is zodanig dat conventioneel onderzoek op het gebied van farmacokinetiek, absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie niet van toepassing is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd op het gebied van reproductie en ontwikkeling.

Er werd een 4-maanden durend onderzoek naar biologische distributie uitgevoerd bij muizen. CD34⁺-cellen uit het navelstrengbloed van gezonde mensen en getransduceerd met de vector die wordt gebruikt voor de productie van Strimvelis werden intraveneus toegediend aan met busulfan voorbereide muizen. Het merendeel van de muizen vertoonde aan het eind van het onderzoek een reconstitutie van het hematopoëtische systeem. Er werden ook lage niveaus van menselijke cellen en vectorsequenties aangetroffen in niet-hematopoëtische organen in overeenstemming met de aanwezigheid van bloedbevattende getransduceerde menselijke cellen. Er waren geen bijwerkingen met betrekking tot overleving, hematologische parameters of histopathologie van belangrijke organen, behalve een verlies van lichaamsgewicht en atrofie in de testes en eierstokken. Dit was in overeenstemming met de toediening van busulfan.

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd, omdat er geen geschikt diermodel voorhanden was om het tumorverwekkend potentieel van Strimvelis te beoordelen vanwege het onvermogen om overgedragen cellen op lange termijn te implanteren bij muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

6 uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 15-30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Infuuszak van 50 ml van ethyleenvinylacetaat (EVA) met een 'luer spike'-aansluiting afgesloten met een 'luer lock'-dopje in een herbruikbare buitenverpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Strimvelis wordt rechtsreeks vervoerd naar de medische instelling waar de infusie wordt toegediend. De infuuszak(ken) wordt/worden in een afgesloten buitenverpakking geplaatst. De zakken moeten tot gebruik in de buitenverpakking worden bewaard.

Strimvelis is uitsluitend bestemd voor autoloog gebruik. De identiteit van de patiënt moet overeenkomen met de essentiële unieke patiëntinformatie op de primaire en/of buitenverpakking voorafgaand aan de infusie.

Beweeg de infuuszak voorzichtig om eventuele cellulaire aggregaten opnieuw te dispergeren en dien transfusie toe met een toedieningsset met filter om eventuele achterblijvende cellulaire aggregaten te verwijderen.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde cellen. Lokale richtlijnen voor biologische veiligheid dienen te worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

Strimvelis is niet getest op overdraagbare infectieverwekkers. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Strimvelis hanteren, moeten derhalve de juiste voorzorgsmaatregelen nemen om een mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.

Werkbladen en materialen die mogelijk in contact zijn gekomen met Strimvelis moeten ontsmet worden met een geschikt desinfecterend middel.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften op het gebied van biologische veiligheid.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV

Prins Bernhardplein 200,
1097 JB Amsterdam,
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1097/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 mei 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milaan
Italië

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milaan
Italië

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat Strimvelis in een lidstaat op de markt wordt gebracht, moet de vergunninghouder met de nationale overheid overeenstemming hebben bereikt over de inhoud en opmaak van het voorlichtingsmateriaal voor ouders/verzorgers en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, details van het beperkte medisch voorschrift en gecontroleerde toegang/toestemmingsformulier voor het product', inclusief communicatiemedia, distributiemodaliteiten en enig ander aspect van het programma.

Strimvelis zal worden toegediend in een specialistisch transplantatiecentrum en door artsen met eerdere ervaring in de behandeling en bewaking van patiënten met ADA-SCID en het gebruik van autologe CD34⁺-*ex-vivo*-gentherapieproducten.

Een volledig ingevuld 'toestemmingsformulier voor het product' is nodig voordat de behandeling ingezet kan worden.

De educatieve materialen moeten zich richten op de volgende bezwaren m.b.t. de veiligheid/hoofdelementen: auto-immuniteit, niet-succesvolle respons op gentherapie en maligniteit door insertie-oncogenese (bijv. leukemie, myelodysplasie).

