

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 gemodificeerd autoloog celgebaseerd product dat T-cellen bevat die *ex vivo* zijn getransduceerd met behulp van een replicatie-incompetente lentivirale vector (LVV) die codeert voor een chimere antigeenreceptor (CAR) die zich richt op B-cel-maturatie-antigeen (BCMA), bestaande uit een murien anti-humaan-BCMA *single-chain* variabel fragment (scFv) gekoppeld aan een 4-1BB costimulerend domein en een CD3-zèta-signaaldomein.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke patiëntspecifieke infuuszak met Abecma bevat idcabtagene vicleucel in een batchafhankelijke 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 geneesmiddel is verpakt in een of meer infuuszakken met in totaal een celdispersie van 260 tot 500 x 10⁶ CAR-positieve levensvatbare T-cellen, gesuspenderd in een cryopreservatieve oplossing.

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 geneesmiddel, waaronder het aantal toe te dienen infuuszakken, wordt weergegeven in het vrijgiftecertificaat voor infusie (release for infusion certificate, RfIC) dat zich bevindt aan de binnenzijde van het deksel van het voor het vervoer gebruikte stikstofvat.

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 twee 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 EMACatalogus 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).

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 vrijgiftecertificaat voor infusie (RfIC) voor aanvullende informatie met betrekking tot de dosis.

Voorbehandeling (lymfodepletie-chemotherapie)

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

Abecma moet 2 dagen na voltooiing van de lymfodepletie-chemotherapie worden toegediend tot maximaal 9 dagen na voltooiing. De beschikbaarheid van Abecma moet worden bevestigd vóór aanvang van de lymfodepletie-chemotherapie. Als de infusie met Abecma meer dan 9 dagen wordt uitgesteld, moet de patiënt ten minste 4 weken na de laatste lymfodepletie-chemotherapie opnieuw worden behandeld met lymfodepletie-chemotherapie voordat hij of zij Abecma toegediend krijgt.

Premedicatie

Het wordt aanbevolen om ongeveer 30 tot 60 minuten vóór de infusie met Abecma premedicatie met paracetamol (500 tot 1000 mg oraal) en difenhydramine (12,5 mg intraveneus of 25 tot 50 mg oraal) of een andere H₁-antihistamine toe te dienen om de kans op een infusiereactie te verkleinen.

Profylactisch gebruik van systemische corticosteroïden dient te worden vermeden omdat dit de werking van Abecma kan verstoren. Therapeutische doses corticosteroïden 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.
- Vóór toediening moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke patiëntinformatie op de infuuszak van Abecma en de bijbehorende documentatie. Het totale aantal toe te dienen infuuszakken moet ook worden bevestigd aan de hand van de patiëntspecifieke informatie op het vrijgiftecertificaat voor infusie (RfIC) (zie rubriek 4.4).

Voor uitgebreide instructies over bereiding, toediening, te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling en verwijdering van Abecma, 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 op basis van cellen voor geavanceerde celtherapie moeten worden toegepast. Om het terugvinden van de herkomst te waarborgen, moeten de productnaam, het partijnummer en de naam van de behandelde patiënt tot 30 jaar na de uiterste gebruiksdatum van het product worden bewaard.

Autoloog gebruik

Abecma is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag in geen geval aan andere patiënten worden toegediend. Abecma mag niet worden toegediend als de informatie op de productetiketten en het vrijgiftecertificaat voor infusie (RfIC) niet overeenkomen met de identiteit van de patiënt.

Snelle ziekteprogressie

Voordat patiënten worden geselecteerd voor een behandeling met Abecma, moeten artsen rekening houden met de impact van cytogenetische afwijkingen met een hoog risico, het Revised International Staging System (R-ISS) stadium III, aanwezigheid van extramedullair plasmacytoma of hoge tumorlast, met name bij patiënten bij wie zich snelle ziekteprogressie voordoet waardoor de patiënt mogelijk niet of minder goed in staat zou zijn om te zijner tijd een infusie met CAR-T te ontvangen. Voor deze patiënten kan het optimaliseren van de overbruggingstherapie bijzonder belangrijk zijn. Sommige patiënten hebben mogelijk geen baat bij behandeling met Abecma vanwege een mogelijk verhoogd risico op vroegtijdig overlijden (zie rubriek 5.1).

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).

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. In klinische onderzoeken was de mediane tijd tot het begin van CRS 1 dag (bereik: 1 tot 17) (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 corticosteroïden worden ingesteld, zoals aangegeven in tabel 1. Na toediening van tocilizumab en corticosteroïden (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 corticosteroïden, alternatieve anticytokinemiddelen, anti-T-celtherapieën aanbevolen.

Tabel 1. CRS-gradering en behandelrichtlijnen

CRS-graad ^a	Tocilizumab	Corticosteroïden
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.	—
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.		

CRS-graad ^a	Tocilizumab	Corticosteroiden
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, encefalopathie en immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS), 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 3 dagen (bereik: 1 tot 317 dagen; één patiënt ontwikkelde encefalopathie op dag 317 als gevolg van een verergerende pneumonie en *Clostridium difficile*-colitis). Graad 3 parkinsonisme werd waargenomen, met een vertraagde manifestatie. 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 waaronder ICANS en behandelrichtlijnen

Neurologische toxiciteitsgraad waaronder zich presenterende symptomen ^a	Corticosteroïden en geneesmiddelen tegen aanvallen
<p>Graad 1* Licht of asymptomatisch</p> <p>ICE score 7-9^b</p> <p>of</p> <p>Verminderd bewustzijnsniveau^c: wordt spontaan wakker.</p>	<p>Start met niet-sederende geneesmiddelen tegen insulten als profylaxe van insulten (bijv. levetiracetam).</p> <p>Indien 72 uur of langer na de infusie, de patiënt observeren.</p> <p>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.</p>
<p>Graad 2* Matig</p> <p>ICE score 3-6^b</p> <p>of</p> <p>Verminderd bewustzijnsniveau^c: wordt wakker na gesproken commando.</p>	<p>Start met niet-sederende geneesmiddelen tegen insulten als profylaxe van insulten (bijv. levetiracetam).</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Neurologische toxiciteitsgraad waaronder zich presenterende symptomen ^a	Corticosteroïden en geneesmiddelen tegen aanvallen
<p>Graad 3* Ernstig of medisch significant maar niet onmiddellijk levensbedreigend; ziekenhuisopname of verlenging; invaliderend</p> <p>ICE score 0-2^b <i>Als ICE score 0 is, maar de patiënt is wakker (bijv. wakker met algehele afasie) en in staat een test te ondergaan.</i></p> <p>of</p> <p>Verminderd bewustzijnsniveau^c: wordt alleen wakker na tactiele stimulus,</p> <p>Of insulten^c, ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • elk klinisch insult, focaal of gegeneraliseerd, dat snel verdwijnt, ofwel • niet-convulsieve insulten op EEG die verdwijnen met interventie, <p>Of verhoogde ICP^c: focaal/lokaal oedeem op neurobeeldvorming.</p>	<p>Start met niet-sederende geneesmiddelen tegen insulten als profylaxe van insulten (bijv. levetiracetam).</p> <p>Start met dexamethason 10 tot 20 mg i.v. elke 8 tot 12 uur. Steroïden worden niet aanbevolen voor geïsoleerde hoofdpijn van graad 3.</p> <p>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).</p> <p>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/m².</p>

Neurologische toxiciteitsgraad waaronder zich presenterende symptomen ^a	Corticosteroïden en geneesmiddelen tegen aanvallen
<p>Graad 4* Levensbedreigend</p> <p>ICE-score^b 0</p> <p>of</p> <p>Verminderd bewustzijnsniveau^c, ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> de patiënt is niet wakker te krijgen of heeft krachtige of herhaalde tactiele stimuli nodig om wakker te worden, ofwel stupor of coma, <p>Of insulten^c, ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> levensbedreigend langdurig insult (> 5 min), ofwel herhaalde klinische of elektrische insulten zonder tussentijdse terugkeer naar het uitgangsniveau, <p>Of motorische bevindingen^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> diepe focale motorische zwakte zoals hemiparese of paraparese, <p>Of verhoogde ICP/cerebraal oedeem^c, met tekenen/symptomen zoals:</p> <ul style="list-style-type: none"> diffuus cerebraal oedeem op neurobeeldvorming, of decerebratie- of decorticatiehouding, of parese van hersenzenuw VI, of papiloedeem, of trias van Cushing 	<p>Start met niet-sederende geneesmiddelen tegen insulten als profylaxe van insulten (bijv. levetiracetam).</p> <p>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).</p> <p>Overweeg cyclofosfamide 1,5 g/m².</p> <p>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/m².</p>

EEG = elektro-encefalogram; ICE = immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie; ICP = intracraniele druk
 * Gradering volgens NCI CTCAE en ICANS/ASTCT. 2019-criteria voor gradering van neurologische toxiciteiten (Lee et al, 2019).

