



De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel STRIMVELIS<sup>®</sup>. Het verplichte plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van STRIMVELIS<sup>®</sup> te waarborgen (RMA versie 10/2016).



## **STRIMVELIS<sup>®</sup>**

*(autologe CD34<sup>+</sup>-cellen getransduceerd om ADA tot expressie te brengen)*

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring

### **LEIDRAAD VOOR DE ARTS**

**Belangrijke informatie over risicobeperking voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die follow-upcontroles uitvoeren op lange termijn van patiënten met ernstige gecombineerde immunodeficiëntie door adenosinedeaminasedeficiëntie (ADA-SCID) na een behandeling met STRIMVELIS**

**Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledig informatie: Lees aandachtig de SKP vooraleer STRIMVELIS voor te schrijven.**

## **Doel van dit materiaal (RMA of Risk Minimisation Activities):**

**Deze informatie maakt deel uit van het Belgische risicobeheerplan, dat informatiemateriaal beschikbaar stelt aan gezondheidszorgbeoefenaars (en patiënten). Deze bijkomende risicobeperkende activiteiten hebben als doel een veilig en doeltreffend gebruik van STRIMVELIS te waarborgen en moeten volgende belangrijke onderdelen bevatten:**

- Leidraad voor de arts waarin de volgende risico's worden toegelicht
  - genterapie voor ADA-SCID en het risico op kanker (bv. leukemie)
  - auto-immuniteit
  - niet-succesvolle respons op genterapie
- Samenvatting van de productkenmerken (SKP)
- Bijsluiter
- Informatiebrochure voor ouders/verzorgers
- Waarschuwingskaart voor patiënten
- Producttoestemmingsformulier
- Toestemmingsformulier voor deelname in het register van patiënten

Strimvelis zal worden toegediend in een gespecialiseerd transplantatiecentrum door artsen die ervaring hebben met de behandeling van en zorg voor patiënten met een ernstige gecombineerde immundeficiëntie als gevolg van adenosinedeaminasedeficiëntie (ADA-SCID) en ervaring met het gebruik van autologe CD34<sup>+</sup> *ex vivo* genterapieproducten. Er dient een toestemmingsformulier te worden ingevuld vooraleer de behandeling te starten.

De behandeling is uniek voor elke patiënt doordat ze uit zijn/haar cellen bestaat die bij de patiënt werden geogst. Deze cellen worden daarna getransduceerd om het ontbrekende ADA-gen tot expressie te brengen en worden daarna opnieuw ingebracht. Strimvelis wordt uitsluitend toegediend in het gespecialiseerde transplantatiecentrum van het ziekenhuis San Raffaele dichtbij Milaan, Italië. Het bereiden van de cellen is immers complex en de cellen moeten binnen de 6 uur na hun bereiding, geïnjecteerd worden. Het enige centrum waar momenteel cellen worden bereid, bevindt zich in de buurt van dit ziekenhuis.

Strikt genomen wordt Strimvelis niet in de handel gebracht in België. Belgische experts in primaire immunodeficiëntie komen echter wel in aanmerking om Strimvelis voor te schrijven en om hun patiënten voor de behandeling door te verwijzen naar het ziekenhuis San Raffaele.

# LEIDRAAD VOOR DE ARTS

De informatie in deze brochure is zeer belangrijk voor een effectieve follow-up van patiënten met ADA-SCID die genterapie hebben ondergaan met Strimvelis, en voor een goede monitoring en een goed beheer van geselecteerde belangrijke risico's die met het gebruik ervan samenhangen. Het is daarom raadzaam dat u deze brochure zorgvuldig leest voordat u het product voorschrijft en vervolgens de follow-up bij de patiënten uitvoert.

## Inhoud

Therapeutische indicatie.....	3
Risico's waarvoor bepaald is dat monitoring en individuele opvolging vereist zijn.....	4
<b>1. Genterapie voor ADA-SCID en het risico op maligniteiten (bv. leukemie).....</b>	<b>4</b>
<b>2. Auto-immuniteit.....</b>	<b>6</b>
<b>3. Niet-succesvolle respons op genterapie .....</b>	<b>8</b>
Zwangerschap en vruchtbaarheid .....	10
Patiëntenpakket.....	11
Contactgegevens waarop elke vermoedelijk door Strimvelis ongewenste reactie kan worden gemeld .....	12

## Therapeutische indicatie

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 rubriek 4.4 van de SKP).

Raadpleeg voordat u Strimvelis voorschrijft de Samenvatting van de productkenmerken voor de volledige informatie.

