

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Abecma 260-500 x 10⁶ cellen dispersie voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Abecma (idecabtagene vicleucel) is een genetisch gemodificeerde autologe immunotherapie die bestaat uit humane T-cellen getransduceerd met lentivirale vector (LVV) die codeert voor een chimere antigeenreceptor (CAR) die zich richt op B-cel-maturatie-antigeen.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke patiëntspecifieke infuuszak met Abecma bevat idcabtagene vicleucel celdispersie in een batch-afhankelijke concentratie autologe T-cellen die zodanig genetisch gemodificeerd zijn dat ze een anti-BCMA chimere antigeenreceptor (CAR-positieve levensvatbare T-cellen) tot expressie brengen. Het eindproduct is verpakt in een of meer infuuszakken met een celdispersie van 260 tot 500 x 10⁶ CAR-positieve levensvatbare T-cellen.

Elke infuuszak bevat 10-30 ml, 30-70 ml of 55-100 ml dispersie voor infusie.

De cellulaire samenstelling en het definitieve aantal cellen variëren tussen individuele patiëntbatches. Naast T-cellen kunnen naturalkillercellen (NK-cellen) aanwezig zijn. De kwantitatieve informatie over het aantal CAR-positieve levensvatbare T-cellen/zak wordt weergegeven in het 'vrijgifte voor infusie'-certificaat (release for infusion certificate, RfIC) dat zich in het deksel bevindt van de droge (damp) verlander die gebruikt wordt voor het transporteren.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 5% dimethylsulfoxide (DMSO), tot 752 mg natrium en tot 274 mg kalium per dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor infusie.

Een kleurloze dispersie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Abecma is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die minimaal drie eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38-antilichaam, en bij wie ziekteprogressie is opgetreden tijdens de laatste behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Abecma moeten worden toegediend in een gekwalificeerd behandelcentrum.

De behandeling met Abecma moet worden gestart onder leiding en onder toezicht van een arts met ervaring in het behandelen van hematologische maligniteiten die getraind is in het toedienen en behandelen van patiënten die Abecma krijgen.

Voorafgaand aan de infusie met Abecma moeten minimaal één dosis tocilizumab en noodapparatuur beschikbaar zijn voor gebruik in geval van een cytokine-‘release’-syndroom (CRS). Het behandelcentrum moet binnen 8 uur na elke vorige dosis toegang hebben tot een extra dosis tocilizumab. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is als gevolg van een tekort dat wordt vermeld in de EMA-catalogus van tekorten (EMA *shortage catalogue*), moeten voorafgaand aan de infusie geschikte alternatieve maatregelen beschikbaar zijn om CRS anders dan met tocilizumab te behandelen.

Dosering

Abecma is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik (zie rubriek 4.4). Het vervaardigen en vrijgeven van Abecma duurt meestal ongeveer 4-5 weken.

De behandeling bestaat uit een enkele dosis voor infusie met een dispersie van CAR-positieve levensvatbare T-cellen in een of meer infuuszakken. De streefdosis is 420×10^6 CAR-positieve levensvatbare T-cellen binnen een bereik van 260 tot 500×10^6 CAR-positieve levensvatbare T-cellen. Zie het bijbehorende ‘vrijgifte voor infusie’-certificaat (RfIC) voor aanvullende informatie met betrekking tot de dosis.

Voorbehandeling (lymfodepletie-chemotherapie)

Lymfodepletie-chemotherapie die bestaat uit 300 mg/m^2 intraveneus (i.v.) cyclofosfamide en 30 mg/m^2 i.v. fludarabine moet worden toegediend gedurende 3 dagen. Zie de productinformatie voor cyclofosfamide en fludarabine voor informatie over dosisaanpassing bij nierfunctiestoornis.

Abecma zal 2 dagen na voltooiing van de lymfodepletie-chemotherapie worden toegediend gedurende maximaal 9 dagen. De beschikbaarheid van Abecma moet worden bevestigd vóór aanvang van de lymfodepletie-chemotherapie. Als de infusie uitgesteld wordt en hierdoor de termijn tussen het voltooiën van de lymfodepletie-chemotherapie en de infusie meer dan 4 weken wordt, moet de lymfodepletie chemotherapie worden herhaald.

Premedicatie

Om het risico op infusiereacties te beperken, moet de patiënt premedicatie worden gegeven met paracetamol (500 tot 1 000 mg oraal) en difenhydramine (12,5 mg intraveneus of 25 tot 50 mg oraal) of een andere H₁-antihistamine, ongeveer 30 tot 60 minuten vóór infusie met Abecma.

Profylactisch gebruik van systemische corticosteroiden dient te worden vermeden omdat dit de werking van Abecma kan verstoren. Therapeutische doses corticosteroiden moeten worden vermeden 72 uur vóór het begin van lymfodepletie-chemotherapie en na de infusie van Abecma, behalve voor de behandeling van CRS, neurologische toxiciteiten en andere levensbedreigende noodgevallen (zie rubriek 4.4).

Klinische evaluatie voorafgaand aan de infusie

Behandeling met Abecma dient te worden uitgesteld bij sommige groepen risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

Monitoring na infusie

- Patiënten dienen de eerste 10 dagen na infusie in het gekwalificeerde behandelcentrum gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van CRS, neurologische bijwerkingen en andere toxiciteiten.
- Na de eerste 10 dagen volgend op de infusie moet de patiënt naar oordeel van de arts worden gecontroleerd.
- Patiënten dienen te worden geïnstrueerd gedurende ten minste 4 weken na infusie in de buurt (binnen 2 uur reizen) van het gekwalificeerde behandelcentrum te blijven.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV)

Er is geen klinische ervaring bij patiënten met actieve HIV-, HBV- of HCV-infectie. Screening voor HBV, actieve HIV en actieve HCV moet worden uitgevoerd vóór het verzamelen van cellen voor de productie. Leukaferesemateriaal van patiënten met actieve HIV- of actieve HCV-infectie wordt niet geaccepteerd voor productie van Abecma (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Abecma bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Abecma is uitsluitend voor intraveneus gebruik.

Toediening

- Gebruik GEEN leukodepletiefilter.
- Controleer of tocilizumab of geschikte alternatieven, in het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is als gevolg van een tekort dat wordt vermeld in de EMA-catalogus van tekorten, en noodapparatuur beschikbaar zijn voorafgaand aan de infusie en tijdens de herstelperiode.
- Centraal-veneuze toegang kan worden gebruikt voor de infusie van Abecma en wordt aangemoedigd bij patiënten met slechte perifere toegang.
- Bevestig dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatie van de patiënt op de Abecma-infuuszak.

Voor instructies over bereiding, toediening, accidentele blootstelling en verwijdering van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

Contra-indicaties voor de lymfodepletie-chemotherapie moeten in overweging worden genomen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

De vereisten voor het terugvinden van de herkomst van geneesmiddelen voor geavanceerde celtherapie moeten worden toegepast. Om het terugvinden van de herkomst te waarborgen, dienen de naam van het product, het batchnummer en de naam van de behandelde patiënt gedurende 30 jaar na de uiterste houdbaarheidsdatum van het product bewaard te worden.

Redenen voor uitstel van de behandeling

Vanwege de risico's in verband met de Abecma-behandeling dient de infusie maximaal 7 dagen te worden uitgesteld wanneer een patiënt een van de volgende aandoeningen heeft:

- Onopgeloste ernstige bijwerkingen (met name pulmonaire bijwerkingen, cardiale bijwerkingen of hypotensie) met inbegrip van bijwerkingen van de voorafgaande chemotherapieën.
- Actieve infecties of inflammatoire aandoeningen (zoals pneumonitis, myocarditis of hepatitis).
- Actieve graft-versus-host-ziekte (GVHD).

Autoloog gebruik

Abecma is enkel bedoeld voor autoloog gebruik en mag in geen geval worden toegediend aan andere patiënten. Voorafgaand aan de infusie moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatie van de patiënt op de Abecma-infusszak, -cassette en het 'vrijgifte voor infusie'-certificaat (RfIC). Abecma mag niet worden toegediend als de informatie op het patiëntspecifieke etiket niet overeenkomt met de betreffende patiënt.

Gelijktijdige ziekte

Patiënten met een actieve aandoening aan het centrale zenuwstelsel (CZS) of een ontoereikende nier-, lever-, long- of hartfunctie zijn waarschijnlijk kwetsbaarder voor de gevolgen van de hieronder beschreven bijwerkingen en vereisen extra aandacht.

Pathologie van het centrale zenuwstelsel

Er is geen ervaring met gebruik van Abecma bij patiënten met aantasting van het CZS door het myeloom of andere reeds bestaande, klinisch relevante pathologieën van het CZS.

Eerdere allogene stamceltransplantatie

Het wordt niet aanbevolen dat patiënten met Abecma worden behandeld binnen 4 maanden na een allogene stamceltransplantatie (SCT) vanwege het mogelijke risico op verergering van GVHD met Abecma. Leukaferese voor Abecma-productie moet ten minste 12 weken na allogene SCT worden uitgevoerd.

Eerdere behandeling met een anti-BCMA-therapie

Er is beperkte ervaring met Abecma bij patiënten die zijn blootgesteld aan een eerdere BCMA-gerichte therapie.

Er is beperkte ervaring van herbehandeling van patiënten met een tweede dosis Abecma. Na een herbehandeling met Abecma traden er zelden responsen op en waren deze minder duurzaam in vergelijking met een eerste behandeling. Daarnaast werden er fatale uitkomsten waargenomen bij herbehandelde patiënten.

Cytokine-'release'-syndroom (CRS)

CRS, waaronder fatale of levensbedreigende reacties, traden op na Abecma-infusie. Bijna alle patiënten hebben een zekere mate van CRS ervaren. De mediane tijd tot het begin van CRS was 1 dag (bereik: 1 tot 12) (zie rubriek 4.8).

Monitoring en behandeling van CRS

CRS moet worden vastgesteld op basis van klinische presentatie. Patiënten moeten worden beoordeeld en behandeld voor andere oorzaken van koorts, hypoxie en hypotensie. In sommige gevallen kunnen hemofagocyttaire lymfocytose/macrofagenactivatiesyndroom (HLH/MAS) voorkomen als er sprake is van CRS, en de fysiologie van de syndromen kan overlappen. MAS is een mogelijk

levensbedreigende aandoening en patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen van MAS. Behandeling van MAS moet worden toegediend volgens de richtlijnen van de instelling.

Op de locatie moet per patiënt één dosis tocilizumab beschikbaar zijn voor toediening voorafgaand aan Abecma-infusie. Het behandelcentrum moet toegang hebben tot een extra dosis tocilizumab binnen 8 uur na elke vorige dosis. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is als gevolg van een tekort dat wordt vermeld in de EMA-catalogus van tekorten, moet het behandelcentrum over geschikte alternatieve maatregelen beschikken om CRS anders dan met tocilizumab te behandelen. Patiënten dienen de eerste 10 dagen na Abecma-infusie in het gekwalificeerde behandelcentrum gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van CRS. Na de eerste 10 dagen volgend op de infusie moet de patiënt naar oordeel van de arts worden gecontroleerd. De patiënten dienen geadviseerd te worden om gedurende ten minste 4 weken na infusie in de buurt (binnen 2 uur reizen) van het gekwalificeerde behandelcentrum te blijven en om onmiddellijk medische hulp te zoeken als er tekenen of symptomen van CRS optreden ongeacht het moment.

Bij het eerste teken van CRS moet behandeling met ondersteunende zorg, tocilizumab of tocilizumab en corticosteroiden worden ingesteld, zoals aangegeven in tabel 1. Na toediening van tocilizumab en corticosteroiden (zie rubriek 4.5) kan Abecma-expansie en persistentie aanhouden.

Patiënten die CRS ervaren, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op hartfunctie en orgaanfunctie tot de symptomen verdwijnen. Voor ernstige of levensbedreigende CRS moet controle op de intensive care en ondersteunende therapie worden overwogen.

Als gelijktijdig neurologische toxiciteit wordt vermoed tijdens CRS, moet de neurologische toxiciteit volgens de aanbevelingen in tabel 2 worden behandeld en meer agressieve interventie van de twee reacties vermeld in tabel 1 en 2 worden gebruikt.

Bij patiënten met refractaire CRS, binnen 72 uur na Abecma-infusie, gekenmerkt door aanhoudende koorts, eindorgaan toxiciteit (bijv. hypoxie, hypotensie) en/of HLH/MAS die niet verbeteren van ernst binnen 12 uur na de eerstelijnsinterventies, worden hogere dosis corticosteroiden, alternatieve anticytokinemiddelen, anti-T-celtherapieën aanbevolen.

Tabel 1. CRS-gradering en behandelrichtlijnen

CRS-graad ^a	Tocilizumab	Corticosteroiden
Graad 1 De symptomen vereisen alleen symptomatische behandeling (bijv. koorts, misselijkheid, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, malaise).	Als deze 72 uur of langer na de infusie starten, behandel dan symptomatisch. Als de eerste symptomen minder dan 72 uur na de infusie zijn gestart en de symptomen niet onder controle kunnen worden gehouden door ondersteunende zorg alleen, moet tocilizumab 8 mg/kg i.v. gedurende 1 uur (niet meer dan 800 mg) worden overwogen.	—

CRS-graad ^a	Tocilizumab	Corticosteroiden
Graad 2 De symptomen vereisen en reageren op matige interventie. Zuurstofbehoefte is minder dan 40% FiO ₂ of hypotensie reageert op vocht of lage dosis van één vasopressor of orgaantoxiciteit graad 2.	Dien tocilizumab 8 mg/kg i.v. gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg).	Overweeg dexamethason 10 mg i.v. elke 12 tot 24 uur.
Graad 3 De symptomen vereisen en reageren op agressieve interventie. Koorts, zuurstofbehoefte is meer dan of gelijk aan 40% FiO ₂ of hypotensie waarvoor hoge doses van een vasopressor of meerdere vasopressoren nodig zijn of orgaantoxiciteit graad 3 of transaminitis graad 4.	Dien tocilizumab 8 mg/kg i.v. gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg).	Dien dexamethason toe (bijv. 10 mg i.v. elke 12 uur).
Voor graad 2 en 3: Zonder verbetering binnen 24 uur of als er snelle progressie is, herhaal dan tocilizumab en verhoog de dosis en frequentie van dexamethason (20 mg i.v. elke 6 tot 12 uur). Zonder verbetering binnen 24 uur of als er aanhoudende snelle progressie is, schakel dan over op methylprednisolon 2 mg/kg gevolgd door 2 mg/kg verdeeld over 4 keer per dag. Als gestart wordt met steroïden, geef steroïden dan gedurende ten minste 3 doses en bouw de dosis geleidelijk af gedurende maximaal 7 dagen. Overweeg na 2 doses tocilizumab alternatieve anticytokinemiddelen. Gebruik niet meer dan 3 doses tocilizumab in 24 uur of 4 doses in totaal.		
Graad 4 Levensbedreigende symptomen. Noodzaak voor ondersteuning met beademingsapparaat of continue venoveneuze hemodialyse (CVVHD) of orgaantoxiciteit graad 4 (exclusief transaminitis).	Dien tocilizumab 8 mg/kg i.v. gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg).	Dien dexamethason 20 mg i.v. elke 6 uur toe.
Voor graad 4: Overweeg na 2 doses tocilizumab alternatieve anticytokinemiddelen. Gebruik niet meer dan 3 doses tocilizumab in 24 uur of 4 doses in totaal. Als er geen verbetering is binnen 24 uur, overweeg dan methylprednisolon (1 tot 2 g, elke 24 uur indien nodig; bouw de dosis geleidelijk af zoals klinisch geïndiceerd) of anti-T-celtherapieën zoals cyclofosfamide 1,5 g/m ² of andere.		

^a Lee et al, 2014.

Neurologische bijwerkingen

Neurologische toxiciteit, zoals afasie en encefalopathie, die mogelijk ernstig of levensbedreigend zijn traden op na de behandeling met Abecma. De mediane tijd tot het begin van het eerste voorval van

neurotoxiciteit was 2 dagen (bereik: 1 tot 10 dagen). Neurologische toxiciteit kan gelijktijdig plaatsvinden met CRS, na verdwijnen van CRS of bij afwezigheid van CRS (zie rubriek 4.8).

Monitoring en behandeling van neurologische toxiciteiten

Patiënten dienen de eerste 10 dagen na Abecma-infusie in het gekwalificeerde behandelcentrum gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van neurologische toxiciteiten. Na de eerste 10 dagen volgend op de infusie moet de patiënt naar oordeel van de arts worden gecontroleerd. De patiënten dienen geadviseerd te worden om gedurende ten minste 4 weken na infusie in de buurt (binnen 2 uur reizen) van het gekwalificeerde behandelcentrum te blijven en om onmiddellijk medische hulp te zoeken als er tekenen of symptomen van neurologische toxiciteiten optreden, ongeacht het moment.

Als neurologische toxiciteit wordt vermoed, moet deze worden behandeld volgens de aanbevelingen in tabel 2. Andere oorzaken van neurologische symptomen moeten worden uitgesloten. Ondersteunende therapie op intensive care moet worden verstrekt voor ernstige of levensbedreigende neurologische toxiciteiten.

Als gelijktijdig CRS wordt vermoed tijdens de neurologische toxiciteitsreactie, moet dit volgens de aanbevelingen in tabel 1 worden behandeld en actievere interventie voor de twee reacties vermeld in tabel 1 en 2 worden gebruikt.

Tabel 2. Gradering neurologische toxiciteit en behandelrichtlijnen

Neurologische toxiciteit van graad^a	Corticosteroiden en geneesmiddelen tegen aanvallen
Graad 1 Licht of asymptomatisch	Start met niet-sederende geneesmiddelen tegen insulten als profylaxe van insulten (bijv. levetiracetam). Indien 72 uur of langer na de infusie, de patiënt observeren. Overweeg dexamethason 10 mg i.v. elke 12 tot 24 uur gedurende 2 tot 3 dagen, indien minder dan 72 uur na de infusie en de symptomen niet onder controle te houden zijn door ondersteunende zorg alleen.
Graad 2 Matig	Start met niet-sederende geneesmiddelen tegen insulten als profylaxe van insulten (bijv. levetiracetam). Start met dexamethason 10 mg i.v. elke 12 uur gedurende 2 tot 3 dagen of langer voor hardnekkige symptomen. Overweeg een geleidelijke afbouw van de dosis voor een totale blootstelling aan steroïden van meer dan 3 dagen. Steroïden worden niet aanbevolen voor geïsoleerde hoofdpijn van graad 2. Als er geen verbetering is na 24 uur gebruik of als er verergering van neurologische toxiciteit optreedt, verhoog dan de dosis en/of frequentie van dexamethason tot een maximum van 20 mg i.v. elke 6 uur.
Graad 3 Ernstig of medisch significant maar niet onmiddellijk levensbedreigend; ziekenhuisopname of verlenging; invaliderend	Start met niet-sederende geneesmiddelen tegen insulten als profylaxe van insulten (bijv. levetiracetam). Start met dexamethason 10 tot 20 mg i.v. elke 8 tot 12 uur. Steroïden worden niet aanbevolen voor geïsoleerde hoofdpijn van graad 3. Als er geen verbetering is na 24 uur gebruik of als verergering van neurologische toxiciteit optreedt, verhoog dan de dosis methylprednisolon (2 mg/kg oplaaddosis, gevolgd door 2 mg/kg verdeeld over 4 keer per dag; de dosis geleidelijk afbouwen binnen 7 dagen).

Neurologische toxiciteit van graad^a	Corticosteroiden en geneesmiddelen tegen aanvallen
	Als cerebraal oedeem wordt vermoed, overweeg dan hyperventilatie en hyperosmolaire therapie. Geef hoge dosis methylprednisolon (1 tot 2 g, elke 24 uur indien nodig; bouw de dosis geleidelijk af zoals klinisch geïndiceerd) en cyclofosfamide 1,5 g/m ² .
Graad 4 Levensbedreigend	Start met niet-sederende geneesmiddelen tegen insulsten als profylaxe van insulsten (bijv. levetiracetam). Start met dexamethason 20 mg i.v. elke 6 uur. Als er geen verbetering is na 24 uur gebruik of als verergering van neurologische toxiciteit optreedt, verhoog dan naar hoge dosis methylprednisolon (1 tot 2 g, elke 24 uur indien nodig; bouw de dosis geleidelijk af zoals klinisch geïndiceerd). Overweeg cyclofosfamide 1,5 g/m ² . Als cerebraal oedeem wordt vermoed, overweeg dan hyperventilatie en hyperosmolaire therapie. Geef hoge dosis methylprednisolon (1 tot 2 g, elke 24 uur indien nodig; bouw de dosis geleidelijk af zoals klinisch geïndiceerd) en cyclofosfamide 1,5 g/m ² .

^a NCI CTCAE v.4-criteria voor gradering van neurologische toxiciteiten.

Langdurige cytopenieën

Patiënten kunnen gedurende meerdere weken na lymfocytendepletie-chemotherapie en Abecma-infusie cytopenieën vertonen (zie rubriek 4.8). Het bloedbeeld moet worden gecontroleerd voor en na Abecma-infusie. Cytopenieën moeten worden behandeld met myeloïde groeifactor en ondersteuning met bloedtransfusie volgens de richtlijnen van uw instelling.

Infecties en febrile neutropenie

Abecma mag niet worden toegediend aan patiënten met actieve infecties of inflammatoire aandoeningen. Ernstige infecties, waaronder levensbedreigende of fatale infecties, zijn opgetreden bij patiënten na toediening van Abecma (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van infectie voor en na Abecma-infusie en op de juiste wijze worden behandeld. Profylactische, preventieve en/of therapeutische antimicrobiële middelen moeten worden toegediend volgens de richtlijnen van de instelling.

Febrile neutropenie werd waargenomen bij patiënten na Abecma-infusie (zie rubriek 4.8) en kan gelijktijdig met CRS optreden. In het geval van febrile neutropenie moet de infectie worden beoordeeld en behandeld met breed spectrum antibiotica, vocht en andere ondersteunende zorg als dit medisch geïndiceerd is.

Virale reactivering

Infectie met het cytomegalovirus (CMV) die leidt tot pneumonie en overlijden zijn opgetreden na toediening van Abecma (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd en behandeld voor CMV-infectie volgens de klinische richtlijnen.

HBV-reactivering, in sommige gevallen leidend tot fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden, kan optreden bij patiënten die werden behandeld met geneesmiddelen die gericht waren tegen plasmacellen (zie rubriek 4.8).