^a De behandeling wordt bepaald door de ernstigste bijwerking, niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.

^b Als de patiënt wakker gemaakt kan worden en in staat is om de ICE test uit te voeren, beoordeel dan het volgende: Oriëntatie (georiënteerd in jaar, maand, stad, ziekenhuis = 4 punten), Benoemen (3 voorwerpen benoemen, bijv. wijs klok, pen, knoop aan = 3 punten), Opdrachten uitvoeren (zoals 'steek 2 vingers op' of 'doe uw ogen dicht en steek uw tong uit' = 1 punt), Schrijfvaardigheid (vermogen om een standaardzin te schrijven = 1 punt) en Aandacht (vanaf 100 met tien tegelijk terugtellen = 1 punt). Als de patiënt niet wakker te maken is en de ICE-test niet kan uitvoeren (graad 4-ICANS) = 0 punten.

^c Niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.

Langdurige cytopeniën

Patiënten kunnen gedurende meerdere weken na lymfocytendepletie-chemotherapie en Abecma-infusie cytopeniën vertonen (zie rubriek 4.8). Het bloedbeeld moet worden gecontroleerd voor en na Abecma-infusie. Cytopeniën 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 breedpectrumantibiotica, 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 waaronder die met oorsprong in de T-cellen

Patiënten die behandeld zijn met Abecma, kunnen secundaire maligniteiten ontwikkelen. Er is melding gemaakt van T-celmaligniteiten na behandeling van hematologische maligniteiten met een BCMA- of CD19-gerichte CAR T-celtherapie, waaronder Abecma. Ook zijn er meldingen over T-celmaligniteiten, met inbegrip van CAR-positieve maligniteiten, binnen een paar weken tot enkele jaren na de toepassing van een CD19- of BCMA-gerichte CAR T-celtherapie. Er zijn fatale uitkomsten geweest. 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 tumormonsters voor verder onderzoek.

Overgevoelighedsreacties

Allergische reacties kunnen optreden bij de infusie met Abecma. Ernstige overgevoelighedsreacties, 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.

Overdracht van een infectieus agens

Hoewel Abecma op steriliteit en Mycoplasma wordt getest, bestaat er een risico op overdracht van infectieuze agentia. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Abecma toedienen, moeten patiënten na behandeling daarom controleren op tekenen en symptomen van infecties en zo nodig op passende wijze behandelen.

Interferentie met virologische testen

Omdat de genetische informatie van de lentivirale vector die wordt gebruikt voor het maken van Abecma en de genetische informatie van HIV voor een beperkt en kort deel identiek is, kunnen sommige HIV-nucleïnezuurtesten (NAT) een foutpositieve uitslag geven.

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

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

Follow-up op lange termijn

Patiënten zullen naar verwachting worden opgenomen in een register om meer inzicht te krijgen in de veiligheid en werkzaamheid van Abecma op lange termijn.

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 of siltuximab en gebruik van corticosteroïden

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

In onderzoek KarMMa-3 hadden patiënten met CRS die met tocilizumab of siltuximab werden behandeld, hogere cellulaire expansieniveaus van Abecma, gemeten door een respectievelijk 3,1-voudig en 2,9-voudig hogere mediane C_{\max} ($n = 156$) en $AUC_{0-28 \text{ dagen}}$ ($n = 155$), vergeleken met patiënten die geen tocilizumab of siltuximab kregen ($n = 64$ voor C_{\max} en $n = 63$ voor $AUC_{0-28 \text{ dagen}}$). Patiënten met CRS die met corticosteroïden werden behandeld, hadden hogere cellulaire expansieniveaus van Abecma, gemeten door een respectievelijk 2,3-voudig en 2,4-voudig hogere mediane C_{\max} ($n = 60$) en $AUC_{0-28 \text{ dagen}}$ ($n = 60$), vergeleken met patiënten die geen corticosteroïden kregen ($n = 160$ voor C_{\max} en $n = 158$ voor $AUC_{0-28 \text{ dagen}}$).

Evenzo hadden in het KarMMa-onderzoek patiënten met CRS die met tocilizumab werden behandeld, hogere cellulaire expansieniveaus van Abecma, gemeten door een respectievelijk 1,4-voudig en 1,6-voudig hogere mediane 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 $AUC_{0-28 \text{ dagen}}$). Patiënten met CRS die met corticosteroïden werden behandeld, hadden hogere cellulaire expansieniveaus van Abecma, gemeten door een respectievelijk 1,7-voudig en 2,2-voudig hogere mediane C_{\max} (n = 18) en $AUC_{0-28 \text{ dagen}}$ (n = 18), vergeleken met patiënten die geen corticosteroïden 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. Uit voorzorg wordt aanbevolen ten minste 6 weken vóór aanvang van de lymfodepletie-chemotherapie, tijdens de behandeling met Abecma en tot na de behandeling herstel van de immuniteit is opgetreden, geen vaccinatie met levende vaccins toe te dienen.

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 idecabtagene 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 idecabtagene vicleucel op de vruchtbaarheid. De effecten van idecabtagene 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-, CRB-401- en KarMMa-3-studies waarin 409 patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom Abecma kregen. In KarMMa (N = 128) en CRB-401 (N = 56) was de mediane duur van opvolging (vanaf infusie met Abecma tot de afsluitende datum van de gegevens) 20,8 maanden. In KarMMa-3 (N = 225) was de mediane duur van opvolging 29,3 maanden.

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) waren CRS (84,6%), neutropenie (80,0%), anemie (63,6%), trombocytopenie (55,0%), infecties - pathogeen niet-gespecificeerd (43,8%), hypofosfatemie (33,3%), diarree (33,0%), leukopenie (32,8%), hypokaliëmie (32,0%), vermoeidheid (29,8%), misselijkheid (28,1%), lymfopenie (26,9%), pyrexie (24,7%), infecties - viraal (23,2%), hoofdpijn (22,5%), hypocalciëmie (22,0%), hypomagnesiëmie (21,3%) en artralgie (20,0%); andere vaak voorkomende bijwerkingen die zijn opgetreden met een lagere frequentie en als klinisch belangrijk worden beschouwd, zijn onder andere hypotensie (18,6%), infectie van de bovenste luchtwegen (15,6%), hypogammaglobulinemie (13,7%), febrile neutropenie (11,2%), longontsteking (11,0%), tremor (5,6%), slaperigheid (5,6%), encefalopathie (3,4%), syncope (3,2%) en afasie (2,9%).

Ernstige bijwerkingen traden op bij 57,2% van de patiënten. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen ($\geq 5\%$), waren CRS (10,3%) en longontsteking (7,1%); andere ernstige bijwerkingen die zijn opgetreden met een lagere frequentie en als klinisch belangrijk worden beschouwd, zijn febrile neutropenie (4,2%), pyrexie (3,7%), neutropenie (2,7%), sepsis (2,7%), verwardheid (2,4%), hemofagocyttaire lymfohistiocytose (1,7%), trombocytopenie (1,5%), encefalopathie (1,5%), dyspneu (1,5%), insult (1,0%), veranderingen in mentale status (1,0%), hypoxie (0,7%) en gedissemineerde intravasale bloedstolling (0,5%).

De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of 4 ($\geq 5\%$) waren neutropenie (77,3%), anemie (50,9%), trombocytopenie (42,5%), leukopenie (31,5%), lymfopenie (25,9%), hypofosfatemie (19,8%), infecties - pathogeen niet-gespecificeerd (15,2%), febrile neutropenie (10,5%), infecties - viraal (7,6%), longontsteking (6,8%), hypertensie (6,6%), hypocalciëmie (5,6%) en infecties - bacterieel (5,4%).

Bijwerkingen van graad 3 of 4 werden vaker waargenomen binnen de eerste 8 weken na de infusie (93,2%) vergeleken met later dan 8 weken na de infusie (58,1%). De vaakst gemelde bijwerkingen van graad 3 of 4, gemeld tijdens de eerste 8 weken na de infusie, waren neutropenie (75,8%), anemie (47,4%), trombocytopenie (38,6%), leukopenie (30,3%), lymfopenie (23,5%) en hypofosfatemie (18,3%).

Overzichtstabel van bijwerkingen

Tabel 3 geeft een overzicht van de bijwerkingen waargenomen in de klinische studies met 409 patiënten die werden behandeld met Abecma binnen het toegestane dosisbereik van 150 tot 540×10^6 CAR-positieve T-cellen (zie tabel 6 in rubriek 5.1 voor het overeenkomstige dosisbereik van CAR-positieve levensvatbare T-cellen in KarMMa) en van meldingen na het in de handel brengen. Bijwerkingen worden weergegeven per MedDRA-systeem/orgaanklasse en

frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), 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 Infecties – virale Infecties – pathogeen niet-gespecificeerd Infecties – schimmels	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Secundaire maligniteit met oorsprong in de T-cellen	Zeldzaam
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie Leukopenie Trombocytopenie Febriele neutropenie Lymfopenie Anemie Diffuse intravasale stolling	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak
Immuunsysteem-aandoeningen	Cytokine-‘release’-syndroom Hypogammaglobulinemie Hemofagocytair lymfohistiocytose*	Zeer vaak Zeer vaak Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypofosfatemie Hypokaliëmie Hyponatriëmie Hypocalciëmie Hypoalbuminemie Verminderde eetlust Hypomagnesiëmie	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak
Psychische stoornissen	Insomnia Delier ^b	Zeer vaak Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Encefalopathie ^c Hoofdpijn* Duizeligheid ^d Afasie ^e Ataxie ^f Motore disfunctie ^g Tremor Insulten Hemiparese Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom**	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Soms Soms
Hartaandoeningen	Tachycardie* Atriumfibrilleren*	Zeer vaak Vaak
Bloedvataandoeningen	Hypertensie Hypotensie ^{*h}	Zeer vaak Zeer vaak

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie alle graden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Dyspneu Hoest Longoedeem Hypoxie*	Zeer vaak Zeer vaak Vaak Vaak
Maagdarmstelsel- 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 Oedeem ^k Koude rillingen* Asthenie	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak
Onderzoeken	Alanineaminotransferase verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd Alkalische fosfatase in het bloed verhoogd C-reactief proteïne verhoogd*	Zeer vaak Zeer vaak Vaak Vaak

* Bijwerking die is gemeld als een manifestatie van CRS.

** Bijwerking werd niet systematisch verzameld in klinische onderzoeken.

^a Bijwerkingen uit systeem/orgaanklasse Infecties en parasitaire aandoeningen zijn gegroepeerd per soort pathogeen en geselecteerde klinische syndromen.

^b Delier omvat delirium, desoriëntatie, agitatie, hallucinatie, rusteloosheid.

^c Encefalopathie omvat amnesie, bradyfrenie, cognitieve stoornis, verwardheid, verminderd bewustzijn, verstoring van het aandachtsvermogen, dyscalculie, dysgrafie, encefalopathie, incoherent, lethargie, geheugenstoornis, verminderd geestelijk vermogen, veranderingen in mentale status, metabole encefalopathie, neurotoxiciteit, slaperigheid, stupor.

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

^e Afasie omvat afasie, dysartrie, langzame spraak en spraakstoornis.

^f Ataxie omvat ataxie, dysmetrie, loopstoornissen.

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

^h Hypotensie omvat hypotensie, orthostatische hypotensie.

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

^j Vermoeidheid omvat vermoeidheid, malaise.

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

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Cytokine-‘release’-syndroom

In de samengevoegde studies (KarMMa, CRB-401 en KarMMa-3) trad CRS op bij 84,6% van de patiënten die Abecma kregen. CRS van graad 3 of hoger (Lee et al, 2014) trad op bij 5,1% van de patiënten, met fatale (graad 5) CRS gemeld bij 0,7% van de patiënten. De mediane tijd tot begin, elke graad, was 1 dag (bereik: 1 tot 17) en de mediane duur van CRS was 4 dagen (bereik: 1 tot 63).

De meest voorkomende manifestaties van CRS ($\geq 10\%$) waren onder meer pyrexie (82,6%), hypotensie (29,1%), tachycardie (24,7%), rillingen (18,8%), hypoxie (15,9%), hoofdpijn (11,2%) en verhoogd C-reactief proteïne (10,5%). Bijwerkingen van graad 3 of hoger die kunnen worden waargenomen in verband met CRS, waren atriumfibrilleren, capillaireleksyndroom, hypotensie, hypoxie en HLH/MAS.

Van de 409 patiënten kreeg 59,7% tocilizumab; 37,2% kreeg een enkele dosis terwijl 22,5% meer dan 1 dosis tocilizumab kreeg voor de behandeling van CRS. In totaal kreeg 22,7% van de patiënten ten minste 1 dosis corticosteroïden voor de behandeling van CRS. Van de 92 patiënten in KarMMa en CRB-401 die de streefdosis van 450×10^6 CAR-positieve T-cellen kregen, kreeg 54,3% van de patiënten tocilizumab en 22,8% ten minste 1 dosis corticosteroïden voor de behandeling van CRS. Van

de 225 patiënten in KarMMa-3 die een infusie met Abecma kregen, kreeg 71,6% van de patiënten tocilizumab en 28,4% ten minste 1 dosis corticosteroïden voor de behandeling van CRS. Zie rubriek 4.4 voor begeleiding bij controle en behandeling.

Neurologische bijwerkingen waaronder ICANS

In de samengevoegde studies waren bij de 409 patiënten, onafhankelijk van toeschrijving van neurotoxiciteit door de onderzoeker, de meest voorkomende neurologische of psychiatrische bijwerkingen ($\geq 5\%$): hoofdpijn (22,5%), duizeligheid (12,5%), verwardheid (11,0%), insomnie (10,3%), angst (5,9%), tremor (5,6%) en slaperigheid (5,6%). Andere neurologische bijwerkingen die optraden met een lagere frequentie en als klinisch belangrijk werden beschouwd, waren encefalopathie (3,4%) en afasie (2,9%).

CAR-T-cel-geassocieerde neurotoxiciteit werd in de studies KarMMa en KarMMa-3 primair vastgesteld door de onderzoekers. Deze trad op bij 57 (16,1%) van de 353 patiënten die Abecma kregen, waarvan bij 3,1% van de patiënten graad 3 of 4 (geen bijwerkingen van graad 5). De mediane tijd tot het begin van de eerste bijwerking was 3 dagen (bereik: 1 tot 317; één patiënt ontwikkelde encefalopathie op dag 317 als gevolg van een verergerende pneumonie en *Clostridium difficile*-colitis). De mediane duur was 3 dagen (bereik: 1 tot 252; één patiënt ontwikkelde neurotoxiciteit [hoogste graad 3] 43 dagen na infusie met ide-cel die na 252 dagen verdween). In totaal kreeg 7,1% van de patiënten ten minste 1 dosis corticosteroïden voor de behandeling van CAR-T-cel-geassocieerde neurotoxiciteit.

In KarMMa kreeg 7,8% van de patiënten, over alle beoogde dosisniveaus, 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.

In KarMMa-3 kreeg, over alle patiënten die een infusie met Abecma kregen in het beoogde dosisbereik, 6,7% van de patiënten ten minste 1 dosis corticosteroïden voor de behandeling van CAR-T-cel-geassocieerde neurotoxiciteit.

Van de 353 patiënten in de studies KarMMa en KarMMa-3 bestonden de meest voorkomende manifestaties van door de onderzoeker vastgestelde neurotoxiciteit ($\geq 2\%$) uit verwardheid (8,5%), encefalopathie (3,4%), slaperigheid (2,8%), afasie (2,5%), tremor (2,3%), verstoring van het aandachtsvermogen (2,0%) en dysgrafie (2,0%). Zie rubriek 4.4 voor begeleiding bij de monitoring en behandeling.

Febriele neutropenie en infecties

In de samengevoegde studies traden infecties op bij 62,8% van de patiënten. Bij 23,2% 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 15,2%, virale infecties bij 7,6%, bacteriële infecties bij 4,6% en schimmelinfecties bij 1,2% van de patiënten. Fatale infecties met een niet-gespecificeerd pathogeen werden gemeld bij 2,0% van de patiënten, 0,7% van de patiënten had een fatale schimmel- of virusinfectie en 0,2% van de patiënten had een fatale bacteriële infectie. Zie rubriek 4.4 voor begeleiding bij controle en behandeling.

Febriele neutropenie (graad 3 of 4) werd waargenomen bij 10,8% van de patiënten na Abecma-infusie. Febriele 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 38,2% van de 395 patiënten met neutropenie van graad 3 of 4 en 71,3% van de 230 patiënten met trombocytopenie van graad 3 of 4 dit niet verdwenen. Van de 151 patiënten met neutropenie die niet verdwenen was in maand 1, herstelde 88,7% van neutropenie van graad 3 of 4 met een mediane tijd tot herstel vanaf Abecma-infusie van 1,9 maanden. Van de 164 patiënten met trombocytopenie die niet

verdwenen was in maand 1, herstelde 79,9% van trombocytopenie van graad 3 of 4 met de mediane tijd tot herstel van 2,0 maanden. Zie rubriek 4.4 voor begeleiding bij monitoring en behandeling.

Hypogammaglobulinemie

Hypogammaglobulinemie werd gemeld bij 13,7% van de patiënten die werden behandeld met Abecma in de samengevoegde onderzoeken met een mediane tijd tot het begin van 90 dagen (bereik: 1 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 KarMMA, CRB-401 en KarMMA-3 testte 3,2% van de patiënten positief voor anti-CAR-antilichamen voor de infusie en 56,2% 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: Ander antineoplastisch middel, ATC-code: L01XL07.

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-costimulatoir 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-3

KarMMA-3 was een open-label, multicentrisch, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van Abecma, vergeleken met standaardbehandelingen, bij volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die ten minste twee tot vier eerdere behandelingen tegen myeloom hadden gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en daratumumab, en die niet reageerden op de meest recente behandeling tegen myeloom. Vóór randomisatie werd aan elke patiënt een standaardbehandeling toegewezen, afhankelijk van de meest recente behandeling tegen myeloom van de patiënt. De standaardbehandelingen bestonden uit daratumumab, pomalidomide, dexamethason (DPd); daratumumab, bortezomib, dexamethason (DvD); ixazomib, lenalidomide, dexamethason (IRd);

carfilzomib, dexamethason (Kd); of elotuzumab, pomalidomide, dexamethason (EPd). Bij patiënten die werden gerandomiseerd naar de groep met Abecma moest de toegewezen standaardbehandeling als overbruggingstherapie worden gebruikt, indien klinisch geïndiceerd.

Het onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten die een respons (minimale respons of beter) hadden gehad op ten minste 1 eerder behandelingsregime en een ECOG-prestatiestatus van 0 of 1 hadden. Patiënten met CZS-aantasting door het myeloom, een voorgeschiedenis van CZS-aandoeningen (zoals insulten), eerdere allogene SCT of een eerdere behandeling gebaseerd op gentherapie voor kanker, experimentele celtherapie voor kanker of BCMA-gerichte therapie, lopende behandeling met immunosuppressiva, serumcreatinineklaring < 45 ml/min, aspartaataminotransferase (ASAT) of alanineaminotransferase (ALAT) in serum $> 2,5$ maal de bovengrens van normaal of linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) $< 45\%$ werden uitgesloten van het onderzoek. Patiënten werden ook uitgesloten als zij een absolute neutrofielentelling $< 1\ 000/\mu\text{l}$ hadden of een trombocytentelling $< 75\ 000/\mu\text{l}$ bij patiënten bij wie $< 50\%$ van beenmergcellen met celkern plasmacellen zijn of een trombocytentelling $< 50\ 000/\mu\text{l}$ bij patiënten bij wie $\geq 50\%$ van de beenmergcellen met celkern plasmacellen zijn.

Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd naar toediening van Abecma (N = 254) of standaardbehandeling (N = 132) voor recidiverend en refractair multipel myeloom. Randomisatie werd gestratificeerd naar leeftijd, aantal eerdere behandelingen tegen myeloom en cytogenetische afwijkingen met hoog risico. Patiënten die een standaardbehandeling kregen, mochten Abecma krijgen na bevestiging van ziekteprogressie.

Patiënten die werden gerandomiseerd naar Abecma, moesten lymfodepletie-chemotherapie krijgen die bestond uit cyclofosfamide (300 mg/m^2 i.v. infusie dagelijks gedurende 3 dagen) en fludarabine (30 mg/m^2 i.v. infusie dagelijks gedurende 3 dagen) vanaf 5 dagen voorafgaand aan de beoogde datum voor infusie met Abecma. Er was maximaal 1 cyclus met DPd, DVd, IRd, Kd of EPd als antikankerbehandeling toegestaan voor het beheersen van de ziekte (overbruggingstherapie) tussen aferese en tot 14 dagen vóór aanvang van lymfodepletie-chemotherapie.

Van de 254 patiënten die werden gerandomiseerd naar Abecma, ondergingen 249 patiënten (98%) leukaferese en kregen 225 patiënten (88,6%) Abecma. Van de 225 patiënten kregen 192 patiënten (85,3%) overbruggingstherapie. 29 patiënten kregen geen Abecma vanwege overlijden (n = 4), bijwerkingen (n = 5), terugtrekking van de patiënt (n = 2), besluit van de arts (n = 7), niet voldoen aan de behandelingscriteria voor lymfodepletie-chemotherapie (n = 8) of mislukken van de productie (n = 3).

Het toegestane dosisbereik was 150 tot 540×10^6 CAR-positieve T-cellen. De mediane werkelijk toegediende dosis was $445,3 \times 10^6$ CAR-positieve T-cellen (bereik: 174,9 tot $529,0 \times 10^6$ CAR-positieve T-cellen). De mediane tijd van leukaferese tot de beschikbaarheid van het product was 35 dagen (bereik: 24 tot 102 dagen) en de mediane tijd van leukaferese tot infusie was 49 dagen (bereik: 34 tot 117 dagen).

Van de 132 patiënten die werden gerandomiseerd naar een standaardbehandeling, kregen 126 patiënten (95,5%) een behandeling. 6 patiënten stopten zonder behandeling te hebben gekregen vanwege ziekteprogressie (n = 1), terugtrekking van de patiënt (n = 3) of besluit van de arts (n = 2). Patiënten die een standaardbehandeling kregen, mochten Abecma krijgen volgens het oordeel van de onderzoeker, na bevestiging van ziekteprogressie door de onafhankelijke beoordelingscommissie (*independent review committee*, IRC) op basis van de criteria van de *International Myeloma Working Group* (IMWG) en bevestiging dat de patiënten in aanmerking kwamen. Van de patiënten die in aanmerking kwamen, ondergingen er 69 (54,8%) leukaferese en kregen er 60 (47,6%) Abecma.

Tabel 4 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de patiënt en de ziekte in het KarMMa-3-onderzoek.

Tabel 4. Baselinekenmerken demografie/ziekte voor patiënten in het KarMMa-3-onderzoek

Kenmerken	Abecma (N = 254)	Standaardbehandelingen (N = 132)
Leeftijd (jaar)		
Mediaan (min.; max.)	63 (30; 81)	63 (42; 83)
≥ 65 jaar, n (%)	104 (40,9)	54 (40,9)
≥ 75 jaar, n (%)	12 (4,7)	9 (6,8)
Geslacht, mannelijk, n (%)	156 (61,4)	79 (59,8)
Ras, n (%)		
Aziatisch	7 (2,8)	5 (3,8)
Zwart	18 (7,1)	18 (13,6)
Blank	172 (67,7)	78 (59,1)
ECOG-prestatiestatus, n (%)^a		
0	120 (47,2)	66 (50,0)
1	133 (52,4)	62 (47,0)
2	0	3 (2,3)
3	1 (0,4)	1 (0,8)
Patiënten met extramedullair plasmacytoom, n (%)	61 (24,0)	32 (24,2)
Tijd sinds de oorspronkelijke diagnose (jaar) n mediaan (min.; max.)	251 4,1 (0,6; 21,8)	131 4,0 (0,7; 17,7)
Eerdere stamceltransplantatie, n (%)	214 (84,3)	114 (86,4)
Cytogenetische afwijking bij de baseline, n (%)^b		
Hoog risico ^c	107 (42,1)	61 (46,2)
Geen hoog risico	114 (44,9)	55 (41,7)
Niet evalueerbaar/ontbreekt	33 (13,0)	16 (12,1)
Revised ISS-stadium bij de baseline (afgeleid)^d, n (%)		
Stadium I	50 (19,7)	26 (19,7)
Stadium II	150 (59,1)	82 (62,1)
Stadium III	31 (12,2)	14 (10,6)
Onbekend	23 (9,1)	10 (7,6)
Distributie van eerdere antimyeloombehandelingen, n (%)		
2	78 (30,7)	39 (29,5)
3	95 (37,4)	49 (37,1)
4	81 (31,9)	44 (33,3)

Kenmerken	Abecma (N = 254)	Standaardbehandelingen (N = 132)
Refractaire status op eerdere therapieklassen, n (%)		
IMiD	224 (88,2)	124 (93,9)
Proteasoomremmer (PI)	189 (74,4)	95 (72,0)
Anti-CD38-antilichamen	242 (95,3)	124 (93,9)
Drievoudig refractair^e, n (%)	164 (64,6)	89 (67,4)

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; IMiD = immunomodulerende middelen; ISS = *International Staging System*; max. = maximum; min. = minimum

^a Alle patiënten hadden een ECOG-score van 0 of 1 bij de screening, maar de ECOG-score kan > 1 zijn bij de baseline.

^b Cytogenetische afwijking bij de baseline was gebaseerd op de baseline-cytogenetica van het centraal laboratorium, indien beschikbaar. Indien het centraal laboratorium niet beschikbaar of onbekend was, werd cytogenetica voorafgaand aan de screening gebruikt.

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

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

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

Het primaire werkzaamheidseindpunt was progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS) volgens de *Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma* van de IMWG, zoals vastgesteld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC). Andere werkzaamheidsparameters waren het algehele responspercentage (*overall response rate*, ORR), algehele overleving (*overall survival*, OS) en door de patiënt gemelde uitkomsten. Bij een vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse met een informatiefraction van 80% met een mediane follow-upperiode van 18,6 maanden, vertoonde Abecma een statistisch significante verbetering van PFS in vergelijking met de groep met standaardbehandelingen; HR = 0,493 (95%-BI: 0,38; 0,65; tweezijdige p-waarde < 0,0001). De resultaten van de daaropvolgende primaire analyse (gegeven in tabel 5 en afbeelding 1), met een mediane follow-upperiode van 30,9 maanden, kwamen overeen met de tussentijdse analyse.

Tabel 5. Samenvatting van de werkzaamheidsresultaten van KarMMa-3 (intention-to-treat-populatie)

	Abecma-groep (N = 254)	Groep met standaardbehandelingen (N = 132)
Progressievrije overleving		
Aantal voorvallen, n (%)	184 (72,4)	105 (79,5)
Mediaan, maanden [95%-BI] ^a	13,8 [11,8; 16,1]	4,4 [3,4; 5,8]
Hazardratio [95%-BI] ^b	0,49 [0,38; 0,63]	
Algeheel responspercentage		
n (%)	181 (71,3)	56 (42,4)
95%-BI (%) ^c	(65,7; 76,8)	(34,0; 50,9)
CR of beter (sCR+CR)	111 (43,7)	7 (5,3)
sCR	103 (40,6)	6 (4,5)
CR	8 (3,1)	1 (0,8)
VGPR	45 (17,7)	15 (11,4)
PR	25 (9,8)	34 (25,8)
Duur van respons als CR de beste respons is		
N	111	7
Mediaan, maanden [95%-BI]	15,7 [12,1; 22,1]	24,1 [4,6; n.v.t.]

	Abecma-groep (N = 254)	Groep met standaardbehandelingen (N = 132)
Duur van respons als PR de beste respons is		
N	181	56
Mediaan, maanden [95%-BI]	16,5 [12,0; 19,4]	9,7 [5,4; 15,5]
MRD-negatieve status volgens NGS en \geq CR		
Percentage MRD-negatief, n (%) ^d	57 (22,4)	1 (0,8)
95%-BI (%) ^c	(17,3; 27,6)	(0,0; 2,2)

BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = volledige respons; MRD = minimale residuele ziekte; n.v.t. = niet van toepassing; PR = gedeeltelijke respons; sCR = strikte volledige respons; VGPR = zeer goede partiële respons.

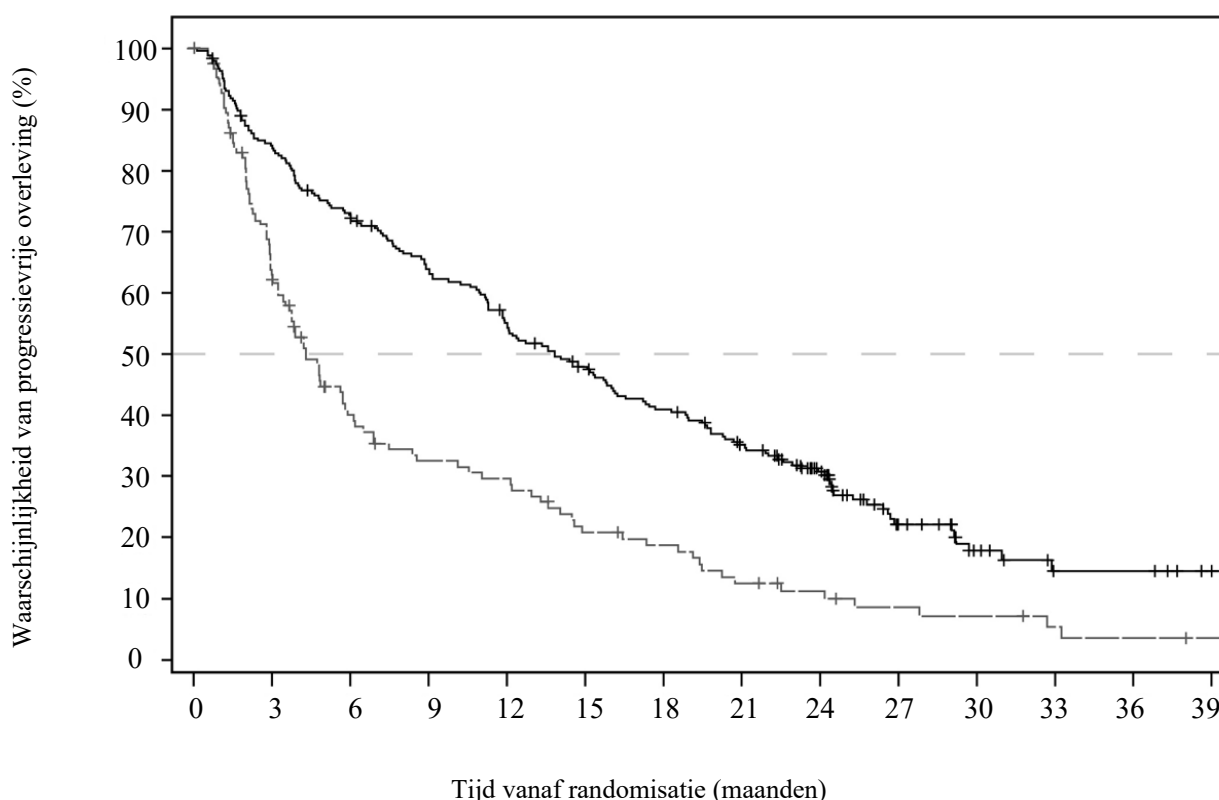
^a Kaplan-Meier-schatting.

^b Op basis van gestratificeerde univariate proportionele risicomodellen volgens Cox.

^c Tweezijdig Wald-betrouwbaarheidsinterval.

^d MRD-negativiteit werd gedefinieerd als het aandeel van alle patiënten in de ITT-populatie die CR of strikte CR bereikten en MRD-negatief waren op enig tijdstip binnen 3 maanden vóór het bereiken van CR of strikte CR tot het moment van progressie of overlijden. Op basis van een drempel van 10^{-5} met behulp van ClonoSEQ, een next-generation sequencing (NGS-) assay.

Afbeelding 1. Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving op basis van de beoordeling door de IRC in het KarMMa-3-onderzoek (intention-to-treat-populatie)



Aantal proefpersonen met risico

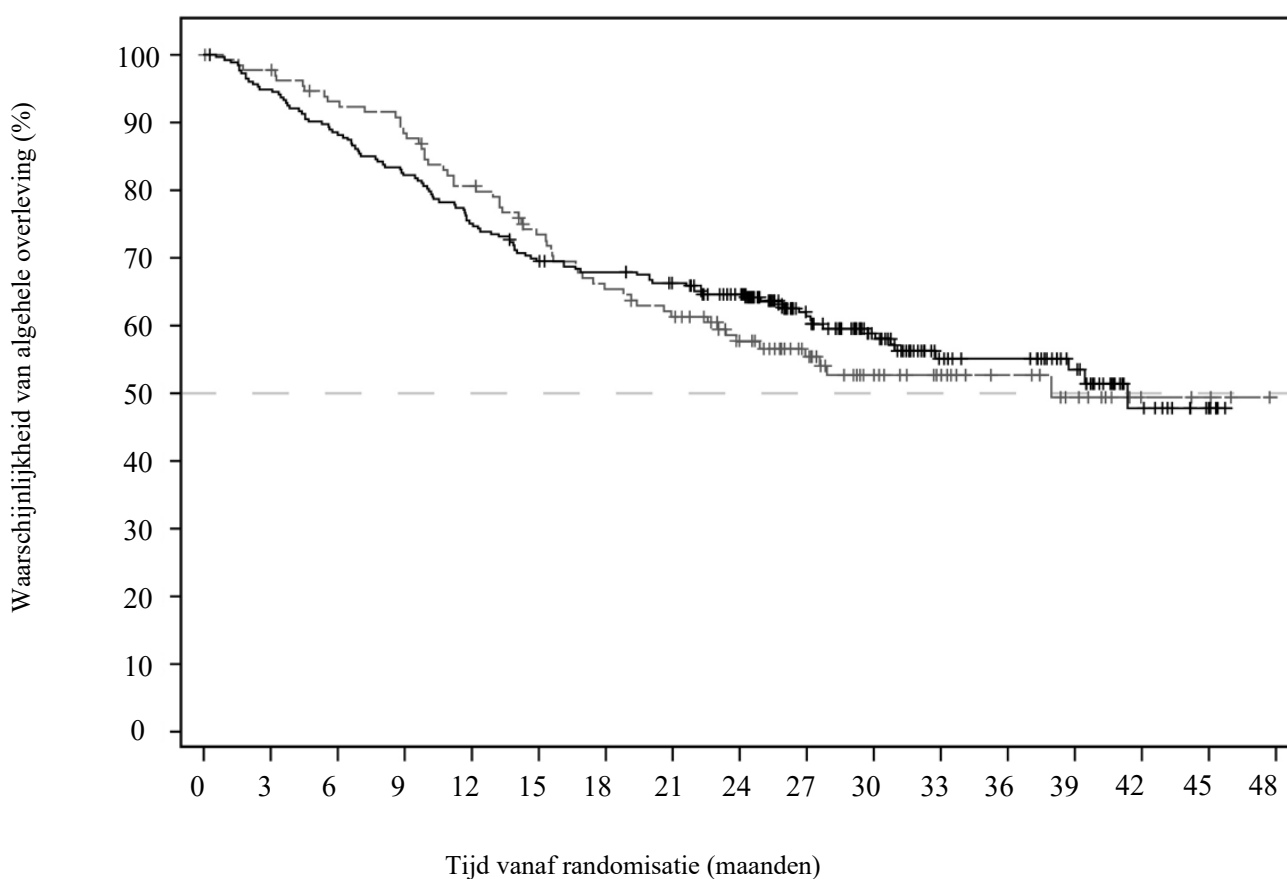
—	Abecma													
	254	206	177	153	131	111	94	77	54	25	14	7	7	2
- - - -	Standaardbehandelingen													
	132	76	43	34	31	21	18	12	9	6	5	3	2	1

Op het moment van de definitieve analyse op PFS was 74% van de geplande OS-gevallen bereikt. Patiënten die een standaardbehandeling kregen, mochten Abecma krijgen bij bevestiging van ziekteprogressie; daarom zijn de OS-gegevens beïnvloed door 74 (56,1%) patiënten van de groep met

standaardbehandelingen die Abecma als daaropvolgende behandeling kregen. De mediane OS voor Abecma was 41,4 maanden (95%-BI: 30,9; NR) *versus* 37,9 maanden bij de standaardbehandelingen (95%-BI: 23,4; NR); HR = 1,01 (95%-BI: 0,73; 1,40). Afbeelding 2 toont de Kaplan-Meier-curve voor OS bij de *intention-to-treat*-populatie (niet gecorrigeerd voor crossover).

In vergelijking met de groep met standaardbehandelingen (9/132; 6,8%) kwam overlijden binnen 6 maanden na randomisatie voor bij een hoger percentage patiënten in de Abecma-groep (30/254; 11,8%). Van de 30 patiënten die vroegtijdig overleden in de Abecma-groep kregen 17 patiënten nooit een behandeling met Abecma, en 13 van deze 17 patiënten zijn overleden als gevolg van ziekteprogressie. Factoren met een hoog risico, zoals cytogenetische afwijkingen met een hoog risico, R-ISS-stadium III, aanwezigheid van extramedullair plasmacytoom of hoge tumorlast (zie rubriek 4.4 over snelle ziekteprogressie) zijn geassocieerd met een hoger risico op vroegtijdig overlijden.

Afbeelding 2. Kaplan-Meier-curve van algehele overleving op basis van de beoordeling van de IRC in het KarMMA-3-onderzoek (*intention-to-treat*-populatie)



Aantal proefpersonen met risico

—	Abecma																
	254	240	223	208	190	175	169	161	143	103	75	48	44	30	13	4	0
- - -	Standaardbehandelingen																
	132	128	120	114	103	91	81	75	59	45	32	24	18	11	4	3	0

KarMMA

KarMMA was 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 hadden gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38-antilichaam, en die niet reageerden op het laatste behandelsregime. Patiënten met CZS-aantasting door het myeloom, een voorgeschiedenis van andere BCMA-gerichte therapieën, allogene SCT of eerdere gentherapie 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 6 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 6. Totale dosis CAR-positieve T-cellen met het overeenkomstige dosisbereik van CAR-positieve levensvatbare T-cellen (x10⁶) – onderzoek KarMMa

Streefdosis op basis van het totale aantal CAR-positieve T-cellen, inclusief levensvatbare en niet-levensvatbare cellen (x10 ⁶)	CAR-positieve levensvatbare T-cellen (x10 ⁶) (min., max.)
150	133 tot 181
300	254 tot 299
450	307 tot 485

Tabel 7 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de patiënt en de ziekte voor de ingeschreven en behandelde patiënten in het onderzoek.

Tabel 7. Baselinekenmerken demografie/ziekte voor de onderzoekspopulatie – onderzoek KarMMa

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)

Kenmerken	Totaal ingeschreven (n = 140)	Totaal behandeld (n = 128)
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)
Eerdere stamceltransplantatie, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Baseline cytogenetisch hoog risico^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Revised 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 antitumoreelbehandelingen^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 verslechterde 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, werd cytogenetica voorafgaand aan de screening gebruikt.

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

^d Revised 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), percentage volledige respons (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 8. De mediane follow-up was 19,9 maanden voor alle met Abecma behandelde patiënten.

Tabel 8. Samenvatting van werkzaamheid op basis van het KarMMa-onderzoek

	Ingeschreven ^a (n = 140)	Behandelde populatie Streefdosis van Abecma (CAR-positieve T-cellen)			
		150×10^6 (n = 4)	300×10^6 (n = 70)	450×10^6 (n = 54)	Totaal 150 tot 450×10^6 (n = 128)
Algeheel 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 \geq 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 response; MRD = minimale residuele ziekte; NI = niet inschatbaar; PR = gedeeltelijke respons; sCR = strikte volledige respons; VGPR = zeer goede partiële respons.

^a Alle patiënten die leukaferese ondergingen.

^b De dosis van 150×10^6 CAR-positieve T-cellen 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.

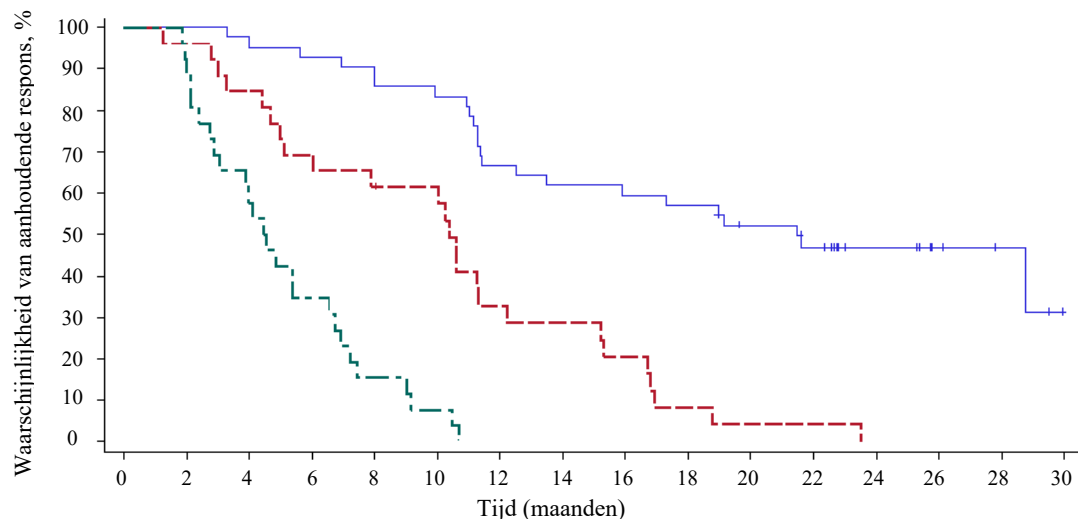
^d Op basis van een drempel van 10^{-5} met behulp van een next-generation sequencing assay. 95%-BI voor het percentage MRD-negativiteit werd verkregen met de Clopper-Pearson exacte BI voor de individuele streefdosisniveaus en voor de behandelde populatie.

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

Let op: De streefdosis is 450×10^6 CAR-positieve T-cellen binnen een bereik van 150 tot 540×10^6 CAR-positieve T-cellen. De dosis van 150×10^6 CAR-positieve T-cellen maakt geen deel uit van het goedgekeurde dosisbereik.

De Kaplan-Meier-curve van de duur van de respons per beste algehele respons wordt getoond in afbeelding 3.

Afbeelding 3. Kaplan-Meier-curve van de duur van de respons op basis van de beoordeling door de onafhankelijke beoordelingscommissie volgens IMWG-criteria – per beste algehele respons (met Abecma behandelde populatie – onderzoek KarMMa)



CR of beter	42	42	40	39	36	35	28	26	25	24	20	17	10	6	3	0
VGPR	26	25	22	18	16	15	8	7	5	2	1	1	0	0	0	0
PR	26	23	15	9	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	————— CR of beter: proefpersonen: 42; voorvallen: 23; mediaan: 21,45 (95%-BI: 12,52; NI) - - - - - VGPR: proefpersonen: 26; voorvallen: 25; mediaan: 10,38 (95%-BI: 5,09; 12,22) - - - - - PR: proefpersonen: 26; voorvallen: 26; mediaan: 4,50 (95%-BI: 2,86; 6,54)															

BI = betrouwbaarheidsinterval; IMWG = International Myeloma Working Group; NI = niet inschatbaar. Twee patiënten met een dosis van 150×10^6 CAR-positieve T-cellen die geen deel uitmaakt van het goedgekeurde dosisbereik zijn opgenomen in afbeelding 3.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

In de klinische onderzoeken naar Abecma waren 163 patiënten (39,9%) 65 jaar of ouder en 17 (4,2%) waren 75 jaar of ouder. 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 pediatrisch gebruik).

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 was positief geassocieerd met objectieve tumorrespons (gedeeltelijke respons of beter). Bij patiënten die Abecma kregen in onderzoek KarMMa-3 waren de mediane C_{\max} -waarden bij responders (N = 180) ongeveer 5,4 maal hoger vergeleken met de overeenstemmende waarden bij non-responders (N = 40). De mediane $AUC_{0-28 \text{ dagen}}$ bij responders (N = 180) was ongeveer 5,5 maal hoger dan bij non-responders (N = 38). Bij patiënten die Abecma kregen in onderzoek KarMMa waren de mediane C_{\max} -waarden bij responders (n = 93) 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: 30 tot 81 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 (bevat dimethylsulfoxide)

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

1 jaar.

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

Abecma moet worden bewaard in de dampfase van vloeibare stikstof ($\leq -130^{\circ}\text{C}$) en moet bevroren blijven totdat de patiënt klaar is voor de behandeling om ervoor te zorgen dat er levensvatbare cellen beschikbaar zijn voor toediening aan de patiënt. Ontdooid geneesmiddel mag niet opnieuw worden ingevroren.

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 moet binnen de instelling worden vervoerd in gesloten, breekvrije, lekvrije containers.

Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Abecma hanteren, moeten passende voorzorgsmaatregelen nemen (handschoenen en oogbescherming dragen) om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.

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 vrijgiftecertificaat voor infusie (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 afvalmateriaal 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 om zichtbare klompjes cellulair materiaal te verspreiden. Kleine klompjes cellulair materiaal worden verwacht bij Abecma. Abecma niet wassen, afdraaien en/of resuspenderen in nieuwe media vóór de infusie.

Toediening

- Vul de lijn van de infuuset met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie vóór de infusie. Een infuuset met in-line filter (een non-leukodepletiefilter met een poriegrootte van 170 tot 260 µm) moet worden gebruikt voor ontdooide producten.
- Infundeer Abecma binnen 1 uur na de start van het ontdooien, zo snel als de zwaartekracht toelaat.
- Nadat de gehele inhoud van de infuuszak is toegediend, moeten de lijnen, inclusief het in-line filter, gespoeld worden met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie met dezelfde infusiesnelheid, om ervoor te zorgen dat zoveel mogelijk cellen worden toegediend aan de patiënt.
- Volg dezelfde procedure voor alle daaropvolgende infuuszakken voor de geïdentificeerde patiënt.

Te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling

In geval van onbedoelde blootstelling moeten de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong in acht worden genomen. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Abecma, moeten worden ontsmet met een geschikt ontsmettingsmiddel.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Al het ongebruikte geneesmiddel en al het materiaal dat in contact is geweest met Abecma (vast en vloeibaar afval), moet worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong.

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

Datum van laatste verlenging: 08 juni 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

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

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

BMS Netherlands Operations B.V.
Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
Nederland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

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, waaronder ICANS;
- behandeling van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen, waaronder ICANS;
- adequate controle van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen, waaronder ICANS;
- verstrekken van alle relevante informatie aan patiënten;
- het 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.
- het risico op secundaire maligniteit met oorsprong in de T-cellen;
- 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 ontdooien 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 twee 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

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

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 (bevat dimethylsulfoxide), natriumchloride, natriumgluconaat, natriumacetaatrihydraat, 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.
Identificeer de beoogde ontvanger en het product op correcte wijze.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN 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 menselijke bloedcellen.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke 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 (bevat dimethylsulfoxide), 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.

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 menselijke bloedcellen.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke 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 - ETIKET IDENTITEITSKETEN

1. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

SEC:

Voornaam:

Achternaam:

Geboortedatum patiënt:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Uiterste gebruiksdatum:

Identificatienr. zak:

**GEGEVENS DIE OP HET VRIJGIFTECERTIFICAAT VOOR INFUSIE (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 menselijke bloedcellen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke 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.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- 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.
- 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 idecabtagene 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 dit middel aan u wordt toegediend 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 Abecma aan u wordt toegediend.

Patiënten die met Abecma worden behandeld, kunnen nieuwe typen kanker ontwikkelen. Er is melding gemaakt van patiënten die kanker ontwikkelen, beginnend in de zogeheten T-cellen (een bepaald type witte bloedcellen), na behandeling met Abecma en soortgelijke geneesmiddelen. Neem contact op met uw arts als u een eventueel nieuwe zwelling van uw klieren (lymfeklieren) ondervindt of als er veranderingen in uw huid optreden, zoals nieuwe huiduitslag of knobbels.

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 corticosteroïden. 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 kan 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:

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

- 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 en mogelijk fatale aandoening.
- 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).
- gemakkelijker bloeden of blauwe plekken zonder oorzaak, zoals neusbloedingen of bloeding uit de mond of darmen, dit kan teken zijn van een laag aantal bloedplaatjes in uw bloed.

Vaak: komen voor bij 1 op de 10 gebruikers

- rillen, zwakte met verlies van beweging aan één kant van het lichaam, trillen, trage bewegingen of stijfheid. Dit kunnen verschijnselen zijn van parkinsonisme.

Soms: komen voor bij 1 op de 100 gebruikers

- 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, epileptische aanvallen (stuipen). Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) wordt genoemd.

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
- slecht slapen
- 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
- 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.

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1 000 gebruikers

- er is melding gemaakt van secundaire maligniteit met oorsprong in de T-cellen (een nieuw type kanker), beginnend in de zogeheten T-cellen (een bepaald type witte bloedcellen).

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 bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen.

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.

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 tot 500×10^6 CAR-positieve levensvatbare T-cellen.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn CryoStor CS10, natriumchloride, natriumgluconaat, natriumacetaat trihydraat, kaliumchloride, magnesiumchloride, water voor injecties. Zie rubriek 2 'Abecma bevat natrium, kalium en DMSO'.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde menselijke bloedcellen.

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

BMS Netherlands Operations B.V.
Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
Nederland

Neem voor alle informatie over dit medicijn contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: + 359 2 4942 480

medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Tel: + 420 221 016 111

medinfo.czech@bms.com**Danmark**

Bristol-Myers Squibb Denmark

Tlf.: + 45 45 93 05 06

medinfo.denmark@bms.com**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)

medwiss.info@bms.com**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ

Tel: + 372 640 1030

medinfo.estonia@swixxbiopharma.com**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

medinfo.greece@bms.com**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

informacion.medica@bms.com**France**

Bristol-Myers Squibb SAS

Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

infomed@bms.com**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 385 1 2078 500

medinfo.croatia@swixxbiopharma.com**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc

Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)

medical.information@bms.com**Ísland**

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

vistor@vistor.ismedical.information@bms.com**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

medicalinfo.belgium@bms.com**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.

Tel.: + 36 1 301 9797

Medinfo.hungary@bms.com**Malta**

A.M. Mangion Ltd

Tel: + 356 23976333

pv@ammangion.com**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

medischeafdeling@bms.com**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway AS

Tlf: + 47 67 55 53 50

medinfo.norway@bms.com**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

medinfo.austria@bms.com**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 2606400

informacja.medyczna@bms.com**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

portugal.medinfo@bms.com**România**

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.

Tel: + 40 (0)21 272 16 19

medinfo.romania@bms.com**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 386 1 2355 100

medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: + 421 2 20833 600

medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Tel: + 39 06 50 39 61

medicalinformation.italia@bms.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

medinfo.finland@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)

medinfo.greece@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag

Tel: + 46 8 704 71 00

medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

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 moet binnen de instelling worden vervoerd in gesloten, breekvrije, lekvrije containers.
- Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Abecma hanteren, moeten passende voorzorgsmaatregelen nemen (handschoenen en oogbescherming dragen) om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.

Bereiding 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 vrijgiftecertificaat voor infusie (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 om zichtbare klompjes cellulair materiaal te verspreiden. Kleine klompjes cellulair materiaal worden verwacht bij Abecma. Abecma niet wassen, afdraaien en/of resuspenderen in nieuwe middelen vóór de infusie.

Toediening

- 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.
- Vóór toediening moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke patiënteninformatie op de infuuszak van Abecma en de bijbehorende documentatie. Het totale aantal toe te dienen infuuszakken moet ook worden bevestigd aan de hand van de patiëntspecifieke informatie op het vrijgiftecertificaat voor infusie (RfIC).
- Vul de slang van de infususet met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie vóór de infusie. Een infususet met in-line filter (een non-leukodepletiefilter met een poriegrootte van 170 tot 260 µm) moet worden gebruikt voor ontdooide producten.
- 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, inclusief het in-line filter, gespoeld worden met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie met dezelfde infusiesnelheid, om ervoor te zorgen dat zoveel mogelijk cellen worden toegediend aan de patiënt.
- Volg dezelfde procedure voor alle daaropvolgende infuuszakken voor de geïdentificeerde patiënt.

Te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling

- In geval van onbedoelde blootstelling moeten de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong in acht worden genomen. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Abecma, moeten worden ontsmet met een geschikt ontsmettingsmiddel.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

- Al het ongebruikte geneesmiddel en al het materiaal dat in contact is geweest met Abecma (vast en vloeibaar afval), moet worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong.