

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 x 10⁶ 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 geneesmiddel is verpakt in een of meer infuuszakken. Elke patiëntspecifieke infuuszak Strimvelis bevat een autologe, met CD34⁺ verrijkte celfractie 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 x 10⁶ CD34⁺-cellen/ml.

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 0,15 mmol natrium per ml.

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. Het 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.

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

Er is een reserve van CD34⁺-stamcellen met ten minste 1 x 10⁶ 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.

De patiënt moet in staat zijn voldoende CD34⁺-cellen af te staan om te komen tot een minimum van 4 x 10⁶ gezuiverde CD34⁺-cellen/kg, die nodig zijn voor de productie van Strimvelis.

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 het geneesmiddel (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 x 10⁶ CD34⁺-cellen/kg.

Als het product minder dan 2 x 10⁶ 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 x 10⁶ CD34⁺-cellen/kg, faalde de behandeling.

Strimvelis mag slechts eenmaal worden toegediend.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

Dit geneesmiddel 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 7 maanden zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Strimvelis is uitsluitend bestemd voor intraveneuze infusie.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan het hanteren of toedienen van het geneesmiddel
Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Strimvelis hanteren, moeten de gepaste voorzorgsmaatregelen nemen (dragen van een handschoenen en veiligheidsbril) om een mogelijke overdracht van infectieziekten te vermijden.

Voor instructies over de bereiding, accidentele blootstelling en het verwijderen van Strimvelis, zie rubriek 6.6.

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 van 50 ml, gevuld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

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 gentherapie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

De vereisten voor het terugvinden van de herkomst van celgebaseerde geavanceerde therapeutische geneesmiddelen moeten worden toegepast. Om het terugvinden van de herkomst te garanderen, moeten het batchnummer en de naam van de behandelde patiënt gedurende 30 jaar worden bewaard.

Autoloog gebruik

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

Risico van insertionele oncogenese

Er is één geval van lymfatische T-celleukemie gemeld bij een kind met ADA-SCID 4,7 jaar na de behandeling met Strimvelis (zie rubriek 4.8).

Het wordt aanbevolen patiënten op de lange termijn te volgen en minimaal eenmaal per jaar voor controle te laten terugkomen gedurende de eerste elf jaren en vervolgens 13 jaar en 15 jaar na de behandeling met Strimvelis, waarbij een compleet bloedbeeld wordt uitgevoerd met differentiële telling, biochemie en thyroïdstimulerend hormoon.

Algemeen

De langetermijneffecten en het aanhouden van de respons op Strimvelis bij ADA-SCID zijn niet systematisch onderzocht voor een termijn van meer dan 8 jaar na de behandeling (zie rubriek 5.1).

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

Gevalen van huidpapilloom, abnormale serum-eiwitelektroforese en één geval van lipofibroom, van pulmonaal gezwel en van verminderde T-cel-V-bètarepertoire zijn gemeld.

Er is geen causaal verband met het product vastgesteld.

In sommige gevallen kan de patiënt geen behandeling 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).

Er moet rekening gehouden worden met de waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen van myeloablatieve voorbereidende geneesmiddelen.

Immuunrestitutie

Tijdens de klinische onderzoeken verbeterden de aantallen T-lymfocyten (CD3⁺) en NK- (CD56⁺-) cellen na behandeling. De mediane waarden 3 jaar na de gentherapie lagen onder het normale bereik. Voortdurende follow-up wordt aanbevolen.

Complicaties van de centraal veneuze katheter (CVK) waaronder infecties en tromboses

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

Overgevoeligheid en infusiegerelateerde reacties

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

Transplantaatfalen

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

Patiënten moeten nauwkeurig worden gemonitord op het optreden van ernstige en opportunistische infecties, immuunrestitutieparameters en de noodzaak van 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.

Overdracht van infectieus materiaal

Er bestaat een klein risico op overdracht van infectieus materiaal. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Strimvelis toedienen, moeten derhalve patiënten monitoren op tekenen en symptomen van infecties na behandeling en de gepaste behandeling geven, indien nodig.

Auto-immuniteit en immunogeniciteit

Patiënten met ADA-SCID kunnen auto-immuniteit ontwikkelen. In klinische onderzoeken had 67% (12 van de 18) van de behandelde patiënten ofwel autoantistoffen of andere manifestaties (bijv. auto-immunotrombocytopenie, auto-immuunaplastische anemie, auto-immuunhepatitis en het syndroom van Guillain-Barré) (zie rubriek 4.8). Regelmatige monitoring op klinische auto-immuniteit wordt aanbevolen. Er zijn geen immunogeniciteitstesten uitgevoerd met Strimvelis.

De behandeling van patiënten jonger dan 6 maanden en ouder dan 6 jaar en 7 maanden

De behandeling moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten jonger dan 6 maanden en ouder dan 6 jaar en 7 maanden, aangezien er geen klinische gegevens zijn voor deze leeftijdsgroepen. Oudere patiënten zijn over het algemeen minder in staat om grote aantallen CD34⁺-cellen te doneren, wat zou kunnen betekenen dat oudere patiënten niet behandeld kunnen worden. Een geslaagde aanmaak van T-cellen na de behandeling wordt waarschijnlijk ook beïnvloed door de resterende thymusfunctie die verzwakt kan raken bij oudere kinderen. Het gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten ouder dan die die eerder werden onderzocht, moet zorgvuldig overwogen worden en uitsluitend voorbehouden zijn aan gevallen waarin alle andere redelijke behandelopties uitgeput zijn.

Serologische testen

Alle patiënten moeten getest worden op hiv-1/2, HBV, HCV en mycoplasma voordat beenmerg wordt geoogst om zeker te zijn dat het cellulaire bronmateriaal wordt geaccepteerd voor het aanmaken van Strimvelis.

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 internationale eenheden/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 waarbij de laatste test niet meer dan 3 dagen voorafgaand aan het oogsten van de cellen werd uitgevoerd.

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie.

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

Na toediening van Strimvelis

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 het geneesmiddel is geïnfundeerd, wordt de behandelend arts op de hoogte gesteld. De arts moet de patiënt adequaat controleren en/of behandelen.

Natriuminhoud

Dit geneesmiddel bevat 42 tot 137 mg natrium per dosis, overeenkomend met 2 tot 7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

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.

Levende vaccins

De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins na behandeling met Strimvelis werd niet onderzocht. Vaccinatie met levende virusvaccins wordt niet aanbevolen tijdens de 6 weken voorafgaand aan niet-myeloablatieve voorbereiding en tot hematologisch en immunologisch herstel na behandeling met Strimvelis.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Aangezien Strimvelis niet bedoeld is voor gebruik bij volwassenen, zijn er geen gegevens bij mensen voorhanden over het gebruik tijdens de zwangerschap of borstvoeding en zijn er geen voortplantingsonderzoeken bij dieren beschikbaar.

Betreffende vruchtbaarheid, raadpleeg de SPC van het conditionerende geneesmiddel. Het dient opgemerkt te worden dat de behandelend arts de ouders/verzorgers van de patiënt dient te informeren over opties voor cryopreservatie van spermatogoniale stamcellen of ovarieel weefsel.

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 33 personen, d.w.z. 22 patiënten behandeld in het klinisch onderzoeksprogramma en 11 patiënten in de commerciële setting, met een mediane follow-upduur van 12 jaar voor patiënten in klinische onderzoeken en 1,5 jaar voor patiënten behandeld in de commerciële setting.

Gezien de kleine patiëntenpopulatie en de grootte van de cohorten, bieden de bijwerkingen in de tabel hieronder mogelijk geen volledig overzicht van de aard en frequentie van deze bijwerkingen. Ernstige bijwerkingen zijn onder meer T-cel-acute leukemie en 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 frequentiecategorieën zijn: zeer vaak ($\geq 1/10$) en vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$).

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
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd		T-cel-acute leukemie
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 antistoffen tegen glad spierweefsel	Positief voor antineutrofielencytoplasma-antistoffen (ANCA)

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lymfatische T-cel-leukemie wegens insertie-ontogenese

Van 33 patiënten met ADA-SCID behandeld met Strimvelis werd één geval van lymfatische T-cel-leukemie gemeld bij één kind (frequentie: 3%). Dit voorval deed zich voor 4,7 jaar na behandeling met Strimvelis. Analyse van de retrovirale insertielocaties (retroviral insertion sites, RIS) stelde een enkelvoudige dominante kloon vast ongeveer 40 kb opwaarts van het LMO2-gen, een bekend oncogen, met een abundantie van $\geq 98\%$.

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: L03AX

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, voor patiënten die waren opgenomen in het hoofdonderzoek, 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. Het mediane percentage van genetisch gemodificeerde cellen in het perifere bloed na 8 jaar voor de patiënten die waren opgenomen in het langlopende follow-uponderzoek was 97% (bereik 1%-101%) voor CD19⁺-cellen en 101% (bereik 1%-101%) 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 8 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 $0,9 \times 10^6$ - $18,2 \times 10^6$ CD34⁺-cellen/kg. Alle patiënten werden op de gentherapie 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 enzymsubstitutietherapie 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 stamceldonor 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 (0,68-1,46)	12 0,38 ^c (0,21-0,65)
T-lymfocyten (x10 ⁶ /l) n mediaan (bereik)	11 88,0 (19-2718)	11 828,0 (309-2458)
% 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 gentherapie werd niet meegenomen in de berekening

^d dAXP=dAMP+dADP+dATP. dAXP-resultaten zijn gebaseerd op een respondentenanalyse van het percentage patiënten dat gentherapie 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 gentherapie 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-bèta-ketens op één of meer tijdstippen na gentherapie 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 gentherapie.

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 12 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 en het langlopende follow-uponderzoek (LTFU-onderzoek) werden behandeld, nam het percentage ernstige infecties af gedurende de gehele follow-upperiode (tabel 2).

Tabel 2: cumulatieve frequentie van ernstige infecties per persoonsjaar blootstelling (ITT-populatie van het hoofdonderzoek en het LTFU-onderzoek gecombineerd)*

	Voor de behandeling	Na behandeling							
Tijds-periode	Niet van toepassing	3 mnd-1 jaar	tot 2 jaar	tot 3 jaar	tot 4 jaar	tot 5 jaar	tot 6 jaar	tot 7 jaar	tot 8 jaar
Aantal personen	17	17	17	17	16	15	15	15	15
Aantal ernstige infecties	40	11	18	18	20	20	21	21	21
Verhouding van ernstige infecties per persoon-jaar	1,08	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

* De gegevens van één patiënt uit vooronderzoek 1 die niet is gevolgd tot 13 jaar na de gentherapie, zijn niet opgenomen

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

24 uur.

Eenmaal uit de koeling, maximaal 90 minuten (15 °C-25 °C).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren (2 °C 8 °C) tot de patiënt gereed is voor de behandeling.

Niet opnieuw koelen (2 °C 8 °C) nadat het op kamertemperatuur (15 °C 25 °C) gebracht is.

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

Te nemen voorzorgsmaatregelen bij het hanteren of toedienen van het geneesmiddel

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Strimvelis hanteren moeten gepaste voorzorgsmaatregelen nemen (dragen van handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming) om mogelijke overdracht van besmettelijke ziektes te voorkomen.

Strimvelis wordt rechteerks 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.

Na zorgvuldige verwijdering uit de metalen cassette moet de infuuszak in de afgesloten buitenzak verwarmd worden tot kamertemperatuur (15 °C-25 °C) onder een laminaire stroomkap gedurende minstens 7 minuten. 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.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor het hanteren van materiaal van menselijke herkomst. Al het materiaal dat in contact is geweest met Strimvelis (vast en vloeibaar afval) dient gehanteerd en verwijderd te worden als mogelijk besmettelijk afval, in overeenstemming met de lokale voorschriften voor het hanteren van materiaal van menselijke herkomst.

Accidentele blootstelling

Accidentele blootstelling aan Strimvelis moet worden vermeden. De lokale voorschriften voor het hanteren van materiaal van menselijke herkomst moeten worden gevolgd in geval van accidentele blootstelling. Dit kan bijvoorbeeld het wassen van de gecontamineerde huid inhouden en het verwijderen van gecontamineerde kleding. Werkbladen en materialen die mogelijk in contact zijn gekomen met Strimvelis moeten ontsmet worden met een geschikt desinfecterend middel.

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

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italië

8. NUMMER 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
Datum van laatste verlenging: 30 april 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://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

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

AGC Biologics S.p.A.
3 Via Antonio Meucci
20091
Bresso
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 voor dit geneesmiddel 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.

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
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): 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. De vergunninghouder zal het risico op immunogeniteit, insertiemutagenese, oncogenese en hepatotoxiciteit opvolgen. 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. De vergunninghouder zal ook de interventievrije overleving evalueren.	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. Elke 2 jaar zullen interim registratierapporten worden ingediend. Het definitieve klinische onderzoeksrapport moet worden ingediend nadat de 50^e patiënt zijn 15-jarige follow-upafpraak heeft gehad; Q2 2046.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

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

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Strimvelis 1-10 x 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING, INDIEN NODIG

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

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

Houdbaarheid na verwijdering uit de koeling: 90 minuten bij kamertemperatuur (15 °C-25 °C).

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C-8 °C).

Bewaar de infuuszak in de metalen cassette tot het gereed is voor toediening. Eenmaal op kamertemperatuur (15 °C-25 °C) niet opnieuw koelen (2 °C-8 °C).

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

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde menselijke cellen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor het hanteren van materiaal van menselijke herkomst.

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

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italië

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1097/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Lot:
ID patiënt:
DIN:

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

Strimvelis 1-10 x 10⁶ 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:
Zaknr.:
ID patiënt:
DIN:

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 x 10⁶ 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 uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Strimvelis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag 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. Het wordt speciaal voor elke patiënt gemaakt.

Strimvelis wordt bij kinderen gebruikt voor de behandeling van een ernstige aandoening, **ADA-SCID** (*adenosine deaminase-severe combined immune deficiency* [ernstige gecombineerde immuundeficiëntie als gevolg van adenosinedeaminasedeficiëntie]). Het wordt gebruikt ingeval uw kind geen beenmergtransplantatie kan krijgen van een familiedonor omdat er onvoldoende match is.

ADA-SCID treedt op door een foutief gen in de bloedcellen van het immuunsysteem van uw kind. Daardoor maken de cellen niet genoeg van het enzym genaamd adenosinedeaminase (ADA) aan en werkt het immuunsysteem van uw kind niet voldoende om het lichaam te beschermen tegen infecties.

Om Strimvelis te maken, worden stamcellen uit het beenmerg van uw kind gewijzigd in het laboratorium om een gen in te voegen dat ADA aanmaakt. Wanneer deze gewijzigde stamcellen teruggegeven worden aan uw kind, kunnen ze delen en zo verschillende types bloedcellen produceren, inclusief de cellen die een rol spelen bij het immuunsysteem van uw kind.

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.

Uw kind mag geen Strimvelis krijgen als 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**

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Informatie over celgebaseerde geneesmiddelen zoals Strimvelis moet 30 jaar bewaard worden in het ziekenhuis. De bewaarde informatie over uw kind bevat de naam van uw kind en het partijnummer van de Strimvelis die uw kind kreeg.

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 bloedkanker veroorzaken. Er is een geval geweest van bloedkanker, leukemie genaamd, bij één patiënt een aantal jaar na behandeling met Strimvelis. Het is daarom belangrijk uw kind te volgen voor verschijnselen van leukemie.

Deze verschijnselen omvatten koorts, kortademigheid, bleekheid, nachtelijk zweten, vermoeidheid, gezwollen lymfeklieren, vaak krijgen van infecties, gemakkelijk bloedingen of blauwe plekken te krijgen of kleine rode of paarse vlekjes onder de huid. Als uw kind een van deze symptomen krijgt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Vóór de behandeling met Strimvelis zal uw kind andere geneesmiddelen krijgen (zie rubriek 3 en 4 voor meer informatie over deze geneesmiddelen, inclusief mogelijke bijwerkingen).

Als uw kind eerder positief getest heeft op hepatitis C, kan uw kind onder bepaalde voorwaarden toch behandeld worden. Uw arts zal dit indien nodig met u bespreken.

Centraal veneuze katheters zijn dunne, flexibele slangen die door een arts ingebracht worden in een grote ader om toegang te krijgen tot de bloedstroom van uw kind. De risico's van deze slangen zijn infecties en de vorming van bloedstolsels. De arts en verpleegkundigen zullen uw kind controleren op eventuele problemen met de centraal veneuze katheter.

De behandeling met Strimvelis is bij sommige patiënten niet succesvol geweest. Deze patiënten kregen andere behandelingsopties.

Er bestaat een klein risico op infecties door de behandeling. De artsen en verpleegkundigen van uw kind zullen hem/haar tijdens de infusie controleren op tekenen van infectie en indien nodig behandeling toedienen.

Sommige patiënten kunnen auto-immuniteit ontwikkelen, d.w.z. een immuunreactie uitlokken tegen hun eigen cellen of weefsels (zie rubriek 4). De arts van uw kind zal dit indien nodig met u bespreken.

Na de behandeling is het voor uw kind niet meer mogelijk in de toekomst ooit nog bloed, organen, weefsels of cellen 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 om verschillende redenen misschien niet mogelijk om de geplande behandeling met Strimvelis te starten, bijvoorbeeld:

- een probleem met het afnemen van de cellen uit het beenmerg van uw kind om het geneesmiddel te maken
- niet voldoende van het juiste type cellen in het afgenomen beenmerg van uw kind, om het geneesmiddel te maken
- het geneesmiddel voldoet niet aan alle kwaliteitstests
- een vertraging bij het vervoer van het geneesmiddel naar de instelling waar uw kind wordt behandeld.

Voordat uw kind Strimvelis krijgt, zal het chemotherapie krijgen om zijn/haar bestaand beenmerg te verwijderen. Als Strimvelis niet kan worden toegediend na de chemotherapie of als de gewijzigde stamcellen niet aanslaan in (opgenomen worden in) het lichaam van uw kind, zal de arts uw kind vervangende stamcellen geven, waarbij het afgenomen reservemonster wordt gebruikt en bewaard vóór de behandeling werd gestart (zie ook rubriek 3, *Hoe wordt dit middel gegeven?*).

Mogelijk heeft uw kind 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 uw kind, behandelt de arts uw kind zoals nodig.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt uw kind naast Strimvelis nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat de arts voordat dit geneesmiddel wordt gebruikt.

Uw kind mag geen levende vaccins krijgen gedurende 6 weken voordat hij/zij het voorbereidende geneesmiddel voor de behandeling met Strimvelis krijgt, en ook niet na de behandeling tijdens het herstel van het immuunsysteem van uw kind.

Strimvelis bevat natrium

Dit middel bevat 42 tot 137 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per dosis. Dit komt overeen met 2 tot 7% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

Strimvelis wordt met een druppelinfuus (*infusie*) in een ader (*intraveneus*) gegeven. Het moet 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.

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

Er worden twee monsters afgenomen

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

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

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 (<i>zie hierboven</i>)
Ongeveer 4 tot 5 dagen voor de behandeling	Er worden stamcellen afgenomen voor een behandelmonster	om Strimvelis te maken (<i>zie hierboven</i>)
3 dagen en 2 dagen voor de behandeling	Een geneesmiddel dat busulfan heet, wordt 4 maal per dag gegeven gedurende 2 dagen (in totaal 8 doses)	om het beenmerg voor te bereiden voor de behandeling met Strimvelis en om bestaande stamcellen te verwijderen
Ongeveer 15 tot 30 minuten voor de behandeling	Er wordt misschien een antihistaminicum gegeven	om de kans kleiner te maken dat uw kind 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 die verband houden met Strimvelis worden veroorzaakt doordat het immuunsysteem overactief wordt en de eigen lichaamssweefsels aanvalt. Sommige bijwerkingen kunnen ook verband houden met het geneesmiddel busulfan dat gebruikt wordt om het beenmerg van uw kind voor te bereiden op de behandeling; deze zijn gemerkt met een asterisk (*) in de lijst hieronder.

Zeer vaak voorkomend: 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* (wat wijst op stress in de lever)*
- resultaten bloedtest positief voor *antinucleair antilichaam en antistoffen tegen glad spierweefsel* (wat kan wijzen op mogelijke auto-immuniteit)

Vaak voorkomend: kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10 personen.**

- rode of paarse stippen op de huid, bloedingen onder de huid (*auto-immune trombocytopenie*)
- ontstoken schildklier (*auto-immuunthyreoïditis*)
- zwakte en pijn in de voeten en handen als gevolg van schade aan de zenuwen (*syndroom van Guillain-Barré*)
- ontstoken lever (*auto-immuunhepatitis*)
- verminderd aantal bloedcellen (*auto-immuunhemolytische anemie, auto-immuunaplastische anemie*)
- resultaten bloedtest positief voor *antineutrofielencytoplasma-antistof* (wat zou kunnen leiden tot auto-immuunontsteking en zwelling van de bloedvaten en mogelijk verhoogd niveau van infecties)
- een type bloedkanker, leukemie genaamd

Heeft u nog vragen over symptomen of bijwerkingen of maakt u zich zorgen om eventuele symptomen, neem dan contact op met de arts of verpleegkundige van uw kind.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt 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?

De volgende informatie is uitsluitend bedoeld voor artsen.

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.

Gekoeld bewaren (2 °C-8 °C) tot maximaal 24 uur.

Bewaar de infuuszak in de metalen cassette tot het gereed is voor toediening. Eenmaal verwijderd uit de koeling, bewaren op kamertemperatuur (15 °C-25 °C) tot maximaal 90 minuten en niet opnieuw koelen.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde menselijk cellen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor het hanteren van materiaal van menselijke herkomst. Aangezien dit geneesmiddel wordt gegeven door een bevoegde arts, is hij of zij verantwoordelijk voor de juiste afvoer van dit product. Deze maatregelen helpen het milieu te beschermen.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is een 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 x 10⁶ 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

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italië

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://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:

Te nemen voorzorgsmaatregelen bij het hanteren of toedienen van het geneesmiddel

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Strimvelis hanteren moeten gepaste voorzorgsmaatregelen nemen (dragen van handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming) om mogelijke overdracht van besmettelijke ziektes te voorkomen.

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 celaggregaten opnieuw te dispergeren en dien de transfusie toe met een toedieningsset met filter om eventuele achtergebleven celaggregaten te verwijderen.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor het hanteren van materiaal van menselijke herkomst. Al het materiaal dat in contact is geweest met Strimvelis (vast en vloeibaar afval) dient gehanteerd en vernietigd te worden als mogelijk besmettelijk afval, in overeenstemming met de lokale voorschriften voor het hanteren van menselijk materiaal.

Accidentele blootstelling

Accidentele blootstelling aan Strimvelis moet worden vermeden. In geval van accidentele blootstelling moeten de lokale voorschriften voor het hanteren van materiaal van menselijke herkomst worden gevolgd. Dit kan bijvoorbeeld het wassen van de gecontamineerde huid inhouden en het verwijderen van gecontamineerde kleding. Werkbladen en materialen die mogelijk in contact zijn gekomen met Strimvelis, moeten ontsmet worden met een geschikt desinfecterend middel.