

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Strimvelis 1 – 10 Millionen Zellen/ml Infusionsdispersion.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

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

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Das fertige Arzneimittel besteht aus einem oder mehreren Ethylvinylacetat (EVA)-Beuteln mit einer autologen, CD34⁺-angereicherten Zellfraktion, wobei die CD34⁺-Zellen mit retroviralem Vektor transduziert wurden, der für die humane ADA-cDNA-Sequenz codiert.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion.

Eine trübe bis klare, farblose bis rosa Zell-dispersion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Strimvelis muss in einem spezialisierten Transplantationszentrum durch einen Arzt verabreicht werden, der bereits Erfahrung in der Behandlung und in der Betreuung von Patienten mit ADA-SCID sowie der Anwendung von autologen CD34⁺-Ex-vivo-Genera-therapeutika aufweist. Strimvelis darf nur nach einem Beratungsgespräch mit dem

Patienten und/oder der Familie verabreicht werden. Von den Patienten wird erwartet, dass sie sich in ein Nachbehandlungsregister aufnehmen lassen und an einer Langzeit-Nachbeobachtung teilnehmen.

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

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

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

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

Konditionierende Vorbehandlung

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

Prämedikation

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Strimvelis liegt im Bereich zwischen 2 und 20 Millionen CD34⁺-Zellen/kg.

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

Strimvelis darf nur einmalig verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Strimvelis ist nicht zur Anwendung bei Patienten im Alter von > 65 Jahren vorgese-

hen und wurde in dieser Altersgruppe nicht untersucht.

Einschränkung der Nierenfunktion

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

Einschränkung der Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Strimvelis bei Kindern im Alter von unter 6 Monaten bzw. über 6 Jahre und 1 Monat wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Strimvelis ist zur intravenösen Infusion bestimmt.

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

Die Infusionsrate soll 5 ml/kg/h nicht überschreiten. Die Dauer der Anwendung beträgt etwa 20 Minuten (siehe Abschnitt 6.6). Nach der Verabreichung ist der Beutel mit einer 50 ml-Spritze mit Kochsalzlösung durchzuspülen.

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Bestehende oder frühere Anamnese von Leukämie oder Myelodysplasie.

Positiver Test auf das humane Immundefizienz-Virus (HIV) oder jegliches andere Agens, das in der aktuellen Zell- und Geweberichtlinie der EU gelistet ist.

Genherapie in der Vorgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

In einigen Fällen kann Strimvelis dem Patienten aufgrund von Problemen bei der

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

Ergebnisse der Qualitätskontrolle aus Stufe Zwei werden erst verfügbar sein, nachdem das Arzneimittel infundiert wurde. Falls klinisch relevante Qualitätsprobleme, wie z. B. Ergebnisse, die außerhalb der zulässigen Akzeptanzkriterien liegen, nach Infusion mit Strimvelis identifiziert werden, wird der behandelnde Arzt verständigt. Der Arzt soll den Patienten überwachen und/oder entsprechend behandeln.

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

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

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

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

Patienten sollten engmaschig hinsichtlich des Auftretens von schweren und opportunistischen Infektionen, Parametern der Immunrekonstitution und der Notwendigkeit einer intravenösen Immunglobulinsersatztherapie (IVIG) überwacht werden; im Fall eines fehlenden Ansprechens wird emp-

fohlen, unter Aufsicht eines Arztes andere ADA-SCID-Behandlungen einzuleiten.

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

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

Es wurden keine Immunogenitätstests mit Strimvelis durchgeführt.

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

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

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

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

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Da Strimvelis nach Konditionierung mit Busulfan verabreicht wird, müssen Patientinnen im gebärfähigen Alter während der Verabreichung von Strimvelis und nach der Behandlung mindestens 6 Monate lang

eine zuverlässige Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zu exponierten Schwangerschaften vor. Es wurden keine Untersuchungen zur Reproduktions- und zur Entwicklungstoxizität durchgeführt.