## Risico's waarvoor bepaald is dat monitoring en individuele opvolging vereist zijn

### 1. Gentherapie voor ADA-SCID en het risico op maligniteiten (bv. leukemie)

#### **SKP 4.3**      **Contra-indicaties**

*Huidige of voorgeschiedenis van leukemie of myelodysplasie.*

#### **SKP 4.4**      **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

*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 gentherapie 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.*

Bij de productie van Strimvelis wordt gebruikgemaakt van een gewijzigd retrovirus voor de plaatsing van een functionele kopie van het ADA-gen in de beenmergcellen van de patiënt. Het inbrengen van een nieuw stuk DNA in een cel is effectief een mutatie, wat een risico op leukemie kan betekenen. Bij geen van de patiënten met ADA-SCID die met Strimvelis zijn behandeld, is er tot vandaag leukemie opgetreden, maar het is mogelijk dat dit in de toekomst alsnog gebeurt. Het is daarom belangrijk dat patiënten die met Strimvelis zijn behandeld, gecontroleerd worden op tekenen of symptomen van leukemie.

### **Monitoring**

De ouders, verzorgers en wanneer deze oud genoeg zijn, de behandelde patiënten, dienen te worden geadviseerd over controle op tekenen en symptomen van leukemie (bijvoorbeeld kortademigheid, klinische bleekheid, koorts, nachtzweet, gezwollen lymfeknopen, bloedingsneiging/petechiae, frequente infecties, vermoeidheid) en dienen direct hun arts te raadplegen als er symptomen van bloeddyscrasie ontstaan.

Jaarlijkse monitoring zoals hierna wordt beschreven, is aanbevolen:

- volledige bloedtelling met verhoudingscijfers rode bloedcellen,
- gedifferentieerde witte bloedcellentelling,
- plaatjestelling,
- standaard biochemisch onderzoek.

Indien geïndiceerd kunnen deze onderzoeken worden aangevuld met meer gedetailleerd vervolgonderzoek, bv. bloeduitstrijkje of cytogenetische analyse.

Als er symptomen, laboratoriumbevindingen of aanwijzingen bij leukemie lijken te passen, dienen de ouders of de patiënt een arts te raadplegen en de informatie direct te melden via de contactgegevens achter in deze brochure.

### **Follow-up**

Om te onderzoeken of Strimvelis leukemie veroorzaakt, zijn er specifieke laboratoriumtesten beschikbaar waar u gebruik van kunt maken als u deze geschikt acht voor uw praktijkvoering:

- Replicatiecompetent retrovirus - RCR
- Retroviral Insertion Site: retrovirale insertieplaats - RIS

Er bestaat een register voor de follow-up van patiënten die zijn behandeld met Strimvelis. Als u een vermoedelijk geval van leukemie meldt via de voornoemde contactgegevens van GSK (zie pagina 12), zullen de registerbeheerders contact met u opnemen en uitleggen hoe de tests moeten worden uitgevoerd. Zo nodig helpen zij u ook bij de interpretatie van de testresultaten.

## 2. Auto-immuniteit

### **SKP 4.4**      **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

### **SKP 4.8**      **Bijwerkingen**

*Bijwerkingen met betrekking tot auto-immuniteit omvatten:*

*Zeer vaak*: positief voor antinucleaire antistoffen (ANA)

*Vaak*: positief voor antineutrofielencytosplasma-antistoffen (ANCA), auto-immuunaplastische anemie, auto-immuunhemolytische anemie, auto-immuunhepatitis, auto-immuunthyreoïditis, auto-immuuntrombocytopenie, syndroom van Guillain-Barré, positief voor antistoffen tegen glad spierweefsel.

*Immuunrestitutie.*

*Er zijn auto-immuunbijwerkingen gemeld bij patiënten na genterapie. Het merendeel van deze bijwerkingen werd gemeld tijdens de follow-upperiode van 3 maanden tot 3 jaar en zijn verdwenen, met uitzondering van hypothyreoïdie en positieve ANA-testen (antinucleaire antistoffen).*

Auto-immuniteit is geassocieerd met de onderliggende immunodeficiëntie bij ADA-SCID en kan worden waargenomen tijdens de immunologische reconstitutie na genterapie. Er zijn autoimmunoreacties gemeld na genterapie, voornamelijk tussen drie maanden en drie jaar na een behandeling met Strimvelis.

### ***Monitoring***

Regelmatige monitoring van klinische auto-immuniteit (mogelijk ook met tests voor auto-antistoffen) is standaard na HSCT (hematopoëtisch stamceltransplantataat). Vergelijkbare monitoring voor patiënten is raadzaam na behandeling met Strimvelis.

Als symptomen of laboratoriumbevindingen duiden op auto-immuniteit, dient de patiënt of de ouders een arts te raadplegen en de informatie direct te melden via de contactgegevens achter in deze brochure (zie pagina 12).

### **3. Niet-succesvolle respons op genterapie**

#### **SKP 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

*De langetermijneffecten en het aanhouden van de respons op Strimvelis bij ADA-SCID zijn onbekend.*

*Patiënten moeten nauwkeurig worden gemonitord: op het optreden van ernstige en opportunistische infecties, immuunrestitutieparameters 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 stamceltransplantaat ondergaan.*

Strimvelis kan de auto-immune manifestaties van ADA-SCID genezen. Voor de niet-immunologische aspecten van de ziekte is de werkzaamheid niet bewezen en zelfs weinig waarschijnlijk, hoewel de respons van patiënten op genterapie toch als succesvol kan worden beschouwd.

Patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd op zowel immunologische manifestaties (bv. ernstige of opportunistische infecties), alsook niet-immunologische manifestaties (bv. hepatische steatose, aantasting van het centraal zenuwstelsel [CZS], gehoorstoornis en neurologische gedragsveranderingen) van de ziekte. Bovendien is de duurzaamheid van de behandeling op lange termijn (>7 jaar) onbekend en moeten patiënten zonder tijdsbeperking regelmatig worden gecontroleerd met behulp van hematologische analyses. Als een immuniteitsstoornis wordt vermoed, dienen verdere laboratoriumbepalingen te gebeuren waaronder bijvoorbeeld:



- Lymfocytentelling, inclusief T-celtelling
- T-celfunctie middels meting van de proliferatieve capaciteit van T-cellen bij mitogene stimulatie (TCA/PHA)
- ADA-metaboliëten: hoge dAxP-niveaus van rode bloedcellen duiden op verlies van ADA-enzymactiviteit en op niet-succesvolle gentherapie

Als verlies van werkzaamheid of onvoldoende werkzaamheid voor de immunologische aspecten van ADA-SCID wordt vermoed, kunnen patiënten nog steeds in aanmerking komen voor enzymvervangende therapie (EVT) of beenmergtransplantaat.

## **Zwangerschap en vruchtbaarheid**

Strimvelis is niet bedoeld om de ADA-gendefecten in de geslachtscellen (eicellen, sperma) te corrigeren zoals bij conventionele HSCT wel het geval is. Het effect van Strimvelis op zwangerschap is onbekend. Gezinsplanning is raadzaam voor patiënten na behandeling met Strimvelis op een geschikte leeftijd tijdens de follow-up of wanneer de ouders, wettelijke voogd of de patiënt zelf dat wenselijk achten. Gebruik deze informatie samen met de Samenvatting van de productkenmerken (SKP) en het producttoestemmingsformulier tijdens consultaties.

## Patiëntenpakket

U dient aan de ouders/wettelijke voogd een patiëntenpakket te overhandigen dat volgende documenten bevat:

- informatiebrochure voor ouders/verzorgers
- bijsluiter
- waarschuwingskaart voor patiënten
- producttoestemmingsformulier
- toestemmingsformulier voor deelname in het register van patiënten

In deze documenten vinden zij uitleg over:

- de risico's verbonden aan de behandeling:
  - gentherapie voor ADA-SCID en het risico op kanker (bv. leukemie)
  - auto-immuniteit
  - niet-succesvolle respons op gentherapie
- zwangerschap en vruchtbaarheid
- hoe de patiënt/ouders/verzorgers steeds de waarschuwingskaart voor patiënten bij zich moeten hebben en deze kaart voorleggen bij elk bezoek aan de arts of ziekenhuisopname
- de noodzaak om een toestemmingsformulier te ondertekenen voor de behandeling met Strimvelis
- het belang om het beheer van de patiëntgegevens in een register toe te staan.

De producttoestemmingsformulieren, de toestemmingsformulieren voor deelname in het register van patiënten en de waarschuwingskaart voor patiënten zullen in het ziekenhuis San Raffaele te Milaan worden ingevuld waar de behandeling wordt toegediend.

Alle onderdelen van het patiëntenpakket zijn beschikbaar in het Frans, Nederlands en Duits op de website van het fagg op:

[www.afmps.be](http://www.afmps.be) → Kader onderaan « Links naar nuttige pagina's en documenten voor de gezondheidszorgbeoefenaars » → RMA-Materialen (Risk Minimisation Activities): [https://www.afmps.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/goed\\_gebruik\\_geneesmiddel/risicobeheerprogramma/rma](https://www.afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/goed_gebruik_geneesmiddel/risicobeheerprogramma/rma)

Er kunnen ook extra exemplaren worden verkregen via de afdeling Medical Information van GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a.:

TEL: 010/85.85.00

E-mail: [be.medinfo@gsk.com](mailto:be.medinfo@gsk.com)

## Contactgegevens waarop elke vermoedelijk door Strimvelis ongewenste reactie kan worden gemeld

GSK - Afdeling Medical Information

TEL: 010/85.85.00

E-mail: [be.medinfo@gsk.com](mailto:be.medinfo@gsk.com)

Gelieve het individuele lotnummer te vermelden dat u op de waarschuwingskaart voor patiënten vindt wanneer u een bijwerking aangeeft.

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Strimvelis te melden aan de afdeling Vigilantie van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg). Het melden kan online gebeuren via [www.gelefiche.be](http://www.gelefiche.be) of via de "papieren gele fiche" beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres Fagg – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: [adversedrugreactions@fagg.be](mailto:adversedrugreactions@fagg.be).

Verantwoordelijke uitgever: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Site Apollo Avenue Pascal, 2-4-6  
1300 Wavre België.