Screening voor CMV, HBV, actieve HIV en actieve HCV moet worden uitgevoerd vóór het verzamelen van cellen voor de productie (zie rubriek 4.2).

Hypogammaglobulinemie

Plasmacelaplasie en hypogammaglobulinemie kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met Abecma (zie rubriek 4.8). Immunoglobulinespiegels moeten worden gecontroleerd na de behandeling met Abecma en worden behandeld volgens de richtlijnen van de instelling, inclusief voorzorgsmaatregelen tegen infecties, antibiotica- of antivirale profylaxe en immunoglobulinesubstitutie.

Secundaire maligniteiten

Patiënten die behandeld zijn met Abecma, kunnen secundaire maligniteiten ontwikkelen. Patiënten moeten levenslang worden gecontroleerd op secundaire maligniteiten. Wanneer zich een secundaire maligniteit van T-cel-oorsprong voordoet, neem dan contact op met het bedrijf voor instructies over het afnemen van monsters bij de patiënt voor verder onderzoek.

Overgevoeligheidsreacties

Allergische reacties kunnen optreden bij de infusie met Abecma. Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, kunnen het gevolg zijn van dimethylsulfoxide (DMSO), een hulpstof in Abecma. Patiënten die nog niet eerder zijn blootgesteld aan DMSO moeten nauwlettend worden geobserveerd. De vitale functies (bloeddruk, hartslag en zuurstofsaturatie) en het optreden van symptomen moeten worden gecontroleerd vóór het begin van de infusie, ongeveer elke tien minuten tijdens de infusie en elk uur, gedurende 3 uur, na de infusie.

Interferentie met serologische tests

HIV en het lentivirus dat gebruikt is voor de productie van Abecma hebben beperkte, korte stukken van identiek genetisch materiaal (RNA). Daarom kunnen enkele commerciële HIV-nucleïnezuurtests fout-positieve resultaten geven bij patiënten die Abecma hebben gekregen.

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Patiënten die zijn behandeld met Abecma, mogen geen bloed, organen, weefsels of cellen voor transplantatie doneren.

Follow-up op lange termijn

Om meer inzicht te krijgen in de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van Abecma wordt verwacht dat patiënten worden opgenomen in een register en dat ze in dit register worden opgevolgd.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat tot 33 mmol (752 mg) natrium per dosis, overeenkomend met 37,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat tot 7 mmol (274 mg) kalium per dosis. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten op een gecontroleerd kaliumdieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De gelijktijdige toediening van middelen waarvan bekend is dat ze de T-celfunctie remmen, is niet formeel bestudeerd. De gelijktijdige toediening van middelen waarvan bekend is dat ze de T-celfunctie stimuleren, is niet onderzocht en de effecten zijn onbekend.

Tocilizumab en gebruik van corticosteroiden

Sommige patiënten vereisen tocilizumab en/of corticosteroiden voor de behandeling van CRS (zie rubriek 4.8). Het gebruik van tocilizumab en/of steroiden voor de behandeling van CRS kwam vaker voor bij patiënten met een hogere cellulaire expansie.

Patiënten met CRS die met tocilizumab werden behandeld, hadden hogere Abecma-cellulaire expansieniveaus, gemeten door een respectievelijk 1,4-voudig en 1,6-voudig hogere gemiddelde C_{\max} ($n = 66$) en $AUC_{0-28 \text{ dagen}}$ ($n = 65$), vergeleken met patiënten die geen tocilizumab kregen ($n = 61$ voor C_{\max} en $n = 60$ voor $AUC_{0-28 \text{ dagen}}$). Zo ook hadden patiënten met CRS die met corticosteroiden werden behandeld, hogere Abecma-cellulaire expansieniveaus, gemeten door een respectievelijk 1,7-voudig en 2,2-voudig hogere gemiddelde C_{\max} ($n = 18$) en $AUC_{0-28 \text{ dagen}}$ ($n = 18$), vergeleken met patiënten die geen corticosteroiden kregen ($n = 109$ voor C_{\max} en $n = 107$ voor $AUC_{0-28 \text{ dagen}}$).

Levende vaccins

De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins tijdens of na behandeling met Abecma is niet onderzocht. Vaccinatie met levende virale vaccins wordt niet aanbevolen gedurende ten minste 6 weken vóór het starten van lymfodepletie-chemotherapie, tijdens de behandeling met Abecma en tot immuunherstel na de behandeling met Abecma.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij mannen en vrouwen

De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden gecontroleerd met behulp van een zwangerschapstest vóór het begin van de behandeling met Abecma.

Zie de voorschrijfinformatie voor fludarabine en cyclofosfamide voor informatie over de noodzaak van doeltreffende anticonceptie bij patiënten die lymfodepletie-chemotherapie krijgen.

Er zijn onvoldoende gegevens over blootstelling om een aanbeveling te doen met betrekking tot de duur van anticonceptie na de behandeling met Abecma.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van idecabtagene vicleucel bij zwangere vrouwen. Er is geen dieronderzoek met betrekking tot reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit met idecabtagene vicleucel uitgevoerd om te bepalen of het middel bij toediening aan een zwangere vrouw schadelijk is voor de foetus (zie rubriek 5.3).

Het is niet bekend of idecabtagene vicleucel kan worden overgedragen op de foetus. Op basis van het werkingsmechanisme kunnen de getransduceerde cellen als ze de placenta passeren foetale toxiciteit veroorzaken, inclusief plasmacelaplasie of hypogammaglobulinemie. Abecma wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Zwangere vrouwen moeten worden geïnformeerd over de mogelijke risico's voor de foetus. Zwangerschap na de behandeling met Abecma dient te worden besproken met de behandelend arts.

Beoordeling van immunoglobulinegehalten bij pasgeboren zuigelingen van moeders die met Abecma werden behandeld, moet worden overwogen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of idcabtagene vicleucel-cellen in de moedermelk worden uitgescheiden of overgedragen worden aan het met moedermelk gevoede kind. Risico voor met moedermelk gevoede zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Vrouwen die borstvoeding geven, moeten geadviseerd worden over het mogelijke risico voor het kind dat borstvoeding krijgt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van idcabtagene vicleucel op de vruchtbaarheid. De effecten van idcabtagene vicleucel op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet onderzocht in dieronderzoek.

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

Abecma kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Vanwege de kans op neurologische bijwerkingen, waaronder veranderde psychische gesteldheid of epileptische insulten met Abecma, moeten patiënten die Abecma krijgen zich onthouden van het rijden of het bedienen van zware of mogelijk gevaarlijke machines gedurende ten minste 8 weken na Abecma-infusie of totdat de neurologische bijwerkingen verdwenen zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsgegevens die in deze rubriek worden beschreven, geven de blootstelling weer aan Abecma in de KarMMa- en CRB-401-studies waarin 184 patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom Abecma kregen. De mediane duur van opvolging was 15,5 maanden. De meest voorkomende bijwerkingen waren neutropenie (91,3%), CRS (81,0%), anemie (70,7%), trombocytopenie (66,8%), infecties - pathogeen niet-gespecificeerd (53,8%), leukopenie (48,4%), vermoeidheid (39,1%), diarree (36,4%), hypokaliëmie (34,2%), hypofosfatemie (32,6%), misselijkheid (32,6%), lymfopenie (31,5%), pyrexie (28,8%), hoesten (27,2%), hypocalciëmie (26,6%), infecties - viraal (26,1%), hoofdpijn (23,9%), hypomagnesiëmie (22,3%), infectie van de bovenste luchtwegen (21,7%), artralgie (20,7%), perifeer oedeem (20,1%), verminderde eetlust (19,6%), hypogammaglobulinemie (19,6%) en febriele neutropenie (16,3%); andere vaak voorkomende bijwerkingen die zijn opgetreden met een lagere frequentie en als klinisch belangrijk worden beschouwd, zijn onder andere longontsteking (10,3%), tremor (8,2%), slaperigheid (5,4%), afasie (4,3%), encefalopathie (4,3%) en syncope (4,3%).

Ernstige bijwerkingen traden op bij 70,1% van de patiënten. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen, waren CRS (17,4%), longontsteking (7,1%), febriele neutropenie (6,0%) en pyrexie (6,0%); andere ernstige bijwerkingen die zijn opgetreden met een lagere frequentie en als klinisch belangrijk worden beschouwd, zijn neutropenie (4,3%), sepsis (3,8%), trombocytopenie (3,8%), verwardheid (2,2%), dyspneu (2,2%), hypoxie (1,6%), veranderingen in mentale status (1,6%) en encefalopathie (1,6%).

De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of 4 waren neutropenie (88,6%), anemie (58,2%), trombocytopenie (53,5%), leukopenie (45,1%), lymfopenie (30,4%), infecties - pathogeen niet-gespecificeerd (17,9%), hypofosfatemie (17,4%), febriele neutropenie (14,7%), hypocalciëmie (7,1%), infecties - viraal (7,1%), longontsteking (6,0%), CRS (5,4%), hypertensie (5,4%) en hyponatriëmie (5,4%).

Bijwerkingen van graad 3 of 4 werden vaker waargenomen binnen de eerste 8 weken na de infusie (97,8%) vergeleken met later dan 8 weken na de infusie (60,8%). De vaakst gemelde bijwerkingen van graad 3 of 4, gemeld tijdens de eerste 8 weken na de infusie, waren neutropenie (87,0%),

anemie (56,0%), trombocytopenie (48,4%), leukopenie (44,0%) lymfopenie (27,7%) en hypofosfatemie (16,3%).

Overzichtstabel van bijwerkingen

Tabel 3 geeft een overzicht van de bijwerkingen waargenomen bij 128 patiënten in de KarMMA-studie en 56 patiënten in de CRB-401-studie behandeld met Abecma over het streefdosisniveau van 150 tot 450 x 10⁶ CAR-positieve T-cellen (zie tabel 4 in rubriek 5.1 voor het overeenkomstige dosisbereik van CAR-positieve levensvatbare T-cellen). Bijwerkingen worden weergegeven per MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1 000, < 1/100), zelden (≥ 1/10 000, < 1/1 000), zeer zelden (< 1/10 000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3. Bijwerkingen waargenomen bij patiënten behandeld met Abecma

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie alle graden
Infecties en parasitaire aandoeningen ^a	Infecties – bacteriële	Zeer vaak
	Infecties – virale	Zeer vaak
	Infecties – pathogeen niet-gespecificeerd	Zeer vaak
	Infecties – schimmels	Vaak
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie	Zeer vaak
	Leukopenie	Zeer vaak
	Trombocytopenie	Zeer vaak
	Febriële neutropenie	Zeer vaak
	Lymfopenie	Zeer vaak
	Anemie	Zeer vaak
	Diffuse intravasale stolling	Vaak
Immuunsysteem-aandoeningen	Cytokine-‘release’-syndroom	Zeer vaak
	Hypogammaglobulinemie	Zeer vaak
	Hemofagocytair	Vaak
	lymfohistiocytose*	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypofosfatemie	Zeer vaak
	Hypokaliëmie	Zeer vaak
	Hyponatriëmie	Zeer vaak
	Hypocalciëmie	Zeer vaak
	Hypoalbuminemie	Zeer vaak
	Verminderde eetlust	Zeer vaak
	Hypomagnesiëmie	Zeer vaak
Psychische stoornissen	Delier ^b	Vaak
	Slapeloosheid	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Encefalopathie ^c	Zeer vaak
	Hoofdpijn*	Zeer vaak
	Duizeligheid ^d	Zeer vaak
	Insulten	Vaak
	Hemiparese	Vaak
	Afasie ^e	Vaak
	Ataxie ^f	Vaak
	Motorische functiestoornis ^g	Vaak
Tremor	Vaak	
Hartaandoeningen	Tachycardie*	Zeer vaak
	Atriumfibrilleren*	Vaak
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Zeer vaak
	Hypotensie* ^h	Zeer vaak

Stelsel/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie alle graden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu Hoest Longoedeem Hypoxie*	Zeer vaak Zeer vaak Vaak Vaak
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Braken Diarree Misselijkheid Obstipatie Gastro-intestinale bloeding ⁱ	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie Myalgie	Zeer vaak Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie* Vermoeidheid* ^j Asthenie Oedeem ^k Rillingen*	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak
Onderzoeken	Alanineaminotransferase verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd Alkalische fosfatase in het bloed verhoogd C--reactief proteïne verhoogd*	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak

*Bijwerking die is gemeld als een manifestatie van CRS.

^a Bijwerkingen uit stelsel/orgaanklasse Infecties en parasitaire aandoeningen zijn gegroepeerd per soort pathogeen.

^b Delier omvat delirium, desoriëntatie, hallucinatie.

^c Encefalopathie omvat amnesie, bradyfrenie, cognitieve stoornis, verwardheid, verstoring van het aandachtsvermogen, dyscalculie, dysgrafie, encefalopathie, lethargie, geheugenstoornis, veranderingen in mentale status, metabole encefalopathie, slaperigheid, toxische encefalopathie.

^d Duizeligheid omvat duizeligheid, presyncope, syncope, vertigo.

^e Afasie omvat afasie, dysartrie.

^f Ataxie omvat ataxie, loopstoornissen.

^g Motorische functiestoornis omvat motorische stoornis, spierspasmen, spierzwakte.

^h Hypotensie omvat hypotensie, orthostatische hypotensie.

ⁱ Gastro-intestinale bloeding omvat gastro-intestinale bloeding, hemorroïdale bloeding, melena, mondbloeding.

^j Vermoeidheid omvat vermoeidheid, malaise.

^k Oedeem omvat oedeem, gezichtsoedeem, gegeneraliseerd oedeem, perifeer oedeem, perifere zwelling.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Cytokine-‘release’-syndroom

In de samengevoegde studies (KarMMa en CRB-401) trad CRS op bij 81,0% van de patiënten die Abecma kregen. CRS van graad 3 of hoger (Lee et al, 2014) trad op bij 5,4% van de patiënten, met fatale (graad 5) CRS gemeld bij 0,5% van de patiënten. De mediane tijd tot begin, elke graad, was 1 dag (bereik: 1 tot 17) en de mediane duur van CRS was 5 dagen (bereik: 1 tot 63).

De meest voorkomende manifestaties van CRS waren onder meer pyrexie (78,3%), hypotensie (32,1%), tachycardie (25,5%), rillingen (23,4%), hypoxie (16,3%), verhoogd C-reactief proteïne (16,3%), hoofdpijn (14,7%) en vermoeidheid (10,9%). Bijwerkingen van graad 3 of hoger die kunnen worden waargenomen in verband met CRS, waren atriumfibrilleren, capillaireleksyndroom, hypotensie, hypoxie en HLH/MAS.

Van de 184 patiënten kreeg 45,1% tocilizumab; 32,6% kreeg een enkele dosis terwijl 12,5% meer dan 1 dosis tocilizumab kreeg voor de behandeling van CRS. In het algemeen kreeg 15,8% van de patiënten over de beoogde dosisniveaus ten minste 1 dosis corticosteroïden voor de behandeling van CRS. Van de 92 patiënten kreeg, bij de streefdosis van 450 x 10⁶ CAR-positieve T-cellen, 54,3% van de patiënten tocilizumab en 22,8% ten minste 1 dosis corticosteroïden voor de behandeling van CRS. Zie rubriek 4.4 voor begeleiding bij controle en behandeling.

Neurologische bijwerkingen

In de samengevoegde studies waren bij de 184 patiënten, onafhankelijk van toeschrijving van neurotoxiciteit door de onderzoeker, de meest voorkomende neurologische of psychiatrische bijwerkingen: hoofdpijn (28,8%), duizeligheid (15,2%), verwardheid (13,0%), slapeloosheid (9,8%), angst (8,2%), tremor (8,2%) en slaperigheid (6,5%). Andere neurologische bijwerkingen die optraden met een lagere frequentie en als klinisch belangrijk werden beschouwd, waren afasie (4,3%) en encefalopathie (4,3%).

CAR-T-cel-geassocieerde neurotoxiciteit werd in de KarMMA-studie primair vastgesteld door de onderzoekers. Deze trad op bij 18,0% van de 128 patiënten die Abecma kregen, waarvan bij 3,1% van de patiënten graad 3 (geen bijwerkingen van graad 4 of 5). De mediane tijd tot het begin van de eerste bijwerking was 2 dagen (bereik: 1 tot 10). De mediane duur was 3 dagen (bereik: 1 tot 26). In het algemeen kreeg 7,8% van de patiënten ten minste 1 dosis corticosteroïden voor de behandeling van CAR-T-cel-geassocieerde neurotoxiciteit, terwijl bij de streefdosis van 450×10^6 CAR-positieve T-cellen 14,8% van de patiënten ten minste 1 dosis corticosteroïden kreeg. De meest voorkomende manifestaties van door de onderzoeker vastgestelde neurotoxiciteit bestond uit verwardheid (9,4%), encefalopathie (5,5%), afasie (4,7%), hallucinatie (3,1%) en veranderingen in de mentale toestand (3,1%). Zie rubriek 4.4 voor begeleiding bij de monitoring en behandeling.

Febriële neutropenie en infecties

In de samengevoegde studies traden infecties op bij 71,2% van de patiënten. Bij 23,4% van de patiënten traden infecties op van graad 3 of 4. Infecties van graad 3 of 4 met een niet-gespecificeerd pathogeen traden op bij 17,9%, virale infecties bij 7,1%, bacteriële infecties bij 3,8% en schimmelinfecties bij 0,5% van de patiënten. Fatale infecties met een niet-gespecificeerd pathogeen werden gemeld bij 1,6% van de patiënten en 0,5% van de patiënten had een fatale schimmel- of virusinfectie. Zie rubriek 4.4 voor begeleiding bij controle en behandeling.

Febriële neutropenie (graad 3 of 4) werd waargenomen bij 14,7% van de patiënten na Abecma-infusie. Febriële neutropenie kan gelijktijdig met CRS optreden. Zie rubriek 4.4 voor begeleiding bij monitoring en behandeling.

Langdurige cytopenie

Patiënten kunnen na lymfodepletie-chemotherapie en Abecma-infusie langdurig cytopenieën vertonen. In de samengevoegde studies was bij de laatste evaluatie in de eerste maand na Abecma-infusie bij 34,8% van de 178 patiënten met neutropenie van graad 3 of 4 en 72,7% van de 110 patiënten met trombocytopenie van graad 3 of 4 dit niet verdwenen. Van de 62 patiënten met neutropenie die niet verdwenen was in maand 1, herstelde 82,3% van neutropenie van graad 3 of 4 met een mediane tijd tot herstel vanaf Abecma-infusie van 1,9 maanden. Van de 80 patiënten met trombocytopenie die niet verdwenen was in maand 1, herstelde 71,3% van trombocytopenie van graad 3 of 4 met de mediane tijd tot herstel van 2,2 maanden. Zie rubriek 4.4 voor begeleiding bij monitoring en behandeling.

Hypogammaglobulinemie

Hypogammaglobulinemie werd gemeld bij 19,6% van de patiënten die werden behandeld met Abecma in de samengevoegde onderzoeken met een mediane tijd tot het begin van 100 dagen (bereik: 15 tot 326). Zie rubriek 4.4 voor begeleiding bij monitoring en behandeling.

Immunogeniciteit

Abecma heeft het vermogen om antilichamen tegen CAR te induceren. In klinische onderzoeken werd de humorale immunogeniciteit van Abecma gemeten door bepaling van anti-CAR-antilichaam in serum vóór en na de toediening. In de samengevoegde studies testte 4,3% van de patiënten positief voor anti-CAR-antilichamen voor de infusie en 50,5% na de infusie. Er is geen bewijs dat de aanwezigheid van reeds bestaande anti-CAR-antilichamen na de infusie een invloed hebben op de cellulaire expansie, veiligheid of werkzaamheid van Abecma.

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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens over overdosering met Abecma.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: nog niet toegewezen, ATC-code: nog niet toegewezen

Werkingsmechanisme

Abecma is een chimere antigeenreceptor (CAR)-positieve T-celtherapie die zich richt op B-celmaturatie-antigeen (BCMA), die tot expressie komt aan het oppervlak van normale en maligne plasmacellen. Het CAR-construct beschikt over een anti-BCMA scFv-targeting-domein voor antigeenspecificiteit, een transmembraandomein, een CD3-zeta T-celactivatie-domein en een 41BB-costimulator domein. Antigeen-specifieke activering van Abecma resulteert in CAR-positieve T-celproliferatie, cytokinesecretie en daaropvolgende cytolytische dood van cellen die BCMA tot expressie brengen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

KarMMA is een open-label, eenarmig, multicentrisch onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van Abecma bij volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die ten minste 3 eerdere behandelingen tegen myeloom hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38-antilichaam, en die niet reageerden op het laatste behandelingsregime. Patiënten met CZS-aantasting door het myeloom, een voorgeschiedenis van andere BCMA-gerichte therapieën, allogene SCT of eerdere genterapie gebaseerd op andere genetisch gemodificeerde T-celtherapie werden uitgesloten. Patiënten met een voorgeschiedenis van CZS-aandoeningen (zoals insulten), onvoldoende lever-, nier-, beenmergfunctie, hart- en longfunctie of een huidige behandeling met immunosuppressiva werden uitgesloten.

Het onderzoek bestond uit: voorbehandeling (screening, leukaferese en overbruggingstherapie [indien nodig]); de behandeling (lymfodepletie-chemotherapie en Abecma-infusie); en nabehandeling (lopend) gedurende ten minste 24 maanden na de Abecma-infusie of tot gedocumenteerde ziekteprogressie, afhankelijk van welke periode langer is. De lymfodepletie-chemotherapieperiode was een cyclus van 3 dagen met cyclofosfamide (300 mg/m² i.v. infusie dagelijks gedurende 3 dagen) en fludarabine (30 mg/m² i.v. infusie dagelijks gedurende 3 dagen) vanaf 5 dagen voorafgaand aan de streefdatum voor infusie met Abecma. Patiënten werden opgenomen in het ziekenhuis gedurende 14 dagen na infusie met Abecma om mogelijke CRS en neurotoxiciteit te controleren en te behandelen.

Van de 140 patiënten die waren opgenomen (d.w.z. die leukaferese ondergingen), kregen 128 patiënten de Abecma-infusie. Van de 140 patiënten kreeg slechts één patiënt het geneesmiddel niet vanwege productiefalen. Tevens werden elf andere patiënten niet behandeld met Abecma, vanwege het besluit van de arts (n = 3), terugtrekking van de patiënt (n = 4), bijwerkingen (n = 1), progressieve ziekte (n = 1) of overlijden (n = 2) voorafgaand aan de toediening van Abecma.

Antikankertherapie voor het beheersen van de ziekte (ter overbrugging) was toegestaan tussen aferese en lymfodepletie waarbij de laatste dosis ten minste 14 dagen voorafgaand aan het begin van de lymfodepletie-chemotherapie werd toegediend. Van de 128 patiënten die behandeld waren met Abecma, kregen de meeste patiënten (87,5%) antikankerbehandeling voor ziektebeheersing, volgens het oordeel van de onderzoeker.

De streefdoses in het klinisch onderzoek waren 150, 300 of 450 x 10⁶ CAR-positieve T-cellen per infusie. Het toegestane dosisbereik was 150 tot 540 x 10⁶ CAR-positieve T-cellen. In tabel 4 hieronder worden de streefdosisniveaus weergegeven die gebruikt werden in het klinisch onderzoek op basis van het totale aantal CAR-positieve T-cellen en het overeenkomstige bereik van de werkelijk toegediende dosis, gedefinieerd als CAR-positieve levensvatbare T-cellen.

Tabel 4. Totale dosis CAR-positieve T-cellen met het overeenkomstige dosisbereik van CAR-positieve levensvatbare T-cellen (x10⁶)

Streefdosis op basis van het totale aantal CAR-positieve T-cellen, inclusief levensvatbare en niet-levensvatbare cellen (x10⁶)	CAR-positieve levensvatbare T-cellen (x10⁶) (min., max.)
150	133 tot 181
300	254 tot 299
450	307 tot 485

Tabel 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de patiënt en de ziekte voor de ingeschreven en behandelde patiënten in het onderzoek.

Tabel 5. Baselinekenmerken demografie/ziekte voor de onderzoekspopulatie

Kenmerken	Totaal ingeschreven (n = 140)	Totaal behandeld (n = 128)
Leeftijd (jaar)		
Mediaan (min., max.)	60,5 (33, 78)	60,5 (33, 78)
≥ 65 jaar, n (%)	48 (34,3%)	45 (35,2)
≥ 75 jaar, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Geslacht, mannelijk, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Ras, n (%)		
Aziatisch	3 (2,1)	3 (2,3)
Zwart	8 (5,7)	6 (4,7)
Blank	113 (80,7)	103 (80,5)
ECOG-prestatiestatus, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)
Patiënten met extramedullair plasmacytoom, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Tijd sinds de oorspronkelijke diagnose (jaar), mediaan (min., max.)	6 (1,0, 17,9)	6 (1,0, 17,9)
Voorafgaand aan de stamceltransplantatie, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Baseline cytogenetisch hoog risico^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)

Kenmerken	Totaal ingeschreven (n = 140)	Totaal behandeld (n = 128)
Beoordeeld ISS-stadium bij de baseline (afgeleid)^d, n (%)		
Stadium I	14 (10,0)	14 (10,9)
Stadium II	97 (69,3)	90 (70,3)
Stadium III	26 (18,6)	21 (16,4)
Onbekend	3 (2,1)	3 (2,3)
Aantal eerdere antimyeloombehandelingen^e, mediaan (min., max.)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Drievoudig refractair^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Creatinineklaring (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 tot < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 tot < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 tot < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

Max. = maximum; min. = minimum

^a Deze patiënten hadden een ECOG-score van < 2 bij de screening om in aanmerking te komen voor deelname, maar vervolgens verslechterte naar een ECOG-score van ≥ 2 bij de baseline voor de start van LD-chemotherapie.

^b Baseline cytogenetische afwijking was gebaseerd op de baseline cytogenetica van het centraal laboratorium, indien beschikbaar. Indien het centraal laboratorium niet beschikbaar of onbekend was, werden cytogenetica voorafgaand aan de screening gebruikt.

^c Hoog risico gedefinieerd als deletie in chromosoom 17p (del[17p]), translocatie waarbij chromosomen 4 en 14 (t[4;14]) betrokken waren of translocatie waarbij chromosomen 14 en 16 (t[14;16]) betrokken waren.

^d Beoordeelde ISS werd afgeleid door middel van het baseline ISS-stadium, cytogene afwijking en serum-lactaatdehydrogenase.

^e Inductie met of zonder hematopoëtische stamceltransplantatie en met of zonder onderhoudstherapie werd beschouwd als een enkelvoudige therapie.

^f Drievoudig refractair wordt gedefinieerd als refractair voor een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38-antilichaam.

De mediane tijd van leukaferese tot de beschikbaarheid van het product was 32 dagen (bereik: 24 tot 55 dagen) en de mediane tijd van leukaferese tot infusie was 40 dagen (bereik: 33 tot 79 dagen). De mediane werkelijk toegediende dosis over alle streefdoses in het klinisch onderzoek was $315,3 \times 10^6$ CAR-positieve T-cellen (bereik 150,5 tot 518,4).

De werkzaamheid werd beoordeeld op basis van het algehele responspercentage (ORR), complete responspercentage (CR) en duur van respons (DOR), zoals vastgesteld door een onafhankelijke beoordelingscommissie. Andere effectiviteitsparameters omvatten minimale residuele ziekte (MRD) met behulp van next-generation sequencing (NGS).

Effectiviteitsparameters bij de streefdoses in het klinisch onderzoek (150 tot 450×10^6 CAR-positieve T-cellen) worden weergegeven in tabel 6. De mediane follow-up was 19,9 maanden voor alle met Abecma behandelde patiënten.

Tabel 6. Samenvatting van werkzaamheid op basis van het KarMMA-onderzoek

	Ingeschreven ^a (n = 140)	Behandelde populatie Streefdosis van Abecma (CAR-positieve T-cellen)			
		150 x 10 ^{6b} (n = 4)	300 x 10 ⁶ (n = 70)	450 x 10 ⁶ (n = 54)	Totaal 150 tot 450 x 10 ⁶ (n = 128)
Totaal responspercentage (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
95%-BI ^c	(59,4; 74,9)	(6,8;93,2)	(56,4; 79,1)	(68,6; 90,7)	(65,8; 81,1)
CR of beter, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
95%-BI ^c	(22,4; 37,6)	(0,6; 80,6)	(18,4; 40,6)	(25,9; 53,1)	(24,7; 40,9)
VGPR of beter, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
95%-BI ^c	(40,3; 56,9)	(6,8; 93,2)	(32,4; 56,7)	(50,6; 77,3)	(44,5; 61,8)
MRD-negatieve status^d en ≥ CR					
Gebaseerd op behandelde patiënten	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
95%-BI	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0 39,7	17,8; 33,4
Tijd tot respons, n	94	2	48	44	94
Mediaan (maanden)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Min., max.	0,5, 8,8	1,0, 1,0	0,5, 8,8	0,9, 2,0	0,5, 8,8
Duur van de respons (PR of beter)^e, n	94	2	48	44	94
Mediaan (maanden)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
95%-BI	8,0, 11,4	2,8, 28,8	5,4, 11,0	10,3, 17,0	8,0, 11,4

CAR = chimere antigeenreceptor; BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = volledige respons; MRD = minimale residuele ziekte; NI = niet inschatbaar; PR = gedeeltelijke respons; sCR = strikte volledige respons; VGPR = zeer goede partiële respons.

^a Alle patiënten die leukafese ondergingen.

^b De 150 x 10⁶ CAR-positieve T-celdosis maakt geen deel uit van het goedgekeurde dosisbereik.

^c Voor Totaal ("Behandelde populatie" en "Ingeschreven populatie"): Wald BI; voor individuele streefdosisniveaus: Clopper-Pearson exact BI.

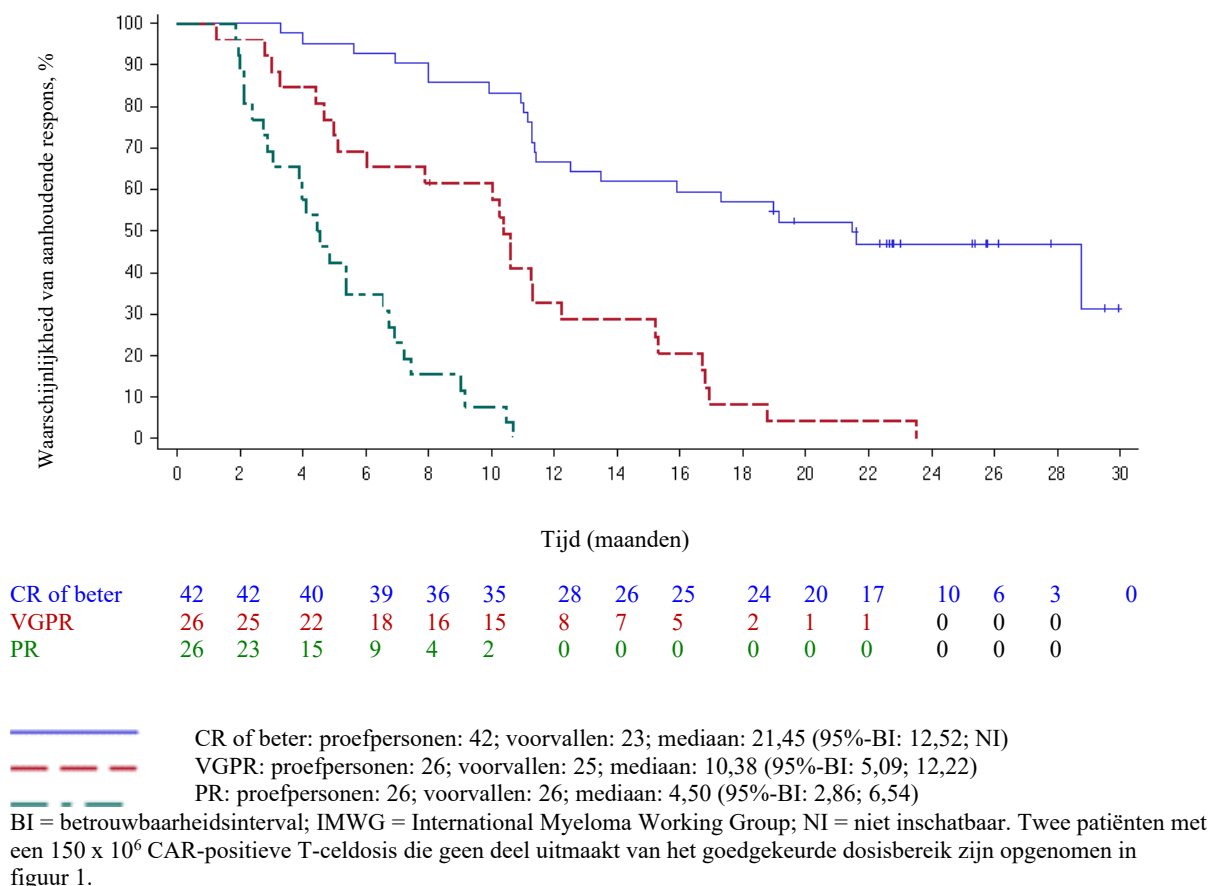
^d Op basis van een drempel van 10⁻⁵ met behulp van een next-generation sequencing assay. 95%-BI voor het percentage MRD-negativiteit werd verkregen met de Clopper-Pearson exacte BI voor de individuele streefdosisniveaus en voor de behandelde populatie.

^e Mediaan en 95%-BI zijn gebaseerd op de Kaplan-Meier-benadering.

Let op: De streefdosis is 450 x 10⁶ CAR-positieve T-cellen binnen een bereik van 150 tot 540 x 10⁶ CAR-positieve T-cellen. De 150 x 10⁶ CAR-positieve T-celdosis maakt geen deel uit van het goedgekeurde dosisbereik.

De Kaplan-Meier-curve van de duur van de respons per beste totale respons wordt getoond in afbeelding 1.

Afbeelding 1. Kaplan-Meier-curve van de duur van de respons op basis van de beoordeling door de onafhankelijke beoordelingscommissie volgens IMWG-criteria – per beste totale respons (met Abecma behandelde populatie)



Speciale patiëntengroepen

Ouderen

In het klinisch onderzoek naar Abecma waren 48 (34,3%) patiënten in het KarMMa-onderzoek 65 jaar of ouder en 5 (3,6%) waren 75 jaar of ouder (zie tabel 5). Er werden geen klinisch belangrijke verschillen in veiligheid of werkzaamheid van Abecma waargenomen tussen deze patiënten en patiënten jonger dan 65 jaar.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Abecma in alle subgroepen van pediatrische patiënten naar de behandeling van mature B-celneoplasma's (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na Abecma-infusie vermenigvuldigen de CAR-positieve T-cellen zich en ondergaan ze een snelle multi-log expansie gevolgd door een bi-exponentiële afname. De mediane tijd van de maximale uitbreiding in perifere bloed (T_{max}) trad 11 dagen na infusie op.

Abecma kan blijven bestaan in perifere bloed tot maximaal 1 jaar na de infusie.

De hoeveelheid transgen van Abecma werd positief geassocieerd met objectieve tumorrespons (gedeeltelijke respons of beter). De mediane C_{max} -waarden bij responders ($n = 93$) waren ongeveer 4,5 maal hoger vergeleken met de overeenstemmende waarden bij non-responders ($n = 34$). De mediane $AUC_{0-28 \text{ dagen}}$ bij responders ($N = 93$) was ongeveer 5,5 maal hoger dan bij non-responders ($N = 32$).

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met een verslechterde nier- en leverfunctie

Onderzoeken naar een verslechterde nier- en leverfunctie met Abecma werden niet uitgevoerd.

Effecten van leeftijd, gewicht, geslacht of ras

Leeftijd (bereik: 33 tot 78 jaar) had geen invloed op Abecma-expansieparameters. De farmacokinetiek van Abecma bij patiënten jonger dan 18 jaar is niet geëvalueerd.

Patiënten met een lager lichaamsgewicht hadden een hogere cellulaire expansie. Door de hoge variabiliteit in farmacokinetische cellulaire expansie wordt het totale effect van gewicht op de expansieparameters van Abecma niet als klinisch relevant beschouwd.

Geslacht had geen invloed op Abecma-expansieparameters.

Ras en etniciteit hadden geen significant effect op Abecma-expansieparameters.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Abecma bestaat uit gemodificeerde humane T-cellen, er zijn dus geen representatieve *in vitro*-assays, *ex vivo*-modellen of *in vivo*-modellen die de toxicologische eigenschappen van het humane product nauwkeurig kunnen beschrijven. Daarom werden traditionele toxicologische onderzoeken, gebruikt voor ontwikkeling van geneesmiddelen, niet uitgevoerd.

Genotoxiciteitsassays en carcinogeniciteitsonderzoeken werden niet uitgevoerd.

In vitro-expansiestudies met gezonde donoren en patiënten toonden geen bewijs voor transformatie en/of immortalisatie en geen preferentiële integratie vlak bij belangrijke genen in Abecma-T-cellen.

Gezien de aard van het geneesmiddel werden niet-klinische studies naar de vruchtbaarheid, reproductie en ontwikkeling niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

CryoStor CS10
Natriumchloride
Natriumgluconaat
Natriumacetaattrihydraat
Kaliumchloride
Magnesiumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Abecma is gedurende 1 jaar stabiel wanneer het wordt bewaard in de dampfase van vloeibare stikstof ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).

Elke zak moet worden toegediend binnen 1 uur na de start van het ontdooien. Na ontdooien moet de hoeveelheid van het geneesmiddel bestemd voor infusie bij kamertemperatuur (20°C – 25°C) worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren in de dampfase van vloeibare stikstof ($\leq -130^{\circ}\text{C}$) en het product moet bevroren blijven totdat de patiënt klaar is voor de behandeling om ervoor te zorgen dat de levensvatbare, levende autologe cellen beschikbaar zijn voor toediening aan de patiënt. Het geneesmiddel mag NIET worden ingevroren na ontdooien.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ontdooien, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ethyleenvinylacetaat cryopreservatiezak(ken) met verzegeld toegevoegd buisje met 10-30 ml (50 ml zak), 30-70 ml (250 ml zak) of 55-100 ml (500 ml zak) celdispersie.

Elke cryopreservatiezak is afzonderlijk verpakt in een metalen cassette.

Eén individuele behandelingsdosis bestaat uit één of meer infuuszakken van dezelfde grootte en hetzelfde vulvolume.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Abecma dient binnen het behandelcentrum te worden vervoerd in gesloten, onbreekbare, lekdichte containers.

Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Abecma hanteren, moeten gepaste voorzorgsmaatregelen treffen (dragen van handschoenen en bril) om mogelijke overdracht van besmettelijke ziekten te vermijden.

Vorbereiding voorafgaand aan toediening

Voorafgaand aan de Abecma-infusie moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatie van de patiënt op de Abecma-cassette(s), de infuuszak(ken) en het 'vrijgifte voor infusie'-certificaat (RfIC). De Abecma-infuuszak mag niet worden verwijderd uit de cassette als de informatie op het voor de patiënt specifieke etiket niet overeenkomt met de betreffende patiënt. Er moet onmiddellijk contact worden opgenomen met het bedrijf als er verschillen bestaan tussen de etiketten en de identificatie van de patiënt.

Als er meer dan één infuuszak is ontvangen voor de behandeling, ontdooi dan de infuuszakken een voor een. De timing voor ontdooien van Abecma en de infusie moet gecoördineerd worden. De

infusiestarttijd moet vooraf worden bevestigd en worden aangepast voor ontgooien, zodat Abecma beschikbaar is voor infusie als de patiënt klaar is.

Ontgooien

- Haal de Abecma-infuuszak uit de cassette en inspecteer de infuuszak vóór het ontgooien op eventuele beschadigingen van de integriteit van de container, zoals barsten of scheuren. Als de infuuszak beschadigd lijkt of lekt, mag het middel niet worden toegediend en moet het worden verwijderd overeenkomstig de lokale richtlijnen voor het hanteren van afvalmateriaal van humane oorsprong.
- Plaats de infuuszak in een tweede steriele zak.
- Ontdooi Abecma bij ongeveer 37°C met behulp van een goedgekeurd ontgooitoestel of waterbad totdat er geen ijs meer zichtbaar is in de infuuszak. Meng voorzichtig de inhoud van de zak met verschillende klompjes cellulair materiaal. Als zichtbare celklompjes overblijven, blijf de inhoud van de zak dan voorzichtig mengen. Kleine klompjes cellulair materiaal zouden zich moeten verspreiden door het voorzichtig mengen. Abecma niet wassen, afdraaien en/of resuspenderen in nieuwe media vóór de infusie.

Toediening van Abecma

- Vul de lijn van de infuusset met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie vóór de infusie.
- Infundeer Abecma binnen 1 uur na de start van het ontgooien, zo snel als de zwaartekracht toelaat.
- Nadat de gehele inhoud van de infuuszak is toegediend, moeten de lijnen gespoeld worden met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie met dezelfde infusiesnelheid, om ervoor te zorgen dat al het product is toegediend.
- Volg dezelfde procedure voor alle daaropvolgende infuuszakken voor de geïdentificeerde patiënt.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Ongebruikt geneesmiddel en al het materiaal dat in aanraking is gekomen met Abecma (vast en vloeibaar afval) dient te worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval volgens de lokale richtlijnen voor het hanteren van materiaal van humane oorsprong.

Accidentele blootstelling

In geval van accidentele blootstelling moeten de lokale richtlijnen voor het hanteren van materiaal van humane oorsprong worden gevolgd. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Abecma, moeten worden ontsmet met een geschikt ontsmettingsmiddel.

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

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

EU/1/21/1539/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 augustus 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

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

BIJLAGE II

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

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

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Celgene Corporation
Building S12
556 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

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

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

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

• **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Belangrijke elementen:

Beschikbaarheid van tocilizumab en kwalificatie van het centrum via het gecontroleerde distributieprogramma

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat ziekenhuizen en hun geassocieerde centra die Abecma verstrekken, gekwalificeerd zijn in overeenstemming met het overeengekomen gecontroleerde distributieprogramma door:

- te zorgen voor onmiddellijke toegang in het centrum tot één dosis tocilizumab per patiënt voorafgaand aan Abecma-infusie. Het behandelcentrum moet toegang hebben tot een extra dosis tocilizumab binnen 8 uur na elke vorige dosis. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is als gevolg van een tekort dat wordt vermeld in de EMA-catalogus van tekorten (*EMA shortage catalogue*), moet worden verzekerd dat geschikte alternatieve maatregelen op de locatie beschikbaar zijn om CRS anders dan met tocilizumab te behandelen.
- ervoor te zorgen dat professionele zorgverleners die betrokken zijn bij de behandeling van een patiënt, het educatieve programma hebben voltooid.

Educatief programma

Voorafgaand aan de introductie van Abecma in elke lidstaat moet de vergunninghouder met de nationale bevoegde instantie overeenstemming bereiken over de inhoud en de vorm van de opleidingsmaterialen.

Educatief programma voor zorgverleners

Alle zorgverleners die verwacht worden Abecma voor te schrijven, te verstrekken en toe te dienen, zullen een leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg krijgen met informatie over:

- identificatie van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen;
- behandeling van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen;
- adequate controle van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen;
- verstrekken van alle relevante informatie aan patiënten;
- Het behandelcentrum moet toegang hebben tot een extra dosis tocilizumab binnen 8 uur na elke vorige dosis. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is als gevolg van een tekort dat wordt vermeld in de EMA-catalogus van tekorten (*EMA shortage catalogue*), moet worden verzekerd dat geschikte alternatieve maatregelen op de locatie beschikbaar zijn om CRS anders dan met tocilizumab te behandelen.
- contactgegevens voor tumormonstertesten na het ontstaan van een secundaire maligniteit van T-cel-oorsprong;
- het onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van Abecma en het belang om bij te dragen aan een dergelijk onderzoek;
- ervoor zorgen dat bijwerkingen adequaat en op gepaste wijze worden gemeld;
- ervoor zorgen dat er gedetailleerde instructies over de procedure voor ontdoeien worden gegeven.

Educatief programma voor patiënten

Alle patiënten die Abecma krijgen, zullen een patiëntenkaart krijgen met de volgende kernboodschappen:

- de risico's van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen in verband met Abecma;
- de noodzaak om onmiddellijk de symptomen van vermoede CRS en neurotoxiciteit aan de behandelend arts te melden;
- de noodzaak om in de nabijheid van de locatie te blijven waar Abecma is toegediend, gedurende ten minste 4 weken na Abecma-infusie;
- de noodzaak om de patiëntenkaart altijd bij zich te dragen;

- een herinnering voor de patiënt om de patiëntenkaart te tonen aan elke beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, ook in geval van nood, en een boodschap voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dat de patiënt met Abecma wordt behandeld;
 - velden voor het noteren van de contactgegevens van de voorschrijvende arts en het batchnummer.
- **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
Om de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van Abecma verder te karakteriseren bij volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die minimaal drie eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38-antilichaam, en bij wie ziekteprogressie is opgetreden tijdens de laatste behandeling, zal de vergunninghouder een prospectief onderzoek op basis van gegevens uit een register uitvoeren volgens een overeengekomen protocol en de resultaten hiervan indienen.	Tussentijdse verslagen in te dienen volgens het RMP. Laatste verslag: Q1 2043

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van Abecma bij volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die minimaal drie eerdere behandelingen hebben gekregen, moet de vergunninghouder de resultaten van het fase 3-onderzoek KarMMa-3 (MM-003) indienen waarin de werkzaamheid en veiligheid van Abecma worden vergeleken met standaardbehandelingen bij proefpersonen met recidiverend en refractair multipel myeloom.	Januari 2024

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (CASSETTE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Abecma 260-500 x 10⁶ cellen dispersie voor infusie
idecabtagene vicleucel (CAR+ levensvatbare T-cellen)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Autologe humane T-cellen *ex vivo* genetisch gemodificeerd met behulp van een lentivirale vector die codeert voor een chimere antigeenreceptor (CAR) die BCMA herkent.
Bevat 260–500 x 10⁶ CAR+ levensvatbare T-cellen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: CryoStor CS10, natriumchloride, natriumgluconaat, natriumacetaattrihydraat, kaliumchloride, magnesiumchloride, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie
10-30 ml per zak
30-70 ml per zak
55-100 ml per zak

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Niet bestralen.
Intraveneus gebruik.
Meng de inhoud van de zak tijdens het ontdooien.
Gebruik GEEN leukodepletiefilter.
STOP, patiënt-ID bevestigen.

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(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de vriezer in de dampfase van vloeibare stikstof ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).
Ontdooi het geneesmiddel niet tot het gebruik ervan.
Niet opnieuw invriezen.

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

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde menselijke bloedcellen.
Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale richtlijnen voor het hanteren van afval van materiaal van humane oorsprong.

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

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

EU/1/21/1539/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES**SEC:**

Voornaam:
Achternaam:
Geboortedatum patiënt:
Aph ID/DIN:
JOIN:
Lot:
Identificatienr. zak:

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 OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

INFUUSZAK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Abecma 260-500 x 10⁶ cellen dispersie voor infusie
idecabtagene vicleucel (CAR+ levensvatbare T-cellen)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Autologe humane T-cellen *ex vivo* genetisch gemodificeerd met behulp van een lentivirale vector die codeert voor een chimere antigeenreceptor (CAR) die BCMA herkent.
Bevat 260–500 x 10⁶ CAR+ levensvatbare T-cellen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: CryoStor CS10, natriumchloride, natriumgluconaat, natriumacetaat trihydraat, kaliumchloride, magnesiumchloride, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie
10-30 ml per zak
30-70 ml per zak
55-100 ml per zak

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Niet bestralen.
Intraveneus gebruik.
Meng de inhoud van de zak tijdens het ontdooien.
Gebruik GEEN leukodepletiefilter.

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(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de vriezer in de dampfase van vloeibare stikstof ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).
Het geneesmiddel niet ontdooien tot het gebruik ervan.
Niet opnieuw invriezen.

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

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde menselijke bloedcellen.
Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale richtlijnen voor het hanteren van afval van materiaal van humane oorsprong.

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

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

EU/1/21/1539/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Voornaam:
Achternaam:
Geboortedatum patiënt:
Aph ID/DIN:
JOIN:
Lot:
Identificatienr. zak:

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 OP HET ‘VRIJGIFTE VOOR INFUSIE’-CERTIFICAAT (RfIC) BIJGELEVERD BIJ ELKE LEVERING VOOR ÉÉN PATIËNT MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Abecma 260 - 500 x 10⁶ cellen dispersie voor infusie
idecabtagene vicleucel (CAR+ levensvatbare T-cellen)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Autologe humane T-cellen *ex vivo* genetisch gemodificeerd met behulp van een lentivirale vector die codeert voor een chimere antigeenreceptor (CAR) die BCMA herkent.

3. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID EN DOSERING VAN HET GENEESMIDDEL

Identificatienummer van zak voor toediening	Werkelijk vulvolume (ml)*	Aantal CAR+ levensvatbare T-cellen per zak
Identificatienr. zak:		
Identificatienr. zak: <input type="checkbox"/> N.v.t.		
Identificatienr. zak: <input type="checkbox"/> N.v.t.		
Identificatienr. zak: <input type="checkbox"/> N.v.t.		
Identificatienr. zak: <input type="checkbox"/> N.v.t.		
Identificatienr. zak: <input type="checkbox"/> N.v.t.		
Identificatienr. zak: <input type="checkbox"/> N.v.t.		
Identificatienr. zak: <input type="checkbox"/> N.v.t.		
Totaal aantal zakken voor toediening	Totaal dosisvolume	Dosis (totaal aantal CAR+ levensvatbare T-cellen)

*Het werkelijke volume is het volume geneesmiddel dat zich in elke zak bevindt en is mogelijk niet hetzelfde als het streefvolume dat vermeld staat op het etiket van de zak met het geneesmiddel.

4. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

5. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

BEWAAR DIT DOCUMENT EN HOUD HET BESCHIKBAAR BIJ DE VOORBEREIDING VAN DE TOEDIENING VAN ABECMA.

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

6. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet van toepassing.

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM EN ANDERE PARTIJSPECIFIEKE INFORMATIE

Informatie over het product en de dosering

Vervaardigd door:	
Fabricagedatum:	
Uiterste gebruiksdatum:	
Levensvatbaarheidspercentage van de cellen:	

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

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde menselijke bloedcellen.
Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale richtlijnen voor het hanteren van afval van materiaal van humane oorsprong.

9. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Patiënteninformatie

Voornaam:		Achternaam:	
Geboortedatum:		Lotnummer:	
JOIN:		Land:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

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

EU/1/21/1539/001

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Abecma 260 tot 500 x 10⁶ cellen dispersie voor infusie idecabtagene vicleucel (CAR+ levensvatbare T-cellen)

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

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts geeft u een waarschuwingskaart voor patiënten. Lees deze zorgvuldig en volg de instructies op.
- Toon deze waarschuwingskaart voor patiënten altijd aan uw arts of verpleegkundige als u ze ziet of als u in het ziekenhuis wordt opgenomen.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Abecma is en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken 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 Abecma is en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Abecma?

Abecma is een soort geneesmiddel dat een ‘genetisch gemodificeerde celtherapie’ wordt genoemd. De werkzame stof in het geneesmiddel is idcabtagene vicleucel en is gemaakt van uw eigen witte bloedcellen, T-cellen genaamd.

Waarvoor wordt Abecma gebruikt?

Abecma wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met multipel myeloom, wat een kanker is van het beenmerg.

Het wordt toegediend als eerdere behandelingen voor uw kanker niet hebben gewerkt of de kanker terug is gekomen.

Hoe werkt Abecma?

De witte bloedcellen worden uit uw bloed gehaald en worden genetisch gemodificeerd zodat ze zich kunnen richten op de myeloomcellen in uw lichaam.

Wanneer Abecma in uw bloed wordt gebracht door middel van een infusie, zullen de gemodificeerde witte bloedcellen de myeloomcellen doden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u denkt dat u misschien allergisch bent, vraag uw arts dan om advies.
- U bent allergisch voor een van de stoffen in de geneesmiddelen die u krijgt voor lymfodepletie-chemotherapie die gebruikt wordt om uw lichaam voor te bereiden op de behandeling met Abecma.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt en als u:

- long- of hartproblemen heeft.
- een lage bloeddruk heeft.
- een stamceltransplantatie heeft gehad in de afgelopen 4 maanden.
- klachten of symptomen van graft-versus-host-ziekte heeft. Dit gebeurt als getransplanteerde cellen uw lichaam aanvallen, waardoor symptomen zoals huiduitslag, misselijkheid, overgeven, diarree en bloederige ontlasting ontstaan.
- een infectie heeft. De infectie zal worden behandeld voordat u Abecma krijgt toegediend.
- merkt dat de symptomen van uw kanker erger worden. Bij myeloom kan dit onder meer koorts, gevoel van zwakte, botpijn, onverklaard gewichtsverlies zijn.
- een infectie met het cytomegalovirus (CMV), hepatitis B- of C-virus of humaan immunodeficiëntievirus (HIV) heeft gehad.
- een vaccinatie heeft gehad in de voorafgaande 6 weken of van plan bent om er een te krijgen in de komende paar maanden.

Als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is (of u niet zeker bent), neem dan contact op met uw arts voordat u Abecma krijgt.

Testen en onderzoeken

Voordat u Abecma krijgt, zal uw arts:

- uw longen, hart en bloeddruk controleren.
- letten op tekenen van infectie; een infectie zal worden behandeld voordat u Abecma krijgt.
- controleren of uw kanker erger wordt.
- controleren op CMV-, hepatitis B-, hepatitis C- of HIV-infectie.

Nadat u Abecma heeft gekregen

- Er zijn ernstige bijwerkingen die u onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige moet vertellen en waarvoor u misschien onmiddellijk medische hulp moet krijgen. Zie rubriek 4 onder 'Ernstige bijwerkingen'.
- Uw arts zal uw bloedbeeld regelmatig controleren aangezien het aantal bloedcellen kan dalen.
- Blijf gedurende ten minste 4 weken in de buurt van het behandelcentrum waar u Abecma heeft gekregen. Zie rubriek 3 en 4.
- U mag geen bloed, organen, weefsels of cellen doneren voor transplantatie.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Abecma mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast dit middel nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor vrij verkrijgbare geneesmiddelen.

Geneesmiddelen die invloed hebben op uw immuunsysteem

Voordat u Abecma krijgt, moet u uw arts of verpleegkundige vertellen of u geneesmiddelen gebruikt die uw afweersysteem verzwakken, zoals corticosteroiden. Dit is omdat deze geneesmiddelen de werking van Abecma kunnen beïnvloeden.

Zie rubriek 3 voor informatie over de geneesmiddelen die u krijgt voordat u Abecma krijgt.

Vaccinaties

U mag bepaalde vaccins, die levende vaccins worden genoemd, niet krijgen:

- in de 6 weken voordat u een korte behandeling met chemotherapie (genaamd lymfodepletie-chemotherapie) krijgt om uw lichaam voor te bereiden op Abecma.
- tijdens de behandeling met Abecma.
- na de behandeling terwijl het afweersysteem aan het herstellen is.

Praat met uw arts als u eventuele vaccinaties nodig heeft.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Dit is omdat de effecten van Abecma bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven niet bekend zijn en schadelijk kunnen zijn voor uw ongeboren baby of kind dat borstvoeding krijgt.

- Als u zwanger bent of denkt zwanger te zijn na de behandeling met Abecma, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.
- U krijgt een zwangerschapstest voordat de behandeling begint. Abecma mag alleen worden gegeven als de testresultaten aantonen dat u niet zwanger bent.

Bespreek zwangerschap met uw arts als u Abecma heeft gekregen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U mag geen voertuigen besturen, machines bedienen of deelnemen aan activiteiten waarvoor u alert moet zijn gedurende ten minste 8 weken na de behandeling of totdat uw arts u zegt dat u volledig bent hersteld. Abecma kan slaperigheid veroorzaken, kan leiden tot verwardheid of aanvallen (stuipen).

Abecma bevat natrium, kalium en dimethylsulfoxide (DMSO)

Dit geneesmiddel bevat tot 752 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per dosis. Dit komt overeen met 37,6% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Dit middel bevat tot 274 mg kalium per dosis. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten op een gecontroleerd kaliumdieet.

Als u niet eerder bent blootgesteld aan DMSO, moet u tijdens de eerste minuten van de infusieperiode nauwlettend worden geobserveerd.

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

Bloed geven om Abecma te maken uit uw witte bloedcellen

- Uw arts zal wat bloed van u afnemen via een slangetje (katheter) in uw ader. Sommige van uw witte bloedcellen worden gescheiden van uw bloed en de rest van uw bloed wordt teruggeleid uw lichaam in. Deze procedure heet 'leukaferese' en kan 3 tot 6 uur duren. Dit proces moet misschien worden herhaald.
- Uw witte bloedcellen worden dan ingevroren en opgestuurd om Abecma te maken.

Andere geneesmiddelen die u krijgt vóór Abecma

- Een paar dagen voordat u Abecma krijgt, krijgt u een korte behandeling met chemotherapie. Dit is om uw bestaande witte bloedcellen te verwijderen.
- Kort voordat u Abecma krijgt, krijgt u paracetamol en een antihistaminicum. Dit is bedoeld om het risico op infusiereacties en koorts te verminderen.

Hoe wordt Abecma gegeven?

- Uw arts controleert of de Abecma uit uw eigen bloed werd gemaakt door te controleren of de identiteitsgegevens van de patiënt op de geneesmiddeletiketten overeenkomen met uw gegevens.
- Abecma wordt gegeven als een infusie via een lijn in uw ader.

Nadat Abecma is toegediend

- Blijf gedurende ten minste 4 weken in de buurt van het behandelcentrum waar u Abecma heeft gekregen.
- U zult in het behandelcentrum dagelijks gecontroleerd worden gedurende ten minste 10 dagen om te controleren of de behandeling werkt en om u te helpen als u bijwerkingen heeft. Zie rubriek 2 en 4.
- U mag geen bloed, organen, weefsels of cellen doneren voor transplantatie.

Als u een afspraak mist

Bel uw arts of het behandelcentrum zo snel mogelijk om een nieuwe afspraak te maken.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen nadat u Abecma heeft gekregen. Deze treden doorgaans op in de eerste 8 weken na de infusie, maar kunnen ook later ontstaan:

- koorts, rillingen, ademhalingsproblemen, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, misselijkheid, hoofdpijn, snelle hartslag, lage bloeddruk of vermoeidheid – dit kunnen symptomen zijn van cytokine-‘release’-syndroom of CRS, een ernstige of mogelijk fatale aandoening.
- verwardheid, geheugenproblemen, spraakproblemen of vertraagd spreken, moeite met het begrijpen van een gesprek, verlies van evenwicht of coördinatie, desoriëntatie, minder alert zijn (verminderd bewustzijn) of overmatige slaperigheid, verlies van bewustzijn, ijlen, aanvallen (stuipen), rillen of zwakte met verlies van beweging aan één kant van het lichaam.
- tekenen van een infectie, zoals koorts, rillingen of beven, hoesten, kortademigheid, snelle ademhaling en snelle polsslag.
- zich zeer moe, zwak of kortademig voelen, dit kunnen tekenen zijn van een laag aantal rode bloedcellen (anemie).
- blauwe plekken zonder oorzaak of gemakkelijker bloeden, zoals neusbloedingen of bloeding uit de mond of darmen, dit kan teken zijn van een laag aantal bloedplaatjes in uw bloed.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de bovengenoemde bijwerkingen krijgt, aangezien u mogelijk dringende medische behandeling nodig heeft.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- gebrek aan energie
- hoge bloeddruk
- verminderde eetlust
- verstopping van de darmen (obstipatie)
- gezwollen enkels, armen, benen en gezicht
- gewrichtspijn
- laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen, leukocyten en lymfocyten), waardoor het risico op infectie verhoogt
- infecties zoals longontsteking of infecties van de luchtwegen, mond, huid, urinewegen of bloed, die kunnen worden veroorzaakt door bacteriën, een virus of een schimmel
- laag gehalte aan antilichamen, immunoglobulinen genaamd, (hypogammaglobulinemie) die belangrijk zijn bij het bestrijden van infecties
- verlaagd gehalte van calcium, natrium, magnesium, kalium, fosfaat of albumine, wat kan leiden tot vermoeidheid, spierzwakte of -krampen of een onregelmatige hartslag
- verhoogd gehalte van leverenzymen (abnormale leverfunctietest) of een hoger gehalte van een eiwit (C-reactief proteïne) in het bloed dat kan wijzen op een ontsteking.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- ernstige ontsteking door activering van uw afweersysteem, wat kan leiden tot ernstige schade in het lichaam
- moeite met slapen
- spierpijn
- abnormale bewegingen van het lichaam of gebrek aan coördinatie
- ongelijke of onregelmatige hartslag
- vocht in de longen
- laag zuurstofgehalte in het bloed, wat kan leiden tot kortademigheid, verwarring of slaperigheid.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting 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 alleen bestemd voor artsen.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren in de dampfase van vloeibare stikstof ($\leq -130^{\circ}\text{C}$). Het geneesmiddel niet ontdooien voordat het klaar is om te worden gebruikt. Niet opnieuw invriezen.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de infuuszak beschadigd is of lekt.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde menselijke bloedcellen. Voor ongebruikte geneesmiddelen of afvalmateriaal moeten de lokale richtlijnen voor het hanteren van afval van materiaal van humane oorsprong worden gevolgd.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is idecabtagene vicleucel. Elke infuuszak met Abecma bevat idecabtagene vicleucel celdispersie in een batch-afhankelijke concentratie autologe T-cellen die zodanig genetisch gemodificeerd zijn dat ze een anti-BCMA chimere antigeenreceptor (CAR-positieve levensvatbare T-cellen) tot expressie brengen. Eén of meer infuuszakken bevatten een totaal van $260-500 \times 10^6$ CAR-positieve levensvatbare T-cellen.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn CryoStor CS10, natriumchloride, natriumgluconaat, natriumacetaatrihydraat, kaliumchloride, magnesiumchloride, water voor injecties. Zie rubriek 2 'Abecma bevat natrium, kalium en DMSO'.

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

Abecma is een kleurloze celdispersie voor infusie, geleverd in een of meerdere infuuszakken die afzonderlijk verpakt zijn in een metalen cassette. Elke zak bevat 10 ml tot 100 ml celdispersie.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

Fabrikant

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nederland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

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

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

Het is belangrijk dat u de volledige inhoud van deze procedure leest voordat u Abecma gaat toedienen.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

- Abecma dient binnen het behandelcentrum te worden vervoerd in gesloten, onbreekbare, lekdichte containers.
- Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Abecma hanteren, moeten gepaste voorzorgsmaatregelen treffen (dragen van handschoenen en bril) om mogelijke overdracht van besmettelijke ziekten te vermijden.

Voorbereiding voorafgaand aan toediening

- Voorafgaand aan de Abecma-infusie moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatie van de patiënt op de Abecma-cassette(s), de infuuszak(ken) en het 'vrijgifte voor infusie'-certificaat (RfIC).
- De Abecma-infuuszak mag niet worden verwijderd uit de cassette als de informatie op het voor de patiënt specifieke etiket niet overeenkomt met de betreffende patiënt. Er moet onmiddellijk contact worden opgenomen met het bedrijf als er verschillen bestaan tussen de etiketten en de identificatie van de patiënt.
- Als er meer dan één infuuszak is ontvangen voor de behandeling, ontdooi dan de infuuszakken een voor een. De timing voor ontdooien van Abecma en de infusie moet gecoördineerd worden. De infusiestarttijd moet vooraf worden bevestigd en worden aangepast voor ontdooien, zodat Abecma beschikbaar is voor infusie als de patiënt klaar is.

Ontdooien

- Haal de Abecma-infuuszak uit de cassette en inspecteer de infuuszak vóór het ontdooien op eventuele beschadigingen van de integriteit van de container, zoals barsten of scheuren. Als de infuuszak beschadigd lijkt of lekt, mag het middel niet worden toegediend en moet het worden verwijderd overeenkomstig de lokale richtlijnen voor het hanteren van afval van materiaal van humane oorsprong.
- Plaats de infuuszak in een tweede steriele zak.
- Ontdooi Abecma bij ongeveer 37°C met behulp van een goedgekeurd ontdooitoestel of waterbad totdat er geen ijs meer zichtbaar is in de infuuszak. Meng voorzichtig de inhoud van de zak met verschillende klompjes cellulair materiaal. Als zichtbare celklompjes overblijven, blijf de inhoud van de zak dan voorzichtig mengen. Kleine klompjes cellulair materiaal zouden zich moeten verspreiden door het voorzichtig mengen. Abecma niet wassen, afdraaien en/of resuspenderen in nieuwe middelen vóór de infusie.

Toediening van Abecma

- Gebruik GEEN leukodepletiefilter.
- Intraveneuze infusie van Abecma mag alleen worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met immunosuppressieve patiënten en in staat is om anafylaxie te behandelen.
- Controleer of tocilizumab en noodapparatuur beschikbaar zijn voorafgaand aan de infusie en tijdens de herstelperiode. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is als gevolg van een tekort dat wordt vermeld in de EMA-catalogus van tekorten (*EMA shortage catalogue*), moet worden verzekerd dat geschikte alternatieve maatregelen op de locatie beschikbaar zijn om CRS anders dan met tocilizumab te behandelen.
- Centraal-veneuze toegang kan worden gebruikt voor de infusie van Abecma en wordt aangemoedigd bij patiënten met slechte perifere toegang.
- Bevestig dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatie van de patiënt op de Abecma-infuuszak.
- Vul de slang van de infuusset met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie vóór de infusie.
- Dien Abecma toe binnen 1 uur na de start van het ontdooien en zo snel als de zwaartekracht toelaat.
- Nadat de gehele inhoud van de infuuszak is toegediend, moet de slangenset gespoeld worden met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie met dezelfde infusiesnelheid, om ervoor te zorgen dat al het product is toegediend.
- Volg dezelfde procedure voor alle daaropvolgende infuuszakken voor de geïdentificeerde patiënt.

Verwijdering van Abecma

- Ongebruikt geneesmiddel en al het materiaal dat in aanraking is gekomen met Abecma (vast en vloeibaar afval) dient te worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval volgens de lokale richtlijnen voor het hanteren van materiaal van humane oorsprong.

Accidentele blootstelling

- In geval van accidentele blootstelling moeten de lokale richtlijnen voor het hanteren van materiaal van humane oorsprong worden gevolgd. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Abecma, moeten worden ontsmet met een geschikt ontsmettingsmiddel.