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
<p>Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS):</p> <p>Om de langetermijngegevens van de veiligheid en werkzaamheid van de Strimvelis gentherapie te onderzoeken zal de vergunninghouder een onderzoek uitvoeren en de resultaten indienen van een prospectief, follow-up (FU) langetermijnonderzoek zonder interventie waarbij de gegevens worden gebruikt uit een register van patiënten met ernstige gecombineerde immuundeficiëntie als gevolg van adenosinedeaminasedeficiëntie (ADA-SCID) die behandeld zijn met Strimvelis.</p> <p>De vergunninghouder zal het risico op immunogeniteit, insertiemutagenese, oncogenese en hepatotoxiciteit opvolgen.</p> <p>De vergunninghouder zal het optreden van angio-oedeem, anafylactische reacties, systemische allergische reacties en ernstige bijwerkingen van de huid tijdens de FU-periode opvolgen, met name bij patiënten die een niet-succesvolle respons hadden en ERT of SCT kregen.</p> <p>De vergunninghouder zal ook de interventievrije overleving evalueren.</p>	<p>De vergunninghouder zal regelmatige voortgangsrapporten inplannen om de voortgang van het register in de PSUR op te nemen. Ook zal de vergunninghouder elke 2 jaar interim onderzoeksrapporten aanleveren, totdat het register wordt beëindigd.</p> <p>Elke 2 jaar zullen interim registratierapporten worden ingediend.</p> <p>Het definitieve klinische onderzoeksrapport moet worden ingediend nadat de 50^e patiënt zijn 15-jarige follow-upafpraak heeft gehad; Q4 2037.</p>

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Strimvelis 1-10 miljoen cellen/ml dispersie voor infusie.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een autologe, met CD34⁺ verrijkte celfractie die CD34⁺-cellen bevat die zijn getransduceerd met een retrovirale vector die codeert voor de menselijke ADA-cDNA-sequentie met een concentratie van 1-10 miljoen CD34⁺-cellen/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook natriumchloride.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie.

Aantal infuuszakken:

Totaal aantal cellen: x 10⁶

CD34⁺-cellen/kg: x 10⁶

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp.: {DD MMM JJ} {uu:mm}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren bij 15-30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde cellen.
Ongebruikte geneesmiddelen moeten worden vernietigd overeenkomstig lokale richtlijnen voor biologische veiligheid.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1097/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Lot:
ID patiënt:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INFUUSZAK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Strimvelis 1-10 miljoen cellen/ml dispersie voor infusie.

Voor intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp.: {DD MMM JJ} {uu:mm}

4. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Lot:

ID patiënt:

Zaknr.:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Totaal aantal cellen: x 10⁶

CD34⁺-cellen/kg: x 10⁶

6. OVERIGE

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt of verzorger

Strimvelis 1-10 miljoen cellen/ml dispersie voor infusie

Autologe, met CD34⁺ verrijkte celfractie die CD34⁺-cellen bevat die zijn getransduceerd met een retrovirale vector die codeert voor de menselijke ADA-cDNA-sequentie

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u (of uw kind) dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u (of uw kind) last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u (of uw kind) een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- U krijgt van uw arts een patiëntenwaarschuwingskaart. Lees deze kaart goed door en volg de instructies die erop staan.
- Laat de patiëntenwaarschuwingskaart altijd aan uw arts of verpleegkundige zien wanneer u hen of een ziekenhuis bezoekt.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Strimvelis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u (of uw kind) dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Strimvelis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Strimvelis is een type geneesmiddel dat **gentherapie** wordt genoemd.

Strimvelis wordt gebruikt voor de behandeling van een ernstige aandoening, **ADA-SCID** (*Adenosine Deaminase-Severe Combined Immune Deficiency* [ernstige gecombineerde immuundeficiëntie als gevolg van adenosinedeaminasedeficiëntie]). Bij deze aandoening beschermt het immuunsysteem het lichaam niet goed tegen infecties. Mensen met ADA-SCID kunnen niet genoeg van een enzym dat *adenosinedeaminase* (*ADA*) heet aanmaken, omdat het gen dat het produceert, defect is.

Strimvelis wordt gebruikt voor de behandeling van ADA-SCID als de stamcellen van een familielid niet voldoende overeenkomen om deze uit hun beenmerg te kunnen doneren voor een transplantatie.

Strimvelis wordt speciaal voor elke patiënt gemaakt, waarbij de eigen beenmergcellen van de patiënt worden gebruikt. Het werkt door het plaatsen van een nieuw gen in de stamcellen in het beenmerg, zodat ADA kan worden aangemaakt.

Strimvelis wordt met een druppelinfuus (*infusie*) in een ader (*intraveneus*) gegeven. Voor meer informatie over wat er voor en tijdens de behandeling gebeurt, zie rubriek 3, *Hoe wordt dit middel gegeven?*

2. Wanneer mag u (of uw kind) dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Voor een aantal mensen is Strimvelis niet geschikt.

U (of uw kind) mag geen Strimvelis krijgen als u of uw kind:

- **allergisch** is voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. *Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6*
- een type **kanker heeft** met de naam *leukemie* of *myelodysplasie* of dat heeft gehad
- positief getest is op **hiv of een andere infectie** (uw arts geeft u hier advies over)
- eerder al behandeld is met **gentherapie**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u (of uw kind) dit middel krijgt.

Strimvelis wordt speciaal gemaakt van de eigen cellen van de patiënt. Het mag nooit aan iemand anders worden gegeven.

Inbrengen van een nieuw gen in het DNA kan leukemie veroorzaken. In klinische onderzoeken naar gentherapie voor andere ziekten (niet ADA-SCID) ontwikkelde een aantal patiënten leukemie of andere vormen van kanker in het bloed. Dit is niet waargenomen bij patiënten die met Strimvelis werden behandeld; uw arts heeft echter wel het advies gekregen om bij de follow-up op lange termijn u (of uw kind) te controleren op eventuele tekenen van leukemie.

Nadat u bent (of uw kind is) behandeld met Strimvelis, is het voor u of uw kind niet meer mogelijk ooit nog in de toekomst bloed, organen of weefsels te doneren. Dit komt doordat Strimvelis een product voor gentherapie is.

Wanneer de behandeling met Strimvelis niet kan worden afgerond

In sommige gevallen is het misschien niet mogelijk om de geplande behandeling met Strimvelis te starten. Er zijn verschillende redenen waarom dit zou kunnen gebeuren, bijvoorbeeld:

- als er een probleem was op het moment dat de cellen werden afgenomen voor het maken van het geneesmiddel
- als er niet voldoende van het juiste type cellen waren om het geneesmiddel te maken
- als het geneesmiddel besmet is geraakt toen het werd gemaakt
- als er een vertraging was bij het vervoer van het geneesmiddel naar de instelling waar de behandeling wordt uitgevoerd

In dergelijke gevallen geeft de arts u (of uw kind) vervangende stamcellen, waarbij het reservemonster wordt gebruikt dat is afgenomen en bewaard voor de behandeling werd gestart (*zie ook rubriek 3, Hoe wordt dit middel gegeven?*).

Mogelijk heeft u een andere behandeling nodig

Strimvelis ondergaat een serie testen voor het wordt gebruikt. Omdat het snel wordt gegeven nadat het gemaakt is, zijn de eindresultaten van sommige van deze testen nog niet bekend voor het geneesmiddel wordt gegeven. Als uit de testen blijkt dat er iets is dat mogelijk schadelijk is voor u (of uw kind), behandelt de arts u zoals nodig.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt. U mag geen Strimvelis krijgen als u zwanger bent. Als u zwanger zou kunnen worden, moet u een barrièremiddel (zoals een condoom) als anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 6 maanden daarna.

U mag geen Strimvelis krijgen als u borstvoeding geeft. Het is niet bekend of de ingrediënten van Strimvelis in moedermelk terecht kunnen komen.

Strimvelis bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 3,5 mg natrium per milliliter. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumbepert dieet volgen.

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

Strimvelis wordt met een druppelinfuus (*infusie*) in een ader (*intraveneus*) gegeven. Het kan alleen worden gegeven in een gespecialiseerd ziekenhuis en door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met ADA-SCID en het gebruik van dit soort geneesmiddelen.

Strimvelis kan alleen worden gemaakt als de arts genoeg van het juiste soort cellen kan afnemen uit het eigen beenmerg van de patiënt.

Voordat Strimvelis wordt gemaakt voert de arts testen uit om zeker te weten dat u (of uw kind) bepaalde infecties niet heeft (zie rubriek 2).

Er worden twee monsters afgenomen

De arts neemt twee monsters beenmergstamcellen af voorafgaand aan de geplande behandeling:

- het **reservemonster**, ten minste 3 weken ervoor. Dit monster wordt bewaard om aan de patiënt te worden gegeven als vervangende stamcellen als Strimvelis niet kan worden gegeven of niet werkt (zie *Wanneer de behandeling met Strimvelis niet kan worden afgerond in rubriek 2*)
- het **behandelmonster**, 4 tot 5 dagen ervoor. Dit monster wordt gebruikt om Strimvelis te maken door een nieuw gen in de cellen te plaatsen

Voor en tijdens de behandeling met Strimvelis

Wanneer?	Wat wordt er gedaan?	Waarom?
Ten minste 3 weken voor de behandeling	Er worden stamcellen afgenomen voor een reservemonster	om bewaard te worden als reserve (zie hierboven)
Ongeveer 4 tot 5 dagen voor de behandeling	Er worden stamcellen afgenomen voor een behandelmonster	om Strimvelis te maken (zie hierboven)
3 dagen en 2 dagen voor de behandeling	Een geneesmiddel dat busulfan heet, wordt vier maal per dag gegeven gedurende twee dagen (in totaal 8 doses)	om het beenmerg klaar te maken voor Strimvelis
Ongeveer 15 tot 30 minuten voor de behandeling	Er wordt misschien een antihistaminicum gegeven	om de kans kleiner te maken dat u reageert op de infusie
Strimvelis wordt gegeven...	via een druppelinfuus in een ader. Dit duurt ongeveer 20 minuten	

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen met een * kunnen te maken hebben met busulfan.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **meer dan 1 op de 10 personen**:

- loopneus of verstopte neus (*allergische rinitis*)

- piepen, moeilijk ademen (*astma*)
- ontstoken jeukende huid (*atopische dermatitis, eczeem*)
- verhoogde temperatuur (*pyrexie*)
- verminderd actieve schildklier (*hypothyreoïdie*)
- hoge bloeddruk (*hypertensie*)*
- daling van het aantal rode of witte bloedcellen (*anemie, neutropenie*)*
- stijging van leverenzymen*
- resultaten bloedtest positief voor *antinucleair antilichaam*

Heeft u nog vragen over symptomen of bijwerkingen of maakt u zich zorgen over eventuele symptomen?

→**Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.**

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10 personen**. Deze worden allemaal veroorzaakt doordat het immuunsysteem overactief wordt en lichaamseigen weefsels aanvalt.

- rode of paarse stippen op de huid, bloedingen onder de huid (*immune trombocytopenische purpura*)
- ontstoken schildklier (*auto-immuunthyreoïditis*)
- zwakte en pijn in de voeten en handen (*syndroom van Guillain-Barré*)
- ontstoken lever (*auto-immuunhepatitis*)
- verminderd aantal bloedcellen (*auto-immuunhemolytische anemie, auto-immuunaplastische anemie*)
- resultaten bloedtest positief voor *antineutrofielencytoplasma-antistof (ANCA) en antistoffen tegen glad spierweefsel*

Heeft u nog vragen over symptomen of bijwerkingen of maakt u zich zorgen om eventuele symptomen?

→**Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.**

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP). Die is te vinden op het etiket van de buitenverpakking en infuuszak.

Bewaren bij 15-30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Aangezien dit geneesmiddel wordt gegeven door een bevoegde arts, is hij of zij verantwoordelijk voor de juiste vernietiging ervan. Het geneesmiddel wordt dan op een verantwoorde manier vernietigd en komt niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is de autologe (de patiënt zijn eigen), met CD34⁺ verrijkte celfractie die CD34⁺-cellen bevat die worden overgedragen met een retrovirale vector die voor de menselijke ADA-cDNA-sequentie codeert. De concentratie is 1-10 miljoen CD34⁺-cellen/ml.
- De andere stof in dit middel is natriumchloride (zie rubriek 2, *Strimvelis bevat natrium*).

Hoe ziet Strimvelis eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Strimvelis is een troebele tot heldere, kleurloze tot roze dispersie van cellen voor infusie die wordt geleverd in een of meer infuuszakken. De infuuszakken worden aangeleverd in een gesloten verpakking.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milaan
Italië

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Strimvelis wordt rechtstreeks vervoerd naar de medische instelling waar de infusie wordt toegediend. De infuuszak wordt in een afgesloten buitenverpakking geplaatst. De zakken moeten tot gebruik in de buitenverpakking worden bewaard.

Strimvelis is uitsluitend bestemd voor autoloog gebruik. De identiteit van de patiënt moet overeenkomen met de essentiële unieke patiëntinformatie op de infuuszak(ken) en/of buitenverpakking voorafgaand aan de infusie.

Beweeg de infuuszak voorzichtig om eventuele cellulaire aggregaten opnieuw te dispergeren en dien de transfusie toe met een toedieningsset met filter om eventuele achterblijvende cellulaire aggregaten te verwijderen.

Na toediening moet de zak worden doorgespoeld met een spuit van 50 ml zoutoplossing.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde cellen. Lokale richtlijnen voor biologische veiligheid moeten worden gevolgd.

Strimvelis is niet getest op overdraagbare infectieverwekkers. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Strimvelis hanteren, moeten derhalve de juiste voorzorgsmaatregelen nemen om een mogelijke overdracht van infectieziekten te vermijden.

Werkbladen en materialen die mogelijk in contact zijn gekomen met Strimvelis moeten ontsmet worden met een geschikt desinfecterend middel.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften op het gebied van biologische veiligheid.