Strimvelis darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

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

Strimvelis darf stillenden Müttern nicht verabreicht werden.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Strimvelis wurde bei 18 Studienteilnehmern untersucht, die im Median 7 Jahre lang nachbeobachtet wurden.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Folgende Häufigkeitskategorien werden zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Innerhalb der Häufigkeitskategorien werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle auf Seite 3.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunrekonstitution

Aufgrund der Art und des Zeitpunkts ihres Auftretens wird angenommen, dass alle in der Tabelle identifizierten Nebenwirkungen

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

^a Nebenwirkungen, die möglicherweise durch die Busulfan-Konditionierung bedingt sind

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, andere Immunstimulanzien, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Nach der Infusion wandern die CD34⁺-Zellen in das Knochenmark ein, wo sie das hämatopoetische System mit einem Anteil

von Zellen wiederbesiedeln, die pharmakologisch wirksame Spiegel des ADA-Enzyms exprimieren.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Der mediane Prozentsatz gentechnisch veränderter Zellen im peripheren Blut 1 bzw. 3 Jahre nach der Behandlung betrug 28 % (Bereich 6–92 %) bzw. 30 % (Bereich 8–101 %) bei den CD19⁺- und 73 % (Bereich 20–100 %) bzw. 67 % (Bereich 39–82 %) bei den CD3⁺-Zellen.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Im Rahmen einer offenen pivotalen Studie (AD1115611; N = 12), zweier frühen offenen Pilotstudien (AD1117054/AD1117056; N = 3) sowie eines Härtefall-Programms (AD1117064; N = 3) wurden insgesamt 18 Patienten mit ADA-SCID mit Strimvelis behandelt. In den Studien wurde die Anwendung von Strimvelis im Bereich von 0,9–18,2 Millionen CD34⁺-Zellen/kg geprüft. Alle Patienten erhielten vor der Genterapie eine Busulfan-Konditionierung. Die meisten erhielten intravenös eine Gesamtdosis von 4 mg/kg über 2 aufeinanderfolgende Tage vor der Infusion der CD34⁺-Zellen. Vier Studienteilnehmer hatten bereits eine erfolglose Stammzell-Transplantation von einem haploidentischen Spender erhalten und 15 der 18 Studienteilnehmer hatten sich zuvor einer Enzyersatztherapie mit Polyethylenglycol-modifizierter boviner Adenosin-Desaminase (PEG-ADA) unterzo-

gen. Bei Patienten, die zuvor PEG-ADA erhalten hatten, wurde diese Behandlung 10 bis 22 Tage vor der Strimvelis-Therapie abgesetzt. Das mediane Alter der Patienten im Programm betrug 1,7 Jahre (Bereich 0,5 bis 6,1) und 61 % waren männlich. Dreiaundachtzig Prozent waren weiß (56 % kaukasischer/europäischer Herkunft, 28 % arabischer/nordafrikanischer Herkunft), 11 % waren Afroamerikaner/Afrikaner und 6 % waren Asiaten.

Patienten, die im Rahmen der pivotalen Studie behandelt wurden

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

Die Ergebnisse der Patienten nach 3 Jahren, die im Rahmen der pivotalen Studie behandelt wurden, sind in Tabelle 1 auf Seite 4 zusammengefasst. Die Behandlung mit Strimvelis führte 3 Jahre nach der Therapie zu einer Überlebensrate von 100 %, einer Abnahme der Rate schwerer Infektionen und einer Zunahme der T-Lymphozyten (CD3⁺). Darüber hinaus lagen bei allen Studienteilnehmern die Spiegel der Desoxyadenosin-Nukleotide in venösen Erythrozyten (RBC-dAXP) nach Behandlung unterhalb des pathologischen Bereichs (> 100 nmol/ml).

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

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

Langfristige Nachbeobachtung

Für alle 12 in der pivotalen Studie behandelten Studienteilnehmer und auch für die 18 Studienteilnehmer in der integrierten Analyse wurde, bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von etwa 7 Jahren, eine Überlebensrate von 100 % beobachtet. Das interventionsfreie Überleben in dieser pivotalen Population (definiert als das Überleben ohne die Notwendigkeit einer langfristigen [≥ 3-monatigen] erneuten Behand-

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

Endpunkt	Ausgangswert/ vor Behandlung ^a	Jahr 3/3 Jahre nach Behandlung ^b
Überleben n %	Nicht zutreffend	12 100 %
Schwere Infektionen n Rate schwerer Infektionen pro Personen- jahr der Beobachtung (95 %-Konfidenz- intervall)	12 1,10 (0,74 – 1,58)	12 0,429 ^c (0,24 – 0,72)
T-Lymphozyten ($\times 10^6/l$) n Median (Bereich)	11 88,0 (19 – 2.718)	11 828,0 (309 – 2.458)
% Studienteilnehmer mit venöser RBC- dAXP < 100 nmol/ml nach Strimvelis ^d n %	Nicht zutreffend ^e	11 100 %

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

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

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

^c Schwere Infektionen: Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten oder verlängerten. Der 3-monatige Krankenhausaufenthalt unmittelbar nach der Gentherapie wurde bei der Berechnung nicht berücksichtigt.

^d dAXP = dAMP + dADP + dATP. Die dAXP-Ergebnisse basieren auf einer Responder Analyse des prozentualen Anteils an Patienten nach einer Gentherapie, die die Definition von ad-äquater metabolischer Entgiftung erfüllten, daher ist ein Ausgangswert ungeeignet.

^e Zum Ausgangszeitpunkt hatten 9 von 11 (82 %) Patienten ein dAXP < 100 nmol/ml. Alle diese Patienten hatten vorher PEG-ADA erhalten.

lung mit PEG-ADA oder einer Stammzell-Transplantation) betrug 92 % (11/12 Studienteilnehmer) (82 % [14/17 Studienteilnehmer] für die Population der integrierten Analyse). Für einen Studienteilnehmer, der in einer Pilotstudie behandelt wurde, lagen keine Daten für eine erneute PEG-ADA-Behandlung vor. Dieser wurde daher für das interventionsfreie Überleben aus der Population der integrierten Analyse ausgeschlossen. PEG-ADA wurde bei drei Studienteilnehmern langfristig angewendet (mehr als 3 Monate fortlaufende Dauer); zwei dieser Studienteilnehmer erhielten in der Folge ein Geschwister-kompatibles Stammzell-Transplantat und ein Studienteilnehmer blieb bei der chronischen PEG-ADA-Behandlung. Ein anderer Studienteilnehmer benötigte vorübergehende PEG-ADA-Gabe aufgrund eines Autoimmun-Ereignisses (siehe Abschnitt 4.4).

Bei den in der pivotalen Studie behandelten Patienten nahm die Rate schwerer Infektionen während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums ab (s. Tabelle 2 unten).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Reproduktion und Entwicklung wurden nicht durchgeführt.

In Mäusen wurde eine 4-monatige Studie zur Bioverteilung durchgeführt. Aus gesundem humanem Nabelschnurblut gewonnene CD34⁺-Zellen wurden mit dem für die Herstellung von Strimvelis verwendeten Vektor transduziert und Busulfan-konditionierten Mäusen intravenös verabreicht. Bei der Mehrzahl der Mäuse zeigte sich zum Ende der Studie eine Rekonstitution des hämatopoetischen Systems. Eine geringe Anzahl humaner Zellen und Vektorsequenzen wurde auch in nicht-hämatopoetischen Organen

nachgewiesen, in Übereinstimmung mit dem Vorhandensein von Blut, das transduzierte humane Zellen enthielt. Nachteilige Auswirkungen auf das Überleben, hämatologische Parameter oder die Histopathologie wichtiger Organe wurden nicht beobachtet, abgesehen von einer Abnahme des Körpergewichts und einer Atrophie der Hoden und Ovarien, was im Einklang mit einer Busulfan-Anwendung steht.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

6 Stunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei 15 – 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Currabinny
Carrigaline
County Cork
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1097/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26. Mai 2016

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2016

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

Pae 20276

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt