

▼ 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

Lunsumio 1 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Lunsumio 30 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lunsumio 1 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon van 1 ml bevat 1 mg mosunetuzumab in een concentratie van 1 mg/ml.

Lunsumio 30 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon van 30 ml bevat 30 mg mosunetuzumab in een concentratie van 1 mg/ml.

Mosunetuzumab is een volledig, gehumaniseerd anti-CD20/CD3-immunoglobuline (Ig)G1-isotype dat wordt geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO) door middel van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze vloeistof, pH 5,8 en osmolaliteit van 240-356 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lunsumio is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair folliculair lymfoom (FL) die ten minste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Lunsumio mag alleen worden toegediend onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaren is in het gebruik van middelen tegen kanker, in een omgeving met passende medische ondersteuning om ernstige reacties zoals cytokine-release-syndroom (CRS) en immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) te behandelen (zie hieronder en rubriek 4.4).

Dosering

Profylaxe en premedicatie

Lunsumio moet worden toegediend aan goed gehydrateerde patiënten.

Tabel 1 geeft details over aanbevolen premedicatie voor CRS en infusiegerelateerde reacties.

Tabel 1 Premedicatie toe te dienen aan patiënten vóór infusie met Lunsumio

Patiënten die premedicatie nodig hebben	Premedicatie	Toediening
Cyclus 1 en 2: alle patiënten	Intraveneuze corticosteroïden: dexamethason 20 mg of methylprednisolon 80 mg	Afgerond ten minste 1 uur vóór infusie met Lunsumio
Cyclus 3 en daaropvolgende cycli: patiënten die CRS van welke graad dan ook kregen bij een eerdere dosis	Antihistaminicum: 50-100 mg difenhydraminehydrochloride of equivalent oraal of intraveneus antihistaminicum	Ten minste 30 minuten vóór infusie met Lunsumio
	Antipyreticum: 500-1 000 mg paracetamol	

De aanbevolen dosis Lunsumio voor elke cyclus van 21 dagen wordt beschreven in tabel 2.

Tabel 2 Dosis van Lunsumio voor patiënten met recidiverend of refractair folliculair lymfoom

Dag van behandeling		Dosis van Lunsumio	Infusiesnelheid
Cyclus 1	Dag 1	1 mg	In cyclus 1 moeten infusies met Lunsumio gedurende minimaal 4 uur worden toegediend
	Dag 8	2 mg	
	Dag 15	60 mg	
Cyclus 2	Dag 1	60 mg	Als de infusies goed werden verdragen in cyclus 1, kunnen daaropvolgende infusies met Lunsumio gedurende 2 uur worden toegediend
Cyclus 3 en daaropvolgende cycli	Dag 1	30 mg	

Duur van de behandeling

Lunsumio moet gedurende 8 cycli worden toegediend, tenzij een patiënt onaanvaardbare toxiciteit of ziekteprogressie ervaart.

Bij patiënten die een complete respons bereiken, is geen verdere behandeling nodig na 8 cycli. Aan patiënten die na 8 cycli een gedeeltelijke respons bereiken of een stabiele ziekte hebben als reactie op de behandeling met Lunsumio, dienen er nog eens 9 behandelingscycli (in totaal 17 cycli) te worden toegediend, tenzij een patiënt onaanvaardbare toxiciteit of ziekteprogressie ervaart.

Uitgestelde of gemiste dosis

Als een dosis in cyclus 1 meer dan 7 dagen wordt uitgesteld, moet de eerder verdragen dosis worden herhaald voordat het geplande behandelingschema wordt hervat.

Als er een dosisonderbreking plaatsvindt tussen cyclus 1 en 2, die resulteert in een behandelingsvrije periode van ≥ 6 weken, moet 1 mg Lunsumio worden toegediend op dag 1, 2 mg op dag 8, en moet vervolgens op dag 15 de geplande behandeling van cyclus 2 van 60 mg worden hervat.

Als een dosisonderbreking optreedt tussen de cycli vanaf cyclus 3 en daarna, die resulteert in een behandelingsvrije periode van ≥ 6 weken, moet 1 mg Lunsumio worden toegediend op dag 1, 2 mg op dag 8, en moet vervolgens op dag 15 het geplande behandelingschema van 30 mg worden hervat.

Dosisaanpassing

Bij patiënten die reacties van graad 3 of 4 ervaren (bijv. ernstige infectie, *tumor flare*, tumorlyssyndroom) moet tijdelijk de behandeling worden gestopt totdat de symptomen zijn verdwenen (zie rubriek 4.4).

Cytokine-release-syndroom

CRS moet worden geïdentificeerd op basis van klinische presentatie (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten worden onderzocht en behandeld voor andere oorzaken van koorts, hypoxie en hypotensie, zoals infecties/sepsis. Infusiegerelateerde reacties (IRR) kunnen klinisch niet te onderscheiden zijn van manifestaties van CRS. Als CRS of IRR wordt vermoed, moeten patiënten worden behandeld volgens de aanbevelingen in tabel 3.

Tabel 3 Gradering¹ en management van CRS

CRS-graad	CRS-management ²	Volgende geplande infusie van Lunsumio
Graad 1 Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Als CRS optreedt tijdens infusie: • De infusie moet worden onderbroken en de symptomen moeten worden behandeld • De infusie moet opnieuw worden gestart met dezelfde snelheid zodra de symptomen zijn verdwenen • Als de symptomen terugkeren bij opnieuw toedienen, moet de huidige infusie worden stopgezet Als CRS optreedt na infusie: • De symptomen moeten worden behandeld Als CRS > 48 uur aanhoudt na symptomatische behandeling: • Dexamethason³ en/of tocilizumab^{4,5} moeten worden overwogen	De symptomen moeten ten minste 72 uur vóór de volgende infusie zijn verdwenen De patiënt moet vaker worden gecontroleerd

CRS-graad	CRS-management ²	Volgende geplande infusie van Lunsumio
Graad 2 Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en/of hypotensie zonder dat vasopressoren nodig zijn en/of hypoxie waarvoor low-flowzuurstof ⁶ via neuscanule of <i>blow-by</i> nodig is	Als CRS optreedt tijdens infusie: • De infusie moet worden onderbroken en de symptomen moeten worden behandeld • De infusie moet opnieuw worden gestart met 50% van de snelheid zodra de symptomen zijn verdwenen • Als de symptomen terugkeren bij opnieuw toedienen, moet de huidige infusie worden stopgezet Als CRS optreedt na infusie: • De symptomen moeten worden behandeld Als er geen verbetering optreedt na symptomatische behandeling: • Dexamethason³ en/of tocilizumab^{4,5} moeten worden overwogen	De symptomen moeten ten minste 72 uur vóór de volgende infusie zijn verdwenen Premedicatie moet indien nodig worden gemaximaliseerd ⁷ Er moet worden overwogen om de volgende infusie met een snelheid van 50% toe te dienen en de patiënt moet vaker worden gecontroleerd
Graad 3 Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en/of hypotensie waarvoor een vasopressor nodig is (met of zonder vasopressine) en/of hypoxie waarvoor high-flowzuurstof ⁸ via neuscanule, gezichtsmasker, non-rebreathingmasker of Venturi-masker nodig is	Als CRS optreedt tijdens infusie: • De huidige infusie moet worden stopgezet • De symptomen moeten worden behandeld • Dexamethason³ en tocilizumab^{4,5} moeten worden toegediend Als CRS optreedt na infusie: • De symptomen moeten worden behandeld • Dexamethason³ en tocilizumab^{4,5} moeten worden toegediend Als CRS refractair is voor dexamethason en tocilizumab: • Alternatieve immunosuppressiva⁹ en intraveneus methylprednisolon 1 000 mg/dag moeten worden toegediend tot klinische verbetering	De symptomen moeten ten minste 72 uur vóór de volgende infusie zijn verdwenen Patiënten moeten in het ziekenhuis worden opgenomen voor de volgende infusie Premedicatie moet indien nodig worden gemaximaliseerd ⁷ De volgende infusie moet met een snelheid van 50% worden toegediend

CRS-graad	CRS-management ²	Volgende geplande infusie van Lunsumio
Graad 4 Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en/of hypotensie waarvoor meerdere vasopressoren (exclusief vasopressine) nodig zijn en/of hypoxie waarvoor zuurstof door positieve druk (bijv. CPAP, BiPAP, intubatie en mechanische ventilatie) nodig is	Als CRS optreedt tijdens of na de infusie: • De behandeling met Lunsumio moet permanent worden stopgezet • De symptomen moeten worden behandeld • Dexamethason³ en tocilizumab^{4,5} moeten worden toegediend Als CRS refractair is voor dexamethason en tocilizumab: • Alternatieve immunosuppressiva⁹ en intraveneus methylprednisolon 1 000 mg/dag moeten worden toegediend tot klinische verbetering	

¹ ASTCT = *American Society for Transplant and Cellular Therapy*. Premedicatie kan koorts maskeren, volg daarom deze behandelrichtlijnen als klinische presentatie consistent is met CRS

² Als CRS refractair is voor behandeling, overweeg dan andere oorzaken, waaronder hemofagocytair lymfohistiocytose

³ Dexamethason (of equivalent) moet elke 6 uur intraveneus worden toegediend in een dosis van 10 mg tot klinische verbetering

⁴ In onderzoek GO29781 werd tocilizumab in een dosis van 8 mg/kg intraveneus toegediend om CRS te behandelen, waarbij 800 mg per infuus niet werd overschreden

⁵ Als er na de eerste dosis geen klinische verbetering optreedt in de symptomen van CRS, kan ten minste 8 uur later een tweede dosis intraveneus tocilizumab 8 mg/kg worden toegediend (maximaal 2 doses per CRS-voorzval). Binnen elke behandelperiode van 6 weken met Lunsumio mag het totale aantal doses tocilizumab niet meer zijn dan 3 doses

⁶ Low-flowzuurstof wordt gedefinieerd als zuurstof toegediend als < 6 l/minuut

⁷ Zie tabel 1 voor aanvullende informatie

⁸ High-flowzuurstof wordt gedefinieerd als zuurstof toegediend als ≥ 6 l/minuut

⁹ Riegler L et al. (2019)

Gradering en management van immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)

ICANS moeten worden geïdentificeerd op basis van klinische presentatie (zie rubriek 4.4). Sluit andere oorzaken van neurologische symptomen uit. Als ICANS wordt vermoed, moet dit worden behandeld volgens de aanbevelingen in tabel 4.

Tabel 4 Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)

Graad ^a	Acties
Graad 1 ICE ^b 7-9 of verminderd bewustzijn, maar ontwaakt spontaan	Onderbreek de behandeling met Lunsumio en controleer symptomen van neurologische toxiciteit tot ICANS is verdwenen. ^{c, d} Bied ondersteunende behandeling en overweeg een neurologisch consult en evaluatie. Overweeg een enkele dosis dexamethason 10 mg als de patiënt geen andere corticosteroiden gebruikt.

Graad ^a	Acties
	Overweeg niet-sederende, anti-epileptische geneesmiddelen (bijv. levetiracetam) als profylaxe voor epileptische aanvallen.
Graad 2 ICE^b 3-6 or of verminderd bewustzijn maar ontwaakt bij aanspreken	Onderbreek de behandeling met Lunsumio en controleer symptomen van neurologische toxiciteit tot ICANS is verdwenen.^{c, d} Bied ondersteunende behandeling en overweeg een neurologisch consult en evaluatie. Behandel intraveneus met dexamethason 10 mg om de 6 uur als de patiënt geen andere corticosteroiden gebruikt, tot verbetering naar graad 1, daarna moet worden afgebouwd. Overweeg niet-sederende, anti-epileptische geneesmiddelen (bijv. levetiracetam) als profylaxe voor epileptische aanvallen.
Graad 3 ICE^b 0-2 of verminderd bewustzijn maar ontwaakt na tactiele stimulus, of een klinische aanval die snel verdwijnt, of focaal/lokaal oedeem op neuroimaging	Onderbreek behandeling met Lunsumio en controleer symptomen van neurologische toxiciteit tot ICANS is verdwenen.^{d, e} Bied ondersteunende behandeling, mogelijk met ‘intensive care’, en overweeg neurologisch overleg en evaluatie. Behandel intraveneus met dexamethason 10 mg om de 6 uur als de patiënt geen andere corticosteroiden gebruikt, tot verbetering tot graad 1, daarna moet worden afgebouwd. Overweeg niet-sederende anti-epileptica als profylaxe voor epileptische aanvallen totdat ICANS is verdwenen. Gebruik waar nodig anti-epileptica voor de behandeling van epileptische aanvallen. Overweeg bij terugkerende ICANS van graad 3 de behandeling met Lunsumio definitief stop te zetten.
Graad 4 ICE^b is 0 of de patiënt is niet te wekken of vereist krachtige of herhaaldelijke tactiele stimuli, of levensbedreigende langdurige aanval (> 5 min) of herhaalde aanvallen zonder terugkeer naar baseline of diepe focale motorische zwakheid of diffuus cerebraal oedeem bij neuroimaging	Stop de behandeling met Lunsumio definitief. Bied ondersteunende behandeling, mogelijk met intensive care, en overweeg neurologisch(e) overleg en evaluatie. Behandel intraveneus met dexamethason 10 mg om de 6 uur als de patiënt geen andere corticosteroiden gebruikt, tot verbetering tot graad 1, daarna moet worden afgebouwd.

Graad ^a	Acties
	Als alternatief kan worden overwogen om 1.000 mg methylprednisolon per dag intraveneus toe te dienen gedurende 3 dagen, als de symptomen verbeteren, dan behandelen zoals hierboven beschreven. Overweeg niet-sederende anti-epileptica als profylaxe van epileptische aanvallen totdat ICANS is verdwenen. Gebruik waar nodig anti-epileptica voor de behandeling van epileptische aanvallen.

^a Consensus Grading Criteria van de American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).

^b Als de patiënt te ontwaken is en in staat is om een beoordeling van immuun-effectorcellen geassocieerde encefalopathie (ICE) uit te voeren, beoordeel dan: oriëntatie (gericht op jaar, maand, stad, ziekenhuis = 4 punten); benaming (benoem 3 objecten, bijv. wijs naar de klok, pen, knop = 3 punten); opdrachten uitvoeren (bijv. "steek 2 vingers op" of "sluit je ogen en steek je tong uit" = 1 punt); schrijven (vermogen om een standaardzin te schrijven = 1 punt); en concentratievermogen (tel terug vanaf 100 met tientallen = 1 punt). Als de patiënt niet kan worden gewekt en geen ICE-beoordeling kan uitvoeren (graad 4 ICANS) = 0 punten.

^c Overweeg het type neurologische toxiciteit voordat u besluit om Lunsumio niet toe te dienen.

^d Zie 'Uitgestelde of gemiste dosering' voor richtlijnen over het hervatten van Lunsumiobehandeling na uitstel van de dosering.

^e Baten/risico evalueren alvorens Lunsumiobehandeling te hervatten.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing van Lunsumio nodig bij patiënten ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Lunsumio is niet onderzocht bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie. Dosisaanpassingen worden niet noodzakelijk geacht bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie op basis van farmacokinetiek (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Lunsumio is niet onderzocht bij patiënten met verminderde leverfunctie. Dosisaanpassingen worden niet noodzakelijk geacht op basis van farmacokinetiek (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Lunsumio bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Lunsumio is uitsluitend voor intraveneus gebruik.

Lunsumio moet met een aseptische techniek worden verdund onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Het moet worden toegediend als een intraveneuze infusie via een aparte infuuslijn. Gebruik geen in-linefilter om Lunsumio toe te dienen. Druppelkamerfilters kunnen worden gebruikt om Lunsumio toe te dienen.

De eerste cyclus van Lunsumio moet gedurende minimaal 4 uur worden toegediend als intraveneuze infusie. Als de infusies in cyclus 1 goed worden verdragen, kunnen de daaropvolgende cycli worden toegediend gedurende een infusie van 2 uur.

Lunsumio mag niet worden toegediend als intraveneuze push of bolus.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Cytokine-release-syndroom (CRS)

CRS, waaronder levensbedreigende reacties, zijn opgetreden bij patiënten die Lunsumio kregen (zie rubriek 4.8). Symptomen waren onder meer koorts, koude rillingen, hypotensie, tachycardie, hypoxie en hoofdpijn. Infusiegerelateerde reacties kunnen klinisch niet te onderscheiden zijn van manifestaties van CRS. CRS-voorvallen traden voornamelijk op in cyclus 1 en werden met name geassocieerd met de dosis die op dag 1 en dag 15 werd toegediend.

Patiënten moeten ten minste tot en met cyclus 2 premedicatie krijgen met corticosteroiden, antipyretica en antihistaminica. Patiënten moeten voldoende hydratatie krijgen voorafgaand aan de toediening van Lunsumio. Patiënten moeten op tekenen van CRS worden gecontroleerd. Patiënten moet worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen als zich op enig moment symptomen van CRS voordoen. Behandeling moet worden ingesteld met ondersteunende zorg, tocilizumab en/of corticosteroiden zoals aangegeven (zie rubriek 4.2).

Hemofagocytair lymfohistiocytose (HLH), waaronder fatale gevallen, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met Lunsumio. HLH is een levensbedreigend syndroom dat wordt gekenmerkt door koorts, hepatomegalie en cytopenieën. HLH moet worden overwogen als de presentatie van CRS atypisch is of lang duurt. Patiënten moeten worden gecontroleerd op klinische symptomen van HLH (zie rubriek 4.2). Bij een vermoeden van HLH moet Lunsumio worden onderbroken en moet behandeling voor HLH worden gestart.

Ernstige infecties

Ernstige infecties zoals longontsteking, bacteriëmie en sepsis of septische shock zijn opgetreden bij patiënten die Lunsumio kregen, waarvan sommige levensbedreigende of fatale voorvallen waren (zie rubriek 4.8). Febriele neutropenie werd waargenomen bij patiënten na intraveneuze toediening van Lunsumio.

Lunsumio mag niet worden toegediend bij aanwezigheid van actieve infecties. Voorzichtigheid is geboden bij het overwegen van het gebruik van Lunsumio bij patiënten met een voorgeschiedenis van terugkerende of chronische infecties (bijv. chronisch, actief Epstein-Barr-virus), met onderliggende aandoeningen waardoor zij vatbaar kunnen zijn voor infecties, of die een eerdere significante immunosuppressieve behandeling hebben gehad. Zo nodig moeten patiënten profylactisch antibacteriële, antivirale en/of antischimmelmiddelen toegediend krijgen. Patiënten moeten op tekenen van infectie worden gecontroleerd voorafgaand aan en na toediening van Lunsumio en op gepaste wijze worden behandeld. In geval van febriele neutropenie, moeten patiënten worden gecontroleerd op

een infectie en worden behandeld met antibiotica, vloeistoffen en andere ondersteunende zorg volgens de lokale richtlijnen.

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)

ICANS is opgetreden bij patiënten die Lunsumio kregen, waaronder ernstige en levensbedreigende reacties. De opkomst van ICANS kan gelijktijdig zijn met CRS, na het verdwijnen van CRS, of bij afwezigheid van CRS. Manifestaties van ICANS gerapporteerd in klinische studies omvatten verwarde toestand, lethargie, encefalopathie, verminderd bewustzijn en geheugenstoornissen. De meeste gevallen traden op tijdens cyclus 1.

Patiënten moeten na toediening van Lunsumio worden gecontroleerd op symptomen van ICANS. Patiënten moeten worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp te zoeken als er op enig moment tekenen of symptomen optreden (zie de patiëntenkaart hieronder).

Patiënten moeten worden geadviseerd voorzichtig te zijn tijdens het autorijden, fietsen of het gebruik van zware of mogelijk gevaarlijke machines (of dit te vermijden als er sprake is van symptomen) (zie rubriek 4.7).

Bij de eerste tekenen of symptomen van ICANS, behandelen volgens de ICANS-aanbevelingen in tabel 4. Behandeling met Lunsumio moet worden onderbroken of permanent worden gestaakt zoals aanbevolen.

Tumor flare

Tumor flare is gemeld bij patiënten die werden behandeld met Lunsumio (zie rubriek 4.8). Manifestaties omvatten nieuwe of verergerde pleurale effusies, gelokaliseerde pijn en zwelling op de plaatsen van lymfoomlaesies en tumorontsteking. In overeenstemming met het werkingsmechanisme van Lunsumio is *tumor flare* waarschijnlijk het gevolg van de instroom van T-cellen naar de tumorplaatsen na toediening van Lunsumio.

Er zijn geen specifieke risicofactoren voor *tumor flare* vastgesteld, maar er is een verhoogd risico op schade en morbiditeit als gevolg van het massa-effect secundair aan *tumor flare* bij patiënten met omvangrijke tumoren in de nabijheid van de luchtwegen en/of een vitaal orgaan. Patiënten die worden behandeld met Lunsumio moeten worden gecontroleerd en onderzocht op *tumor flare* op kritieke anatomische plaatsen.

Tumorlyssyndroom (TLS)

TLS is gemeld bij patiënten die Lunsumio kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten voldoende hydratatie krijgen voorafgaand aan de toediening van Lunsumio. Zo nodig moeten patiënten profylactisch antihyperurikemische middelen (bijv. allopurinol, rasburicase) toegediend krijgen. Patiënten moeten op tekenen van TLS worden gecontroleerd, met name patiënten met een hoge tumorlast of snel proliferatieve tumoren en patiënten met een verminderde nierfunctie. De bloedchemie van patiënten moet worden gecontroleerd en afwijkingen moeten onmiddellijk worden behandeld.

Immunisatie

Vaccins met levend en/of levend verzwakt virus mogen niet gelijktijdig met de behandeling van Lunsumio worden gegeven. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die onlangs een vaccin met levende virussen hebben gekregen.

Patiëntenkaart

De voorschrijver moet de risico's van Lunsumio-behandeling met de patiënt bespreken. De patiënt moet de patiëntenkaart krijgen en geïnstrueerd worden om deze altijd bij zich te dragen. De

patiëntenkaart beschrijft de vaak voorkomende symptomen van CRS en ICANS, waaronder instructies over wanneer een patiënt medische hulp moet zoeken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen onderzoeken naar interacties uitgevoerd.

Een tijdelijk klinisch relevant effect op CYP450-substraten met een smalle therapeutische breedte (bijv. warfarine, voriconazol, ciclosporine, etc.) kan niet worden uitgesloten, omdat de start van de behandeling met Lunsumio een tijdelijke toename in cytokinespiegels veroorzaakt die remming van CYP450-enzymen kan veroorzaken. Bij het starten van de behandeling met Lunsumio bij patiënten die worden behandeld met CYP450-substraten met een smalle therapeutische breedte, moet therapeutische controle worden overwogen. De dosis van het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel moet indien nodig worden aangepast.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Lunsumio en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste infusie van Lunsumio.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Lunsumio bij zwangere vrouwen. Er zijn onvoldoende gegevens over reproductietoxiciteit uit dieronderzoeken (zie rubriek 5.3). Lunsumio wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of mosunetuzumab/metaboliëten worden uitgescheiden in humane moedermelk. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met Lunsumio.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij mensen. Er werd geen verminderde functie van mannelijke of vrouwelijke voortplantingsorganen waargenomen in de toxiciteitsonderzoeken van 26 weken met cynomolgusapen bij blootstellingen (AUC) die vergelijkbaar waren met de blootstelling (AUC) van patiënten die de aanbevolen dosis kregen.

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

Lunsumio heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vanwege de mogelijkheid van ICANS lopen patiënten die Lunsumio krijgen risico op een verminderd bewustzijn (zie rubriek 4.4). In verband met de mogelijkheid dat ICANS een rol speelt, moeten patiënten worden geadviseerd voorzichtig te zijn tijdens het rijden, fietsen of het bedienen van zware of mogelijk gevaarlijke machines (of dit te vermijden als er sprake is van symptomen).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die in deze rubriek worden beschreven, werden geïdentificeerd uit het klinische registratie-onderzoek GO29781 bij patiënten die werden behandeld met de aanbevolen dosis (n = 218). Patiënten hadden folliculair lymfoom (41,3%), diffuus grootcellig B-cellymfoom/getransformeerd

folliculair lymfoom (40,4%), mantelcellymfoom (11,5%), transformatie van Richter (6,4%) en andere histologieën (0,5%). Het mediane aantal toegediende cycli van Lunsumio was 8 (bereik: 1-17), 37% van de patiënten kreeg 8 cycli en 15% kreeg meer dan 8 cycli tot maximaal 17 cycli.

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) die werden waargenomen waren cytokine-release-syndroom (CRS), neutropenie, koorts, hypofosfatemie en hoofdpijn. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen ($\geq 2\%$) die werden waargenomen waren CRS (21% volgens ASTCT-graderingssysteem), koorts (5%) en pneumonie (3%). Negen van de 218 patiënten (4,1%) stopten met Lunsumio vanwege een bijwerking. CRS was de enige bijwerking die leidde tot stopzetting van de behandeling bij meer dan één patiënt (2 patiënten [0,9%]).

Tabel met lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen worden hieronder per MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOK) en per frequentie categorie weergegeven. Frequentie categorieën worden 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 frequentie categorie worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 5 Bijwerkingen die optraden bij patiënten die werden behandeld met Lunsumio

Systeem/orgaanklasse / voorkeursterm of bijwerking	Alle graden	Graad 3 – 4
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Infectie van de bovenste luchtwegen	Vaak	Vaak
Urineweginfectie	Vaak	Vaak
Longontsteking	Vaak	Vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		
<i>Tumor flare</i>	Vaak	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Neutropenie ¹	Zeër vaak	Zeër vaak
Anemie	Zeër vaak	Vaak
Trombocytopenie ²	Zeër vaak	Vaak
Febriele neutropenie	Vaak	Vaak
Hemofagocyttaire lymfohistiocytose ⁵	Soms	Soms
Immuunsysteemaandoeningen		
Cytokine-release-syndroom ³	Zeër vaak	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Hypofosfatemie	Zeër vaak	Zeër vaak

Systeem/orgaanklasse / voorkeursterm of bijwerking	Alle graden	Graad 3 – 4
Hypokaliëmie	Zeer vaak	Vaak
Hypomagnesiëmie	Zeer vaak	Zeer zelden
Tumorlyssyndroom	Soms	Soms
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn	Zeer vaak	Soms
Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom ^{4,5}	Vaak	Zeer zelden
Maagdarmstelselaandoeningen		
Diarree	Zeer vaak	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Rash	Zeer vaak	Soms
Pruritus	Zeer vaak	Zeer zelden
Droge huid	Zeer vaak	Zeer zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Koorts	Zeer vaak	Vaak
Koude rillingen	Zeer vaak	Soms
Onderzoeken		
Alanineaminotransferase, verhoogd	Zeer vaak	Vaak
Aspartaataminotransferase, verhoogd	Vaak	Vaak

¹ Neutropenie omvat neutropenie en verlaagd aantal neutrofielen

² Trombocytopenie omvat trombocytopenie en verlaagd aantal bloedplaatjes

³ Door *American Society for Transplant and Cellular Therapy*

⁴ Consistent met het medische concept van ICANS volgens de American Society for Transplant and Cellular Therapy en omvat verwarde toestand, ICANS, lethargie, encefalopathie, verminderd bewustzijn en geheugenstoornis

⁵ De berekening van de frequentie is gebaseerd op aanvullende klinische onderzoeken

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cytokine-release-syndroom (CRS)

CRS (ASTCT-graderingssysteem) van elke graad trad op bij 39% (86/218) van de patiënten, waarbij graad 2 optrad bij 14%, graad 3 optrad bij 2,3% en graad 4 optrad bij 0,5% van de patiënten behandeld met Lunsumio. Bij één patiënt met een voorval van graad 4 trad ook gelijktijdig TLS op, dit was een patiënt met FL in de leukemische fase.

CRS van welke graad dan ook trad op bij 15% van de patiënten na de dosis van cyclus 1, dag 1; bij 5% na de dosis van cyclus 1, dag 8; bij 33% na de dosis van cyclus 1, dag 15; bij 5% na de dosis van cyclus 2; en bij 1% in cyclus 3 en daarna. De mediane tijd tot het ontstaan van CRS vanaf de start van toediening was in cyclus 1 op dag 1: 5 uur (bereik: 1-73 uur), in cyclus 1 op dag 8: 28 uur (bereik: 5-81 uur), in cyclus 1 op dag 15: 25 uur (bereik: 0,1-391 uur) en in cyclus 2 op dag 1: 46 uur (bereik: 12-82 uur). CRS verdween bij alle patiënten en de mediane duur van CRS-voorvallen was 3 dagen (bereik: 1-29 dagen).

Van de 86 patiënten die CRS hadden, waren de meest voorkomende symptomen van CRS: koorts (98%), koude rillingen (36%), hypotensie (35%), tachycardie (24%), hypoxie (22%) en hoofdpijn (16%).

Tocilizumab en/of corticosteroiden werden gebruikt om een CRS-voorval te behandelen bij 16% van de patiënten: 6% kreeg alleen tocilizumab, 6% kreeg alleen corticosteroiden en 4% kreeg zowel tocilizumab als corticosteroiden. Van de 10% patiënten die tocilizumab kregen (met of zonder een corticosteroïde), kreeg 86% maar één dosis tocilizumab en 0,5% kreeg niet meer dan twee doses tocilizumab toegediend voor de behandeling van één CRS-voorval. Bij patiënten met CRS van graad 2 kreeg 48% van de patiënten een symptomatische behandeling zonder corticosteroiden of tocilizumab, 18% kreeg alleen tocilizumab, 21% kreeg alleen corticosteroiden en 12% kreeg zowel corticosteroiden als tocilizumab. Patiënten met CRS van graad 3 of graad 4 kregen tocilizumab, corticosteroiden, vasopressoren en/of zuurstofsuppletie. 3% van de patiënten kreeg hypotensie en/of hypoxie zonder koorts na toediening van Lunsumio; 2% van de patiënten kreeg tocilizumab en/of corticosteroiden zonder koorts.

Ziekenhuisopnames als gevolg van CRS traden op bij 21% van de patiënten en de mediane duur van ziekenhuisopname was 5 dagen (bereik: 0-30 dagen).

Neutropenie

Neutropenie van elke graad trad op bij 28% van de patiënten, waaronder voorvallen van graad 3-4 bij 24%. De mediane tijd tot ontstaan van de eerste neutropenie/afname in aantal neutrofielen was 48 dagen (bereik: 1-280 dagen), met een mediane duur van 8 dagen (bereik: 1-314 dagen). Van de 60 patiënten die neutropenie/afname in aantal neutrofielen hadden, kreeg 68% G-CSF-behandeling om de voorvallen te behandelen.

Ernstige infecties

Ernstige infecties van welke graad dan ook traden op bij 17% van de patiënten. Van deze patiënten kreeg 1,8% gelijktijdig ernstige infecties met neutropenie van graad 3-4. De mediane tijd tot ontstaan van de eerste ernstige infectie was 50 dagen (bereik: 1-561 dagen), met een mediane duur van 12 dagen (bereik: 2-174 dagen). Voorvallen van graad 5 traden op bij 0,9% van de patiënten, waaronder pneumonie en sepsis.

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) trad op bij 2,1% (20/949) van de patiënten, 19 patiënten hadden voorvallen van graad 1-2 en 1 patiënt had een voorval van graad 3. De meeste voorvallen traden op tijdens de eerste behandelcyclus. De meeste voorvallen verdwenen. De mediane tijd tot ontstaan vanaf de initiële dosis was 17 dagen (bereik: 1 tot 48 dagen). De mediane duur was 3 dagen (bereik: 1 tot 20 dagen).

Tumor flare

Tumor flare (waaronder pleurale effusie en tumorontsteking) trad op bij 4% van de patiënten, waaronder 1,8% voorvallen van graad 2 en 2,3% van graad 3. De mediane tijd tot ontstaan was 13 dagen (bereik: 5-84 dagen) en de mediane duur was 10 dagen (bereik: 1-77 dagen).

Tumorlyssyndroom (TLS)

TLS trad op bij 0,9% van de patiënten, gelijktijdig met CRS. Eén patiënt met FL die TLS van graad 4 had was in de leukemische fase. TLS ontstond op dag 2 en dag 24 en verdween binnen respectievelijk 4 en 6 dagen.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op bijwerkingen en moet passende symptomatische behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen; overige antineoplastische middelen; monoklonale antilichamen, ATC-code: L01FX25

Werkingsmechanisme

Mosunetuzumab is een T-celbindend bispecifiek anti-CD20/CD3-antilichaam gericht tegen B-cellen die CD20 tot expressie brengen. Het is een voorwaardelijke agonist; het doelgericht doden van B-cellen vindt alleen plaats na gelijktijdige binding aan CD20 op B-cellen en CD3 op T-cellen. Binding van beide mosunetuzumab-armen leidt tot de vorming van een immunologische synaps tussen een *target*-B-cel en een cytotoxische T-cel, die leidt tot T-celactivatie. De daaropvolgende gerichte afgifte van perforine en granzymen door T-celactivatie via de immunologische synaps induceert B-cellysis, wat leidt tot celdood.

Lunsumio veroorzaakte B-celdepletie (gedefinieerd als CD19-B-celtellingen $< 0,07 \times 10^9/l$) en hypogammaglobulinemie (gedefinieerd als IgG-spiegels < 500 mg/dl).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gerecidiveerd of refractair B-cel non-hodgkinlymfoom

Er werd een open-label multicenteronderzoek met meerdere cohorten (GO29781) uitgevoerd om Lunsumio te evalueren bij patiënten met recidiverend of refractair B-cel-non-Hodgkinlymfoom waarvoor er geen behandeling meer beschikbaar was om de overleving te verbeteren. In het cohort met folliculair lymfoom (FL) (n = 90) moesten patiënten met recidiverend of refractair FL (graad 1-3a) ten minste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen, waaronder een monokonaal anti-CD20-antilichaam en een alkyliserend middel. Patiënten met FL van graad 3b en patiënten met getransformeerd FL bij aanvang van het onderzoek kwamen niet in aanmerking; patiënten met een voorgeschiedenis van getransformeerd FL maar FL van graad 1-3a bij aanvang van het onderzoek werden opgenomen in het FL-cohort.

In het onderzoek werden patiënten uitgesloten met een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-prestatiescore ≥ 2 , significante cardiovasculaire ziekte (zoals klasse III- of IV-hartziekte volgens de *New York Heart Association*, myocardinfarct in de afgelopen 6 maanden, instabiele aritmieën of instabiele angina), significante actieve longziekte, verminderde nierfunctie

(creatinineklaring [CrCl] < 60 ml/min met verhoogde serumcreatininespiegel), actieve auto-immuunziekte waarvoor immunosuppressieve behandeling nodig is, actieve infecties (d.w.z. chronisch actief EBV, acute of chronische hepatitis C, hepatitis B, hiv), progressieve multifocale leuko-encefalopathie, bestaand of een voorgeschiedenis van CZS-lymfoom of CZS-ziekte, een voorgeschiedenis van macrofaagactivatiesyndroom / hemofagocytair lymfohistiocytose, eerdere allogene stamceltransplantatie of eerdere orgaantransplantatie.

Patiënten kregen Lunsumio intraveneus in een 21-daagse behandelcyclus, als volgt:

- Cyclus 1, dag 1: 1 mg
- Cyclus 1, dag 8: 2 mg
- Cyclus 1, dag 15: 60 mg
- Cyclus 2, dag 1: 60 mg
- Cyclus 3 en daaropvolgende cycli, dag 1: 30 mg

Het mediane aantal cycli was 8, waarbij 59% 8 cycli kreeg en 18% meer dan 8 cycli tot maximaal 17 cycli kreeg.

De mediane leeftijd was 60 jaar (bereik: 29 tot 90 jaar), waarbij 31% > 65 jaar was en 7,8% ≥ 75 jaar was. 61% was man, 82% was wit, 9% was Aziatisch, 4% was zwart, 100% had een ECOG-prestatiescore van 0 of 1 en 34% van de patiënten had een hoge tumorlast (ten minste één laesie > 6 cm). Het mediane aantal eerdere behandelingen was 3 (bereik: 2-10), waarbij 38% 2 eerdere behandelingen had gekregen, 31% 3 eerdere behandelingen had gekregen en 31% meer dan 3 eerdere behandelingen had gekregen.

Alle patiënten hadden eerdere behandeling gekregen met anti-CD20 en een alkylator, 21% kreeg autologe stamceltransplantatie, 19% kreeg PI3K-remmers, 9% kreeg eerdere behandeling met rituximab plus lenalidomide en 3% kreeg CAR-T-behandelingen. Van de patiënten was 79% refractair voor eerdere behandeling met een monoklonaal anti-CD20-antilichaam en 53% was refractair voor zowel een monoklonaal anti-CD20-antilichaam als een alkylarend middel. Van de patiënten was 69% refractair voor de laatst voorafgaande behandeling en 52% had binnen 24 maanden na de eerste systemische behandeling ziekteprogressie.

Het primaire eindpunt was complete respons (CR) zoals beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingsinstelling (IRF) volgens de standaardcriteria voor NHL (Cheson 2007). De resultaten van de werkzaamheid zijn samengevat in tabel 6.

Tabel 6 Samenvatting van de werkzaamheid bij patiënten met recidiverend/refractair FL

Werkzaamheidsparameter	Lunsumio n = 90
Mediane observatietijd 18,3 maanden (bereik: 2-27 maanden)	
Complete respons (CR), n (%) (95%-BI)	54 (60,0) (49,1; 70,2)
Objectief responspercentage (ORR), n (%) (95%-BI)	72 (80,0) (70,3; 87,7)
Partiële respons (PR), n (%) (95%-BI)	18 (20,0) (12,3; 29,8)
Responsduur (DOR)¹	
Patiënten met voorval, n (%)	29 (40,3)
Mediaan, maanden (95%-BI)	22,8 (9,7; NB)
K-M voorvalvrije proportie	
12 maanden (95%-BI)	61,8 (50,0; 73,7)
18 maanden (95%-BI)	56,9 (44,1; 69,6)
Complete responsduur (DOCR)²	
Patiënten met voorval, n (%)	16 (29,6)
Mediaan, maanden (95%-BI)	NB (14,6; NB)
K-M voorvalvrije proportie	
12 maanden (95%-BI)	71,4 (57,9; 84,9)
18 maanden (95%-BI)	63,7 (48,0; 79,4)

BI = betrouwbaarheidsinterval; K-M = Kaplan-Meier; NB = niet bereikt

Klinische afkapdatum: 27 augustus 2021.

Hypothesetests werden uitgevoerd op het primaire eindpunt van het door IRF beoordeeld CR-percentage.

¹ DOR wordt gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste optreden van een gedocumenteerde PR of CR totdat bij de patiënt een voorval optreedt (gedocumenteerde ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet).

² DOCR wordt gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste optreden van een gedocumenteerde CR totdat bij de patiënt een voorval optreedt (gedocumenteerde ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet).

De mediane follow-upduur voor DOR was 14,9 maanden. Aanvullende verkennende werkzaamheidsresultaten omvatten de mediane tijd tot eerste respons (1,4 maanden, bereik: 1,1-8,9) en de mediane tijd tot eerste complete respons (3,0 maanden, bereik: 1,1-18,9).

Immunogeniteit

De immunogeniteit van mosunetuzumab werd geëvalueerd met behulp van een *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Van de 418 ADA-evalueerbare patiënten die een intraveneuze behandeling met alleen Lunsumio kregen in onderzoek GO27981, testte geen van de patiënten positief

voor antilichamen tegen mosunetuzumab. Op basis van de beschikbare informatie kon de klinische relevantie van anti-mosunetuzumab-antilichamen niet worden beoordeeld.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om resultaten in te dienen van onderzoek met Lunsumio in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van volwassen B-cel neoplasmata (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische (PK)-blootstelling aan mosunetuzumab nam ongeveer dosisproportioneel toe over het onderzochte doseringsbereik van 0,05 tot 60 mg. De PK-populatieanalyse na intraveneuze toedieningen van Lunsumio werd beschreven door een PK-model bestaande uit 2 compartimenten met tijdsafhankelijke klaring, die werd geparametriseerd als dalend naar een *steady-state*-plateau (CL_{ss}) vanaf een *baseline*-waarde (CL_{base}) bij start van de behandeling volgens een tijdelijke halfwaardetijd van 16,3 dagen. Matige tot hoge farmacokinetische variabiliteit voor mosunetuzumab werd waargenomen en gekenmerkt door inter-individuele variabiliteit (IIV) met een variatiecoëfficiënt (CV) variërend van 18% tot 86% voor PK-parameters van mosunetuzumab: IIV werd geschat voor CL_{base} (CV 63%), centraal distributievolume (CV 31%), perifeer distributievolume (CV 25%), CL_{ss} (CV 18%) en tijdelijke halfwaardetijd (CV 86%).

Na de eerste twee cycli (d.w.z. 42 dagen) van Lunsumio bereikt de serumconcentratie een gemiddelde maximumconcentratie (C_{max}) aan het einde van de intraveneuze infusie met Lunsumio van cyclus 2 dag 1: 17,9 µg/ml en een CV van 49,6%. De gemiddelde totale blootstelling (AUC) voor twee cycli (42 dagen) van mosunetuzumab was 126 dagen•µg/ml met een CV van 44,4%.

Absorptie

Lunsumio wordt intraveneus toegediend.

Distributie

De populatieschatting van het centrale distributievolume voor mosunetuzumab was 5,49 l na een intraveneuze infusie van Lunsumio. Omdat mosunetuzumab een antilichaam is, zijn er geen onderzoeken naar eiwitbinding uitgevoerd.

Biotransformatie

De metabole route van mosunetuzumab is niet direct onderzocht. Net als andere eiwitbevattende geneesmiddelen wordt mosunetuzumab naar verwachting via katabole routes afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren.

Eliminatie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse waren de geschatte gemiddelde *steady-state*-klaring (CL_{ss}) en *baseline*-klaring (CL_{base}) respectievelijk 1,08 l/dag en 0,584 l/dag. De schatting van de terminale halfwaardetijd was 16,1 dagen bij *steady-state* op basis van schattingen van het PK populatiemodel. De resultaten verkregen in onderzoek GO29781 geven aan dat de

serumconcentratie van mosunetuzumab een $C_{\max}$ bereikt aan het einde van de intraveneuze infusie en op een bi-exponentiële manier afneemt.

Speciale populaties

Ouderen

Leeftijd had geen effect op de farmacokinetiek van mosunetuzumab op basis van een PK-populatieanalyse met patiënten in de leeftijd van 19-96 jaar ($n = 439$). Er werd geen klinisch relevant verschil waargenomen in de farmacokinetiek van mosunetuzumab voor patiënten in deze leeftijdsgroep.

Lichaamsgewicht

Net als andere therapeutische eiwitten werd lichaamsgewicht positief geassocieerd met de geschatte klaring en het distributievolume van mosunetuzumab. Op basis van blootstelling-responsanalyse en klinische blootstellingsmarges, rekening houdend met de blootstelling van patiënten met een “laag” gewicht (< 50 kg) of “hoog” gewicht (≥ 112 kg), is er echter geen dosisaanpassing vereist op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt.

Geslacht

Op basis van PK-populatieanalyse is de *steady-state*-klaring van mosunetuzumab bij vrouwen marginaal lager ($\sim 13\%$) in vergelijking met mannen. Er is geen dosisaanpassing vereist op basis van geslacht, gebaseerd op blootstelling-responsanalyse.

Ras

Ras (Aziatisch vs. niet-Aziatisch) werd niet geïdentificeerd als een covariabele die de farmacokinetiek van mosunetuzumab beïnvloedt.

Verminderde nierfunctie

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd om het effect van een verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van mosunetuzumab te bepalen. De renale eliminatie van intacte mosunetuzumab, een monoklonaal IgG-antilichaam, is naar verwachting laag en van klein belang.

De PK-populatieanalyse van mosunetuzumab toonde aan dat creatinineklaring (CrCl) geen invloed heeft op de farmacokinetiek van mosunetuzumab. De farmacokinetiek van mosunetuzumab bij patiënten met licht verminderde nierfunctie (CrCl: 60 tot 89 ml/min, $n = 178$) of matig verminderde nierfunctie (CrCl: 30 tot 59 ml/min, $n = 53$) was vergelijkbaar met die bij patiënten met een normale nierfunctie (CrCl ≥ 90 ml/min, $n = 200$). Farmacokinetische gegevens bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (CrCl: 15 tot 29 ml/min) zijn beperkt ($n = 1$), daarom kunnen geen dosisaanbevelingen worden gedaan. Lunsumio is niet onderzocht bij patiënten met een nierziekte in het eindstadium en/of die dialyse ondergaan.

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd om het effect van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van mosunetuzumab te bepalen. IgG's worden voornamelijk geëlimineerd via intracellulair katabolisme en naar verwachting zal een verminderde leverfunctie de klaring van mosunetuzumab niet beïnvloeden.

De PK-populatieanalyse van mosunetuzumab toonde aan dat een verminderde leverfunctie geen invloed heeft op de farmacokinetiek van mosunetuzumab. De farmacokinetiek van mosunetuzumab bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (totaal bilirubine $> \text{ULN}$ tot $1,5 \times \text{ULN}$ of ASAT $> \text{ULN}$, $n = 53$) was vergelijkbaar met die bij patiënten met een normale leverfunctie ($n = 384$). Het aantal patiënten met een matige verminderde leverfunctie is beperkt (totaal bilirubine $> 1,5$ - $3 \times \text{ULN}$, elke ASAT, $n = 2$) en er zijn geen patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie onderzocht.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om de farmacokinetiek van mosunetuzumab te onderzoeken bij pediatrische patiënten (< 18 jaar oud).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Systemische toxiciteit

Belangrijke niet-klinische gegevens over mosunetuzumab die werden geïdentificeerd in toxiciteitsonderzoeken met enkelvoudige en herhaalde dosering tot een duur van 26 weken, omvatten: tijdelijke CRS na toediening, voornamelijk beperkt tot de eerste dosis; vasculaire/perivasculaire ontstekingscelinfiltraten die zich voornamelijk in het CZS bevonden en in zeldzame gevallen in andere organen en die waarschijnlijk secundair waren aan cytokineafgifte en immuuncelactivatie; en verhoogde gevoeligheid voor infectie na chronische dosering als gevolg van aanhoudende B-celdepletie.

Alle bevindingen werden beschouwd als farmacologisch-gemedieerde effecten en waren reversibel. Uit alle onderzoeken kwam één geval van convulsie voor bij een dier bij blootstellingen hoger dan de blootstelling van patiënten die de aanbevolen dosis van Lunsumio volgens het aanbevolen schema kregen in onderzoek GO29781, namelijk 3,3 keer de gemiddelde maximumconcentratie (C_{max}) en 1,8 keer de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC) (gemiddelde tijd over 7 dagen).

Verminderde vruchtbaarheid

Een beoordeling van de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen werd gedaan in een 26-weken durend onderzoek naar chronische toxiciteit bij seksueel volwassen cynomolgusapen, die een intraveneuze infusie kregen. Mosunetuzumab had geen effect op mannelijke of vrouwelijke voortplantingsorganen bij blootstellingen (AUC) vergelijkbaar met de blootstelling (AUC) van patiënten die de aanbevolen dosis kregen.

Reproductietoxiciteit

Er is geen onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit bij dieren uitgevoerd met mosunetuzumab. Op basis van lage overdracht van antilichamen via de placenta tijdens het eerste trimester, beschikbare gegevens over het werkingsmechanisme van mosunetuzumab en de gegevens over de klasse van anti-CD20-antilichamen, is het risico op teratogeniteit laag. Onderzoeken met mosunetuzumab bij niet-zwangere dieren hebben aangetoond dat langdurige B-celdepletie kan leiden tot een verhoogd risico op opportunistische infectie, die tot verlies van de foetus kan leiden. Tijdelijke CRS die geassocieerd is met de toediening van Lunsumio kan ook schadelijk zijn voor de zwangerschap.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-methionine
Aziijnzuur (pH-aanpassing)
Sucrose
Polysorbaat 20 (E 432)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

- Lunsumio mag niet gemengd worden met, of niet toegediend worden via dezelfde infuuslijn als, andere geneesmiddelen.
- Gebruik geen andere oplosmiddelen dan een natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) of 4,5 mg/ml (0,45%) om Lunsumio te verdunnen, aangezien het gebruik ervan niet is onderzocht.
- Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen Lunsumio en infuuszakken waarvan de materialen die in contact komen met het product gemaakt zijn van polyvinylchloride (PVC) of polyolefines (PO) zoals polyethyleen (PE) en polypropyleen (PP). Daarnaast zijn er geen onverenigbaarheden waargenomen met infusiesets of infusiehulpmiddelen waarvan de materialen die in contact komen met het product gemaakt zijn van PVC, PE, polyurethaan (PUR), polybutadieen (PBD), siliconen, acrylonitril-butadieen-styreen (ABS), polycarbonaat (PC), polyether-urethaan (PEU), gefluoreerd ethyleenpropyleen (FEP) of polytetrafluorethyleen (PTFE), of met een filtermembraan van een druppelkamer, samengesteld uit polyamide (PA).
- Gebruik geen in-linefilter.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar

Verdunde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit van de bereide oplossing voor infusie is aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C–8°C en 24 uur bij 9°C–30°C.

Uit microbiologisch oogpunt moet de bereide oplossing voor infusie onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartermijnen en -condities tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker, en zijn deze normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C–8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Injectieflacon van type I-glas met een butylrubberen stop en een aluminium verzegeling met een donkergrijze plastic flip-offdop die 1 mg concentraat voor oplossing voor infusie bevat.

Verpakking van één injectieflacon.

30 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Injectieflacon van type I-glas met een butylrubberen stop en een aluminium verzegeling met een lichtblauwe plastic flip-offdop die 30 mg concentraat voor oplossing voor infusie bevat.

Verpakking van één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene voorzorgsmaatregelen

Lunsumio bevat geen conserveringsmiddel en is uitsluitend bedoeld voor eenmalig toediening. De juiste aseptische techniek tijdens het hanteren van dit geneesmiddel moet worden gevolgd. Niet schudden.

Instructies voor verdunning

Lunsumio moet voorafgaand aan toediening met een aseptische techniek worden verdund door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg in een PVC-infuuszak of infuuszak met polyolefine (PO), zoals polyethyleen (PE) en polypropyleen, met natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) of 4,5 mg/ml (0,45%).

Gebruik een steriele naald en spuit om Lunsumio te bereiden. Gooi alle ongebruikte materialen weg.

Tijdens intraveneuze toediening moet een aparte infuuslijn worden gebruikt.

Gebruik geen in-linefilter om Lunsumio toe te dienen.

Druppelkamerfilters kunnen worden gebruikt om Lunsumio toe te dienen.

Vorbereiding voor infusie

1. Trek een volume natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) of 4,5 mg/ml (0,45%) uit de infuuszak op, dat gelijk is aan het volume Lunsumio dat nodig is voor de patiënt volgens onderstaande tabel 7 en gooi dit weg.
2. Trek met een steriele spuit het vereiste volume Lunsumio op uit de injectieflacon en verdun dit in de infuuszak. Gooi het ongebruikte geneesmiddel, dat is achtergebleven in de injectieflacon, weg.

Tabel 7 Verdunning van Lunsumio

Dag van behandeling		Dosis van Lunsumio	Volume van Lunsumio in natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) of 4,5 mg/ml (0,45%)	Grootte van infuuszak
Cyclus 1	Dag 1	1 mg	1 ml	50 ml of 100 ml
	Dag 8	2 mg	2 ml	50 ml of 100 ml
	Dag 15	60 mg	60 ml	100 ml of 250 ml
Cyclus 2	Dag 1	60 mg	60 ml	100 ml of 250 ml
Cyclus 3 en daarna	Dag 1	30 mg	30 ml	100 ml of 250 ml

3. Meng de infuuszak voorzichtig door de zak langzaam om te keren. Niet schudden.
4. Inspecteer de infuuszak op deeltjes en gooi deze weg indien deeltjes aanwezig zijn.
5. Breng het sticker-etiket van de bijsluiters aan op de infuuszak.

Voor de bewaarcondities van de infuuszakken, zie rubriek 6.3.

Verwijdering

Het vrijkomen van geneesmiddelen in het milieu moet tot een minimum worden beperkt. Geneesmiddelen mogen niet via afvalwater worden afgevoerd en verwijdering via huishoudelijk afval moet worden vermeden.

De volgende punten moeten strikt worden opgevolgd met betrekking tot het gebruik en de verwijdering van spuiten en andere scherpe hulpmiddelen:

- Naalden en spuiten mogen nooit opnieuw worden gebruikt.
- Plaats alle gebruikte naalden en spuiten in een (niet-doorprikbare) naaldencontainer.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Roche Registratie GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1649/001
EU/1/22/1649/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 juni 2022
Datum van laatste verlenging: 19 april 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

19 september 2024

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