

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking, for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abecma 260-500 x 10⁶ celler infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Abecma (idekabtagenvikleucel) er et genmodifisert autologt cellebasert preparat som inneholder humane T-celler transduert *ex-vivo* ved hjelp av en replikasjonsinkompetent lentiviral vektor (LVV) som uttrykker en kimær antigenreseptor (CAR) som gjenkjenner B-celle modningsantigen (BCMA) som omfatter et murinderivert, anti-humant BCMA-enkjedet variabelt fragment (scFv) forbundet med 4-1BB kostimulerende domene og et CD3-zeta-signaleringsdomene.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver pasientspesifikk infusjonspose med Abecma inneholder idekabtagenvikleucel med en partiavhengig konsentrasjon av autologe T-celler som er genmodifisert til å uttrykke en anti-BCMA kimær antigenreseptor (CAR-positive levedyktige T-celler). Legemidlet er pakket i én eller flere infusjonsposer som til sammen inneholder en celledispersjon med 260 til 500 x 10⁶ CAR-positive levedyktige T-celler, suspendert i en kryokonserverende løsning.

Hver infusjonspose inneholder 10-30 ml, 30-70 ml eller 55-100 ml infusjonsvæske, dispersjon.

Cellesammensetningen og det endelige celleantallet varierer mellom de individuelle pasientpartiene. I tillegg til T-celler kan naturlige drepeceller (NK-celler) være tilstede. Den kvantitative informasjonen om legemidlet, herunder antall infusjonspose(r) som skal administreres, er angitt i sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC) plassert inne i lokket til frysebeholderen som brukes til transport.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 5 % dimetylsulfoksid (DMSO), opptil 752 mg natrium og opptil 274 mg kalium per dose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, dispersjon.

En fargeløs dispersjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Abecma er indisert til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en

proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og hvor det er påvist sykdomsprogresjon under den siste behandlingen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Abecma skal administreres ved et kvalifisert behandlingssted.

Behandling med Abecma skal igangsettes under ledelse av og overvåkes av helsepersonell som har erfaring med behandling av hematologiske maligniteter og som har fått opplæring i administrering og håndtering av pasienter behandlet med Abecma.

Før infusjon av Abecma, må minimum én dose av tocilizumab og akuttutstyr være tilgjengelig for eventuell håndtering av cytokinfrigivelsessyndrom (CRS). Etter hver dose, må behandlingsstedet innen 8 timer ha tilgang til en ytterligere dose tocilizumab. I unntakstilfeller hvor det ikke er tilgang på tocilizumab som følge av en mangelsituasjon listet opp i katalogen for mangler hos Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), må egnede alternativer til tocilizumab for behandling av CRS være tilgjengelig før infusjon.

Dosering

Abecma er kun beregnet til autolog bruk (se pkt. 4.4).

Behandlingen består av én enkeltdose for infusjon som inneholder en dispersjon av CAR-positive levedyktige T-celler i én eller flere infusjonsposer. Måldosen er 420×10^6 CAR-positive levedyktige T-celler innenfor et område på 260 til 500×10^6 CAR-positive levedyktige T-celler. Mer informasjon om dosering finnes i det medfølgende sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC).

Forberedende behandling (lymfodepleterende kjemoterapi)

Lymfodepleterende kjemoterapi bestående av cyklofosamid $300 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ intravenøst og fludarabin $30 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ intravenøst bør administreres i 3 dager. Se preparatomtalene for cyklofosamid og fludarabin for informasjon om dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon.

Abecma administreres 2 dager etter at lymfodepleterende kjemoterapi er fullført, opp til maksimalt 9 dager. Tilgjengeligheten av Abecma må bekreftes før behandling med lymfodepleterende kjemoterapi starter. Dersom Abecma-infusjonen er forsinket i mer enn 9 dager, bør pasienten behandles på nytt med lymfodepleterende kjemoterapi etter minimum 4 uker fra siste lymfodepleterende behandling før infusjon med Abecma.

Premedisinering

Det anbefales å premedisinere med paracetamol (500 til 1000 mg oralt) og difenhydramin (12,5 mg intravenøst eller 25 til 50 mg oralt) eller et annet H₁-antihistamin, ca. 30 til 60 minutter før infusjonen med Abecma, for å minske risikoen for en infusjonsreaksjon.

Profylaktisk bruk av systemiske kortikosteroider bør unngås, fordi bruken kan forstyrre effekten til Abecma. Terapeutiske doser med kortikosteroider bør unngås 72 timer før oppstart med lymfodepleterende kjemoterapi og etter infusjonen med Abecma, bortsett fra ved håndtering av CRS, nevrologiske toksisiteter og andre livstruende situasjoner (se pkt. 4.4).

Klinisk vurdering før infusjon

Behandling med Abecma bør utsettes hos noen risikoutsatte pasientgrupper (se pkt. 4.4).

Overvåking etter infusjon

- Pasientene skal overvåkes på det kvalifiserte behandlingsstedet de første 10 dagene etter infusjon for tegn og symptomer på CRS, nevrologiske hendelser og andre toksisiteter.
- Etter de første 10 dagene etter infusjonen skal pasienten overvåkes etter legens vurdering.
- Pasienter skal instrueres om å oppholde seg i nærheten (innen 2 timers reiseavstand) av det kvalifiserte behandlingsstedet i minst 4 uker etter infusjon.

Spesielle populasjoner

Pasienter med humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon

Det finnes ingen klinisk erfaring hos pasienter med aktiv hiv-, HBV- eller HCV-infeksjon. Screening for HBV, aktiv hiv og aktiv HCV må utføres før det høstes celler til produksjon. Leukaferesemateriale fra pasienter med aktiv hiv- eller aktiv HCV-infeksjon vil ikke bli akseptert for produksjon av Abecma (se pkt. 4.4).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.1).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Abecma hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Abecma er kun til intravenøs bruk.

Administrasjon

- Bruk IKKE et filter til leukodeplesjon.
- Sørg for at tocilizumab, eller egnede alternativer ved unntakstilfeller hvor det ikke er tilgang på tocilizumab som følge av en mangelsituasjon listet opp i katalogen for mangler hos Det europeiske legemiddelkontoret, og akuttutstyr er tilgjengelig før infusjonen og i overvåkingsperioden.
- Sentralvenøs tilgang kan brukes til infusjon av Abecma og anbefales hos pasienter med dårlig perifer tilgang.
- Før administreringen skal det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med den entydige pasientinformasjonen på infusjonsposen med Abecma, og den medfølgende dokumentasjon. Samlet antall infusjonsposer som skal administreres skal også bekreftes med den pasientspesifikke informasjon på sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC) (se pkt. 4.4).

Mer informasjon om klargjøring, administrering, tiltak ved utilsiktet eksponering, og destruksjon av Abecma finnes i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kontraindikasjoner for lymfodepleterende kjemoterapi må vurderes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

Sporbarhetskravene for cellebaserte legemidler for avansert cellederapi skal følges. For å sikre sporbarhet skal navnet på preparatet, partinummer og pasientens navn oppbevares i 30 år etter legemidlets utløpsdato.

Autolog bruk

Abecma er kun beregnet til autolog bruk og skal ikke under noen omstendigheter administreres til andre pasienter. Abecma skal ikke administreres dersom informasjonen på etikettene og sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC) ikke samsvarer med pasientens identitet.

Raskt progredierende sykdom

Før utvelgelse av pasienter til Abecma-behandling, skal legen vurdere påvirkningen av høyrisiko cytogene abnormaliteter, Revised International Staging System (R-ISS)-stadium III, tilstedeværelse av ekstramedullært plasmacytom eller høy tumorbyrde, særlig for pasienter som har rask progredierende sykdom som kan påvirke muligheten for å få CAR T-infusjon til rett tid. For disse pasientene kan optimalisering av overgangsbehandling være spesielt viktig. For noen pasienter kan det være at de ikke har nytte av Abecma-behandling på grunn av potensiell økt risiko for tidlig død (se pkt. 5.1).

Grunner til å utsette behandling

På grunn av risikoene som er forbundet med Abecma-behandling, bør infusjonen utsettes i opptil 7 dager dersom en pasient har noen av følgende tilstander:

- Uavklarte alvorlige bivirkninger (spesielt lungereaksjoner, hjertereksjoner eller hypotensjon) inkludert fra tidligere kjemoterapi.
- Aktive infeksjoner eller inflammatoriske sykdommer (inkludert pneumonitt, myokarditt eller hepatitt).
- Aktiv transplantat-mot-vert sykdom (GVHD).

Samtidig sykdom

Pasienter med aktiv sykdom i sentralnervesystemet eller utilstrekkelig nyre-, lever-, lunge- eller hjertefunksjon er sannsynligvis mer utsatt for konsekvensene av bivirkningene beskrevet nedenfor og krever spesiell oppmerksomhet.

Sykdommer i sentralnervesystemet (CNS)

Det er ingen erfaring med bruk av Abecma hos pasienter med myelom med CNS-involvering eller andre eksisterende, klinisk relevante CNS patologier.

Tidligere allogen stamcelletransplantasjon

Det anbefales ikke at pasienter får Abecma innen 4 måneder etter en allogen stamcelletransplantasjon (SCT) fordi Abecma potensielt kan forverre GVHD. Leukaferese for produksjon av Abecma bør utføres minst 12 uker etter allogen stamcelletransplantasjon.

Tidligere behandling med anti-BCMA

Det er begrenset erfaring med Abecma hos pasienter som tidligere har fått BCMA-rettet behandling.

Det er begrenset erfaring med å behandle pasienter på nytt med en ny dose Abecma. Responser etter gjentatt Abecma-behandling var sjeldne og hadde kortere varighet sammenliknet med den innledende behandlingen. Det ble i tillegg observert fatale utfall hos pasienter som ble behandlet på nytt.

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

CRS, inkludert fatale eller livstruende reaksjoner, oppsto etter infusjon med Abecma. Nesten alle pasientene opplevde en viss grad av CRS. I kliniske studier var median tid til CRS oppsto 1 dag (område: 1 til 17) (se pkt. 4.8).

Overvåking og behandling av CRS

CRS bør fastslås ut fra klinisk presentasjon. Pasienter bør vurderes og behandles for andre årsaker til feber, hypoksi og hypotensjon. CRS er rapportert å være assosiert med funn av hemofagocytisk lymfohistiocytose / makrofagaktiveringssyndrom (HLH/MAS), og fysiologien til syndromene kan overlape hverandre. MAS er en potensielt livstruende tilstand, og pasienter bør overvåkes nøye for bevis på MAS. Behandling av MAS bør administreres i henhold til institusjonens retningslinjer.

En dose av tocilizumab per pasient må finnes på behandlingsstedet og være tilgjengelig for administrasjon før infusjon av Abecma. Etter hver dose, må behandlingsstedet innen 8 timer ha tilgang til en ytterligere dose tocilizumab. I unntakstilfeller hvor det ikke er tilgang på tocilizumab som følge av en mangelsituasjon listet opp i katalogen for mangler hos Det europeiske legemiddelkontoret, må behandlingsstedet ha tilgang til egnede alternativer til tocilizumab for behandling av CRS. Pasientene skal overvåkes på det kvalifiserte behandlingsstedet for tegn og symptomer på CRS i de første 10 dagene etter infusjon med Abecma. Etter de første 10 dagene etter infusjon, skal pasienten overvåkes etter legens vurdering. Pasienter skal rådes til å oppholde seg i nærheten (innenfor 2 timers reisevei) av det kvalifiserte behandlingsstedet i minst 4 uker etter infusjon, og til å søke øyeblikkelig legehjelp ved tegn eller symptomer på CRS.

Ved første tegn på CRS, bør støttende behandling, tocilizumab eller tocilizumab og kortikosteroider igangsettes som angitt i tabell 1. Abecma kan fortsette å ekspandere og vedvare etter administrering av tocilizumab og kortikosteroider (se pkt. 4.5).

Hos pasienter som opplever CRS, bør hjerte- og organfunksjonen overvåkes nøye til symptomene opphører. Ved alvorlig eller livstruende CRS, bør intensivavdelingen vurdere overvåking og støttende behandling.

Dersom det er mistanke om samtidig neurologisk toksisitet under CRS, bør den neurologiske toksisiteten håndteres i henhold til anbefalingene i tabell 2 og den mest aggressive intervensjonen av de to reaksjonene som er spesifisert i tabell 1 og 2 bør brukes.

Tidligere opptrapping (dvs. høyere kortikosteroiddose, alternative anticytokinmidler, anti-T-cellebehandlinger) anbefales innen 72 timer etter infusjon med Abecma hos pasienter med refraktær CRS, karakterisert ved vedvarende feber, endeorgan toksisitet (f.eks. hypoksi, hypotensjon) og/eller HLH/MAS som ikke bedres innen 12 timer etter førstelinje intervensjoner.

Tabell 1. Gradering av CRS og behandlingsveiledning

CRS-grad^a	Tocilizumab	Kortikosteroider
Grad 1 Symptomene krever kun symptomatisk behandling (f.eks. feber, kvalme, fatigue, hodepine, myalgi, uvelhet).	Ved oppstart 72 timer eller mer etter infusjon, behandles dette symptomatisk. Ved oppstart mindre enn 72 timer etter infusjon og symptomene ikke kontrolleres av støttende behandling alene, vurder tocilizumab 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg).	—
Grad 2 Symptomene krever og responderer på moderat intervensjon. Oksygenbehov lavere enn 40 % FiO ₂ eller hypotensjon som responderer på væsketilførsel eller lav dose av en vasopressor eller grad 2 organtoksisitet.	Administrer tocilizumab 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg).	Vurder deksametason 10 mg intravenøst hver 12.-24. time.

CRS-grad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroider
<p>Grad 3 Symptomene krever og responderer på aggressiv intervensjon. Feber, oksygenbehov større enn eller lik 40 % FiO₂ eller hypotensjon som krever høy dose eller flere vasopressorer eller grad 3 organtoksisitet eller grad 4 transaminitt.</p>	<p>Administrer tocilizumab 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg).</p>	<p>Administrer deksametason (f.eks. 10 mg intravenøst hver 12. time).</p>
<p>For grad 2 og 3: Dersom det ikke er noen bedring innen 24 timer eller rask progresjon, gjenta tocilizumab og øk dosen og frekvensen av deksametason (20 mg intravenøst hver 6.-12. time). Dersom det ikke er noen bedring innen 24 timer eller fortsatt rask progresjon, bytt til metylprednisolon 2 mg/kg etterfulgt av 2 mg/kg fordelt på 4 ganger per dag. Dersom behandling med steroider initieres, fortsett med steroider i minst 3 doser, og trapp ned over maksimalt 7 dager. Etter 2 doser tocilizumab, vurder alternative anticytokinmidler. Ikke overskrid 3 doser tocilizumab i løpet av 24 timer eller totalt 4 doser.</p>		
<p>Grad 4 Livstruende symptomer. Behov for respirator, kontinuerlig venovenøs hemodialyse (CVVHD) eller grad 4 organtoksisitet av (unntatt transaminitt).</p>	<p>Administrer tocilizumab 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg).</p>	<p>Administrer deksametason 20 mg intravenøst hver 6. time.</p>
<p>For grad 4: Etter 2 doser tocilizumab, vurder alternative anticytokinmidler. Ikke overskrid 3 doser tocilizumab i løpet av 24 timer eller totalt 4 doser. Dersom det ikke er noen bedring innen 24 timer, vurder metylprednisolon (1 til 2 g, gjenta hver 24. time ved behov; nedtrapping som klinisk indisert) eller anti-T-cellebehandling slik som cyklofosamid 1,5 g/m² eller andre.</p>		

^a Lee et al, 2014.

Nevrologiske bivirkninger

Nevrologiske toksisiteter, som afasi, encefalopati og immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS), som kan være alvorlige eller livstruende, oppsto etter behandling med Abecma. Median tid før den første nevrotoksiske hendelsen inntraff var 3 dager (område: 1 til 317 dager). Én pasient utviklet encefalopati på dag 317 som et resultat av forverret pneumoni og *Clostridium difficile*-kolitt). Parkinsonisme av grad 3 med forsinket oppstart har også blitt rapportert. Nevrologisk toksisitet kan forekomme samtidig med CRS, etter at CRS har gått over eller i fravær av CRS (se pkt. 4.8).

Overvåking og behandling av nevrologiske toksisiteter

Pasienter skal overvåkes på det kvalifiserte behandlingsstedet for tegn og symptomer på nevrologiske toksisiteter de første 10 dagene etter infusjon med Abecma. Etter de første 10 dagene etter infusjon, skal pasienten overvåkes etter legens vurdering. Pasienter skal rådes til å oppholde seg i nærheten (innenfor 2 timers reisevei) av det kvalifiserte behandlingsstedet i minst 4 uker etter infusjon, og å søke øyeblikkelig legehjelp ved tegn eller symptomer på nevrologiske toksisiteter.

Ved mistanke om neurologisk toksisitet, håndteres dette i henhold til anbefalingene i tabell 2. Andre årsaker til neurologiske symptomer bør utelukkes. Intensiv støttebehandling bør gis ved alvorlige eller livstruende neurologiske toksisiteter.

Dersom CRS mistenkes samtidig som den neurologiske toksisitetsreaksjonen, bør dette håndteres i henhold til anbefalingene i tabell 1 og den mest aggressive intervensjonen av de to reaksjonene som er spesifisert i tabell 1 og 2 bør brukes.

Tabell 2. Gradering av neurologisk toksisitet inkludert ICANS og behandlingsveiledning

Nevrologisk toksisitetsgrad inkludert presenterende symptomer^a	Kortikosteroider og antiepileptika
<p>Grad 1 Mild eller asymptomatisk. ICE-score 7-9^b eller Nedsatt bevissthetsnivå^c: våkner spontant.</p>	<p>Start med ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse. Dersom det er 72 timer eller mer siden infusjonen, observer pasienten. Dersom det er 72 timer eller mindre siden infusjonen, og symptomene ikke kontrolleres av støttende behandling alene, vurder deksametason 10 mg intravenøst hver 12.-24. time i 2 til 3 dager.</p>
<p>Grad 2 Moderat. ICE-score 3-6^b eller Nedsatt bevissthetsnivå^c: våkner til stemme.</p>	<p>Start med ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse. Start med deksametason 10 mg intravenøst hver 12. time i 2 til 3 dager eller lenger ved vedvarende symptomer. Vurder nedtrapping ved en total steroideksponering på mer enn 3 dager. Steroider anbefales ikke for isolert grad 2 hodepine. Dersom det ikke er bedring etter 24 timer, eller forverring av neurologisk toksisitet, økes dosen og/eller frekvensen av deksametason til maksimalt 20 mg intravenøst hver 6. time.</p>
<p>Grad 3 Alvorlig eller medisinsk signifikant, men ikke umiddelbart livstruende; krever sykehusinnleggelse eller forlengelse; invalidiserende. ICE-score 0-2^b <i>hvis ICE-score er 0, men pasienten kan vekkes (f.eks. våken med global afasi) og i stand til å utføre vurdering.</i></p>	<p>Start med ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse. Start med deksametason 10-20 mg intravenøst hver 8. til 12. time. Steroider anbefales ikke for isolert grad 3 hodepine. Dersom det ikke er bedring etter 24 timer, eller forverring av neurologisk toksisitet, fortsett med metylprednisolon (2 mg/kg støtdose, etterfulgt av 2 mg/kg fordelt på 4 ganger per dag; nedtrapping innen 7 dager). Dersom det er mistanke om cerebralt ødem, vurder hyperventilering og hyperosmolar behandling. Gi høydose metylprednisolon (1 til 2 g, gjenta hver 24. time ved behov; nedtrapping som klinisk indikert) og cyklofosfamid 1,5 g/m².</p>

Nevrologisk toksisitetsgrad inkludert presenterende symptomer^a	Kortikosteroider og antiepileptika
<p>eller</p> <p>Nedsatt bevissthetsnivå^c: våkner bare til taktil stimulans,</p> <p>Eller anfall^c, enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ethvert klinisk anfall, fokalt eller generalisert, som forsvinner raskt, eller • ikke-konvulsive anfall på EEG som går over med intervensjon, <p>Eller forhøyet ICP^c: fokalt/lokalt ødem på nevroimaging.</p>	
<p>Grad 4</p> <p>Livstruende.</p> <p>ICE-score^b 0</p> <p>eller</p> <p>Nedsatt bevissthetsnivå^c, enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pasienten kan ikke vekkes eller krever kraftige eller repeterende taktile stimuli for å vekkes, eller • stupor eller koma, <p>Eller anfall^c, enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • livstruende langvarig 	<p>Start med ikke-sederende, antiepileptika (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse.</p> <p>Start med deksametason 20 mg intravenøst hver 6. time.</p> <p>Dersom det ikke er bedring etter 24 timer eller forverring av nevrologisk toksisitet, eskaler til høydose metylprednisolon (1 til 2 g, gjentas hver 24. time ved behov; nedtrapping som klinisk indikert). Vurder cyklofosamid 1,5 g/m².</p> <p>Dersom det er mistanke om cerebralt ødem, vurder hyperventilering og hyperosmolar behandling. Gi høydose metylprednisolon (1-2 g, gjenta hver 24. time ved behov; nedtrapping som klinisk indisert) og cyklofosamid 1,5 g/m².</p>

Nevrologisk toksisitetsgrad inkludert presenterende symptomer ^a	Kortikosteroider og antiepileptika
<p>anfall (> 5 min), eller</p> <ul style="list-style-type: none"> • gjentatte kliniske eller elektriske anfall uten retur til grunnlinjen i mellomtiden, <p>Eller motoriske funn^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dyp fokal motorisk svekkelse som hemiparese eller paraparese, <p>Eller forhøyet ICP/cerebralt ødem^c, med tegn/symptomer som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffust cerebralt ødem på nevroskanning, eller • decerebral eller dekortikal posisjon, eller • kranienerve VI-lammelse, eller • papilleødem, eller • cushings triade. 	

EEG = elektroencefalogram; ICE = Immuneffektorcelle-assosiert encefalopati; ICP = intrakranielt trykk

^a Behandling bestemmes av den mest alvorlige hendelsen, som ikke kan tilskrives noen annen årsak.

^b Hvis pasienten kan stimuleres og kan utføre ICE-vurdering, vurder følgende: Orientering (orientert mot år, måned, by, sykehus = 4 poeng); navngiving (nevne 3 objekter, f.eks. pek på klokke, penn, knapp = 3 punkter); følge kommandoer (f.eks. "vis meg 2 fingre" eller "lukk øynene og stikk ut tungen" = 1 poeng); skriving (evne til å skrive en standardsetning = 1 poeng); og oppmerksomhet (tell bakover fra 100 ganger ti = 1 poeng). Hvis pasienten ikke kan stimuleres og ikke kan utføre ICE-vurdering (grad 4 ICANS) = 0 poeng.

^c Kan ikke tilskrives noen annen årsak.

Langvarige cytopenier

Pasienter kan ha langvarige cytopenier i flere uker etter lymfodepleterende kjemoterapi og infusjon med Abecma (se pkt. 4.8). Blodbildet bør overvåkes før og etter Abecma-infusjon. Cytopenier bør behandles med myeloid vekstfaktor og blodtransfusjon i henhold til institusjonens retningslinjer.

Infeksjoner og febril nøytropeni

Abecma bør ikke administreres til pasienter med aktive infeksjoner eller inflammatoriske tilstander. Alvorlige infeksjoner, inkludert livstruende eller fatale infeksjoner, har forekommet hos pasienter etter å ha fått Abecma (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon før og etter infusjon med Abecma og behandles hensiktsmessig. Profylaktiske, preemptive og/eller terapeutiske antimikrobielle midler bør administreres i henhold til institusjonens retningslinjer.

Febril nøytropeni ble observert hos pasienter etter infusjon med Abecma (se pkt. 4.8) og kan forekomme samtidig med CRS. Ved eventuell febril nøytropeni, bør infeksjon vurderes og behandles med bredspektrert antibiotika, væske og annen støttende behandling som medisinsk indisert.

Viral reaktivering

Cytomegalovirus (CMV)-infeksjon som resulterte i pneumoni og død har forekommet etter administrering av Abecma (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes og behandles for CMV-infeksjon i henhold til kliniske retningslinjer.

HBV-reaktivering, som i noen tilfeller resulterer i fulminant hepatitt, leversvikt og død, kan forekomme hos pasienter behandlet med legemidler rettet mot plasmaceller (se pkt. 4.8).

Screening for CMV, HBV, aktiv hiv og aktiv HCV må utføres før høsting av celler for produksjon (se pkt. 4.2).

Hypogammaglobulinemi

Plasmacelleaplasi og hypogammaglobulinemi kan forekomme hos pasienter som får behandling med Abecma (se pkt. 4.8). Immunoglobulinnivåene bør overvåkes etter behandling med Abecma og håndteres i henhold til institusjonens retningslinjer, inkludert forholdsregler mot infeksjon, antibiotika- eller antiviralprofylakse og immunoglobulinerstatning.

Sekundære maligniteter

Pasienter som behandles med Abecma kan utvikle sekundære maligniteter. Pasienter skal overvåkes resten av livet for sekundære maligniteter. I tilfelle det oppstår en sekundær malignitet med T-celleopprinnelse, skal produsenten kontaktes for å få instruksjoner om innhenting av pasientprøver til testing.

Overfølsomhetsreaksjoner

Allergiske reaksjoner kan forekomme ved infusjon med Abecma. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, herunder anafylaksi, kan skyldes innholdet av dimetylsulfoksid (DMSO), et hjelpestoff i Abecma. Pasienter som ikke tidligere har vært eksponerte for DMSO bør overvåkes nøye. Monitorering av vitale tegn (blodtrykk, hjerterytme og oksygenmetning) og tilstedeværelsen av ethvert symptom skal utføres før infusjon, ca. hvert tiende minutt under infusjonen og hver time i 3 timer etter infusjonen.

Overføring av et smittestoff

Selv om Abecma er testet for sterilitet og mykoplasma, finnes det en risiko for overføring av smittestoffer. Helsepersonell som administrerer Abecma, skal derfor overvåke pasientene med hensyn

til tegn og symptomer på infeksjoner etter behandling, og behandle disse på en forsvarlig måte dersom det er nødvendig.

Interferens med virologisk testing

På grunn av begrensede og korte spenn av identisk genetisk informasjon mellom den lentivirale vektoren som brukes til å lage Abecma og hiv, kan noen hiv-nukleinsyretester (NAT) gi et falskt positivt resultat.

Donasjon av blod, organer, vev og celler

Pasienter behandlet med Abecma skal ikke gi blod, organer, vev eller celler til transplantasjon.

Langsiktig oppfølging

Det forventes at pasientene skrives inn i et register, slik at sikkerheten og effekten av Abecma kan forstås bedre på lang sikt.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 33 mmol (752 mg) natrium per dose. Dette tilsvarer 37,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder opptil 7 mmol (274 mg) kalium per dose. Dette må tas med i betraktning for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som går på en kontrollert kaliumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig administrasjon av legemidler som hemmer T-cellefunksjon har ikke blitt formelt undersøkt. Samtidig administrasjon av legemidler som stimulerer T-cellefunksjon har ikke blitt undersøkt, og effekten er derfor ikke kjent.

Bruk av tocilizumab eller siltuksimab og kortikosteroider

Noen pasienter trengte tocilizumab eller siltuksimab og/eller kortikosteroid for behandling av CRS (se pkt. 4.8). Bruk av tocilizumab eller siltuksimab og/eller kortikosteroider for behandling av CRS var vanligere blant pasienter med høyere cellulære ekspansjon.

I KarMMa-3-studien hadde pasienter med CRS behandlet med tocilizumab eller siltuksimab høyere Abecma-cellulære ekspansjonsnivåer, målt ved henholdsvis 3,1 ganger og 2,9 ganger høyere median C_{max} (N = 156) og $AUC_{0-28 \text{ dager}}$ (N = 155), sammenlignet med pasienter som ikke fikk tocilizumab eller siltuksimab (N = 64 for C_{max} og N = 63 for $AUC_{0-28 \text{ dager}}$). Pasienter med CRS behandlet med kortikosteroider hadde høyere Abecma-cellulære ekspansjonsnivåer, målt ved henholdsvis 2,3 ganger og 2,4 ganger høyere median C_{max} (N = 60) og $AUC_{0-28 \text{ dager}}$ (N = 60) sammenlignet med pasienter som ikke fikk kortikosteroider (N = 160 for C_{max} og N = 158 for $AUC_{0-28 \text{ dager}}$).

På samme måte som i KarMMa-studien, hadde pasienter med CRS behandlet med tocilizumab, høyere Abecma-cellulære ekspansjonsnivåer, målt ved henholdsvis 1,4 ganger og 1,6 ganger høyere median C_{max} (N = 66) og $AUC_{0-28 \text{ dager}}$ (N = 65), sammenlignet med pasienter som ikke fikk tocilizumab (N = 61 for C_{max} og N = 60 for $AUC_{0-28 \text{ dager}}$). Pasienter med CRS, behandlet med kortikosteroider, høyere Abecma-cellulære ekspansjonsnivåer, målt ved henholdsvis 1,7 ganger og 2,2 ganger høyere median C_{max} (N = 18) and $AUC_{0-28 \text{ dager}}$ (N = 18), sammenlignet med pasienter som ikke fikk kortikosteroider (N = 109 for C_{max} og N = 107 for $AUC_{0-28 \text{ dager}}$).

Levende vaksiner

Det er ikke undersøkt om immunisering med levende virale vaksiner under eller etter behandling med Abecma er trygt. Som en forholdsregel anbefales ikke vaksinasjon med levende vaksiner i minst 6 uker før start av lymfodepleterende kjemoterapi, under behandling med Abecma og til immun gjenvinning etter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos menn og kvinner

Hos kvinner i fertil alder bør graviditetsstatus sjekkes med en graviditetstest før oppstart av behandling med Abecma.

Se preparatomtalene til fludarabin og cyklofosfamid for informasjon om behov for sikker prevensjon hos pasienter som får lymfodepleterende kjemoterapi.

Det finnes ikke tilstrekkelig eksponeringsdata til å gi en anbefaling om hvor lenge prevensjon må benyttes etter behandling med Abecma.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av idekabtagenvikleucel hos gravide kvinner. Ingen reproduksjons- og utviklingstoksisitetsstudier hos dyr er blitt utført med idekabtagenvikleucel for å vurdere om det kan forårsake fosterskader ved bruk hos en gravid kvinne (se pkt. 5.3).

Det er ikke kjent om idekabtagenvikleucel potensielt kan overføres til fosteret. Basert på virkningsmekanismen kan de transduerte cellene, dersom de passerer placenta, forårsake fostertoksisitet inkludert plasmacelleaplasi eller hypogammaglobulinemi. Abecma er derfor ikke anbefalt hos kvinner som er gravide eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Gravide kvinner bør informeres om den potensielle risikoen for fosteret. Graviditet etter behandling med Abecma bør diskuteres med behandlende lege.

Måling av immunoglobulinnivåer hos nyfødte barn av mødre behandlet med Abecma bør vurderes.

Amming

Det er ukjent om idekabtagenvikleucel-celler blir skilt ut i morsmelk hos mennesker eller overføres til spedbarn som ammes. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Kvinner som ammer bør informeres om den mulige risikoen for barn som ammes.

Fertilitet

Det finnes ingen data om effekten av idekabtagenvikleucel på fertilitet. Effekten av idekabtagenvikleucel på fertilitet hos hanner og hunner har ikke blitt undersøkt i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Abecma kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

På grunn av potensialet for nevrologiske bivirkninger, inkludert endret mental status eller krampeanfallet med Abecma, skal pasienter som får Abecma ikke kjøre bil eller bruke tunge eller potensielt farlige maskiner i minst 8 uker etter infusjon med Abecma eller inntil de nevrologiske bivirkninger har gått over.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Sikkerhetsdataene beskrevet i dette avsnittet gjenspeiler eksponeringen for Abecma i studiene KarMMa, CRB-401 og KarMMa-3-studien der 409 pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose fikk Abecma. I KarMMa (N = 128) og CRB-401 (N = 56) var median oppfølgingstid (fra Abecma-infusjon til data cut-off-dato) 20,8 måneder. I KarMMa-3 (N = 225) var median oppfølgingstid 29,3 måneder.

De vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) inkluderte CRS (84,6 %), nøytropeni (80,0 %), anemi (63,6 %), trombocytopeni (55,0 %), infeksjoner – uspesifisert patogen (43,8 %), hypofosfatemi (33,3 %), diaré (33,0 %), leukopeni (32,8 %), hypokalemi (32,0 %), fatigue (29,8 %), kvalme (28,1 %), lymfopeni (26,9 %), feber (24,7 %), infeksjoner – virale (23,2 %), hodepine (22,5 %), hypokalsemi (22,0 %), hypomagnesemi (21,3 %) og artralgi (20,0 %). Andre vanlige bivirkninger som forekom med lavere frekvens og som ble betraktet som klinisk viktige, inkluderte hypotensjon (18,6 %), øvre luftveisinfeksjon (15,6 %), hypogammaglobulinemi (13,7 %), febril nøytropeni (11,2 %), pneumoni (11,0 %), tremor (5,6 %), somnolens (5,6 %), encefalopati (3,4 %), synkope (3,2 %) og afasi (2,9 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 57,2 % av pasientene. De vanligste alvorlige bivirkningene ($\geq 5\%$) inkluderte CRS (10,3 %) og pneumoni (7,1 %). Andre alvorlige bivirkninger som forekom med lavere frekvens og som ble betraktet som klinisk viktige inkluderte febril nøytropeni (4,2 %), feber (3,7 %), nøytropeni (2,7 %), sepsis (2,7 %), forvirringstilstand (2,4 %), hemofagocytisk lymfohistiocytose (1,7 %), trombocytopeni (1,5 %), encefalopati (1,5 %), dyspné (1,5 %), krampeanfallet (1,0 %), endringer i mental tilstand (1,0 %), hypoksi (0,7 %) og disseminert intravaskulær koagulasjon (0,5 %).

De vanligste grad 3 eller 4 bivirkningene ($\geq 5\%$) var nøytropeni (77,3 %), anemi (50,9 %), trombocytopeni (42,5 %), leukopeni (31,5 %), lymfopeni (25,9 %), hypofosfatemi (19,8 %), infeksjoner – uspesifisert patogen (15,2 %), febril nøytropeni (10,5 %), infeksjoner – virale (7,6 %), pneumoni (6,8 %), hypertensjon (6,6 %), hypokalsemi (5,6 %) og infeksjoner – bakterielle (5,4 %).

Grad 3 eller 4 bivirkninger ble oftere observert i løpet av de første 8 ukene etter infusjon (93,2 %) sammenlignet med etter 8 uker etter infusjon (58,1 %). De hyppigst rapporterte grad 3 eller 4 bivirkningene rapportert i løpet av de første 8 ukene etter infusjon var nøytropeni (75,8 %), anemi (47,4 %), trombocytopeni (38,6 %), leukopeni (30,3 %), lymfopeni (23,5 %) og hypofosfatemi (18,3 %).

Bivirkningstabell

Tabell 3 oppsummerer bivirkningene som ble observert i de kliniske studiene hos 409 pasienter som ble behandlet med Abecma innenfor tillatte doseområde på 150 til 540 x 10⁶ CAR-positive T-celler (se tabell 6 i pkt. 5.1 for tilsvarende doseområde for CAR-positive levedyktige T-celler i KarMMa) og fra rapporter etter markedsføring. Bivirkningene er presentert etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3. Bivirkninger observert hos pasienter behandlet med Abecma

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens, alle grader
Infeksiøse og parasittære sykdommer ^a	Infeksjoner – bakterielle Infeksjoner – virale Infeksjoner – uspesifisert patogen Infeksjoner – sopp	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens, alle grader
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni Leukopeni Trombocytopeni Febril nøytropeni Lymfopeni Anemi Disseminert intravaskulær koagulasjon	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Cytokinfrigjøringsyndrom Hypogammaglobulinemi Hemofagocytisk lymfocytose*	Svært vanlige Svært vanlige Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypofosfatemi Hypokalemi Hyponatremi Hypokalsemi Hypoalbuminemi Redusert appetitt Hypomagnesemi	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige
Psykiatriske lidelser	Insomni Delirium ^b	Svært vanlige Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Encefalopati ^c Hodepine* Svimmelhet ^d Afasi ^e Ataksi ^f Motorisk dysfunksjon ^g Tremor Krampeanfallet Hemiparese Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom**	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Takykardi* Atrieflimmer*	Svært vanlige Vanlige
Karsykdommer	Hypertensjon Hypotensjon* ^h	Svært vanlige Svært vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné Hoste Lungeødem Hypoksi*	Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast Diaré Kvalme Forstoppelse Gastrointestinal blødning ⁱ	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi Myalgi	Svært vanlige Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber* Fatigue* ^j Ødem ^k Frysninger* Asteni	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige
Undersøkelser	Økt ALAT Økt ASAT Økt ALP i blod Økt CRP*	Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Vanlige

* Hendelse som har blitt rapportert som en manifestasjon av CRS.

** Hendelsen ble ikke systematisk samlet inn i kliniske studier.

- ^a Organklasse infeksjøs og parasittære sykdommer - bivirkninger er gruppert etter type patogen og utvalgte kliniske syndromer.
- ^b Delirium inkluderer delirium, desorientering, agitasjon, hallusinasjon, rastløshet.
- ^c Encefalopati inkluderer amnesi, bradyfreni, kognitiv forstyrrelse, forvirringstilstand, nedsatt bevissthetsnivå, oppmerksomhetsforstyrrelse, dyskalkuli, dysgrafi, encefalopati, manglende sammenhengsevne, letargi, hukommelsessvikt, mental svikt, endringer i mentaltilstand, metabolsk encefalopati, nevrotoksisitet, somnolens, stupor.
- ^d Svimmelhet inkluderer svimmelhet, presynkope, synkope, vertigo.
- ^e Afasi inkluderer afasi, dysartri, langsom tale og talevansker.
- ^f Ataksi inkluderer ataksi, dysmetri, unormal gange.
- ^g Motorisk dysfunksjon inkluderer motorisk dysfunksjon, muskelkramper, muskelsvakhet, parkinsonisme.
- ^h Hypotensjon inkluderer hypotensjon, ortostatisk hypotensjon.
- ⁱ Gastrointestinal blødning inkluderer gastrointestinal blødning, gingival blødning, hematochesi, hemoroideblødning, melena, munnblødning.
- ^j Fatigue inkluderer fatigue, malaise.
- ^k Ødem inkluderer ødem, perifert ødem, ansiktsødem, generalisert ødem, perifer hevelse.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cytokinfrigjøringsyndrom

I de samlede studiene (KarMMA, CRB-401 og KarMMA-3), forekom CRS hos 84,6 % av pasientene som fikk Abecma. Grad 3 eller høyere CRS (Lee et al, 2014) forekom hos 5,1 % av pasientene, med fatal (grad 5) CRS rapportert hos 0,7 % av pasientene. Median tid til utbrudd, uansett grad, var 1 dag (område: 1 til 17) og median varighet av CRS var 4 dager (område: 1 til 63).

De vanligste manifestasjonene av CRS (≥ 10 %) inkluderte feber (82,6 %), hypotensjon (29,1 %), takykardi (24,7 %), frysninger (18,8 %), hypoksi (15,9 %), hodepine (11,2 %) og økt CRP (10,5 %). Grad 3 eller høyere hendelser som ble observert i forbindelse med CRS inkluderte atrieflimmer, kapillærlekkasjesyndrom, hypotensjon, hypoksi og HLH/MAS.

Av de 409 pasientene fikk 59,7 % av pasientene tocilizumab; 37,2 % fikk én enkeltdose mens 22,5 % fikk mer enn 1 dose tocilizumab for behandling av CRS. Samlet sett, fikk 22,7 % av pasientene minst 1 dose kortikosteroider for behandling av CRS. Av de 92 pasientene i KarMMA og CRB-401 som fikk måldosen 450×10^6 CAR-positive T-celler, fikk 54,3 % av pasientene tocilizumab og 22,8 % fikk minst 1 dose kortikosteroider for behandling av CRS. Av de 225 pasientene i KarMMA-3 som fikk Abecma-infusjon fikk 71,6 % av pasientene tocilizumab, og 28,4 % minst 1 dose kortikosteroider for behandling av CRS. Se pkt. 4.4 for overvåkings- og behandlingsveiledning.

Nevrologiske bivirkninger, inkludert ICANS

I de samlede studiene, med 409 pasienter, uavhengig av utprøverens vurdering av nevrotoksisitet, var de hyppigste nevrologiske eller psykiatriske bivirkningene (≥ 5 %) hodepine (22,5 %), svimmelhet (12,5 %), forvirringstilstand (11,0 %), insomni (10,3 %), angst (5,9 %), tremor (5,6 %) og somnolens (5,6 %). Andre nevrologiske bivirkninger som oppstod med en lavere frekvens og vurdert som klinisk viktige, inkluderte encefalopati (3,4 %) og afasi (2,9 %).

Nevrotoksisitet identifisert av utprøverne, den primære metoden for å vurdere CAR T-celleassosiert nevrotoksisitet i KarMMA- og KarMMA-3-studien, forekom hos 57 (16,1 %) av de 353 pasientene som fikk Abecma, inkludert grad 3 eller 4 hos 3,1 % av pasientene (uten grad 5-hendelser). Mediantiden til utbrudd av den første hendelsen var 3 dager (område: 1 til 317; én pasient utviklet encefalopati på dag 317 som et resultat av forverret pneumoni og *Clostridium difficile*-kolitt). Median varighet var 3 dager (område: 1 til 252; én pasient utviklet nevrotoksisitet [høyeste grad 3] 43 dager etter ide-cel-infusjon, som forsvant etter 252 dager). Samlet fikk 7,1 % av pasientene minst en dose kortikosteroider for behandling av CAR T-celleassosiert nevrotoksisitet.

I KarMMA, på tvers av dosenivåer, fikk 7,8 % av pasientene minst 1 dose kortikosteroider for behandling av CAR T-celleassosiert nevrotoksisitet, mens på måldosen 450×10^6 CAR-positive T-celler fikk 14,8 % av pasientene minst 1 dose kortikosteroider.

I KarMMa-3, på tvers av alle pasientene som fikk Abecma-infusjon i måldoseområdet, fikk 6,7 % av pasientene minst 1 dose kortikosteroider for behandling av CAR T-celleassosiert nevrotoksisitet.

Av de 353 pasientene i KarMMa- og KarMMa-3-studien, var de vanligste manifestasjonene av nevrotoksisitet (≥ 2 %) identifisert av utprøver, forvirringstilstand (8,5 %), encefalopati (3,4 %), somnolens (2,8 %), afasi (2,5 %), tremor (2,3 %), oppmerksomhetsforstyrrelser (2,0 %) og dysgrafi (2,0 %). Se pkt. 4.4 for overvåkings- og behandlingsveiledning.

Febril nøyтроpeni og infeksjoner

I de samlede studiene forekom infeksjoner hos 62,8 % av pasientene. Grad 3- eller 4-infeksjoner forekom hos 23,2 % av pasientene. Grad 3- eller 4-infeksjoner med et uspesifisert patogen, forekom hos 15,2 %, virusinfeksjoner hos 7,6 %, bakterieinfeksjoner hos 4,6 % og soppinfeksjoner hos 1,2 % av pasientene. Fatale infeksjoner med uspesifisert patogen ble rapportert hos 2,0 % av pasientene, 0,7 % av pasientene hadde fatal sopp- eller virusinfeksjon og 0,2 % av pasientene hadde fatal bakterieinfeksjon. Se pkt. 4.4 for overvåkings- og behandlingsveiledning.

Febril nøyтроpeni (grad 3 eller 4) ble observert hos 10,8 % av pasientene etter Abecma-infusjon. Febril nøyтроpeni kan forekomme samtidig med CRS. Se pkt. 4.4 for overvåkings- og behandlingsveiledning.

Langvarig cytopeni

Pasienter kan ha langvarige cytopenier etter lymfodepleterende kjemoterapi og infusjon med Abecma. I de samlede studiene var 38,2 % av de 395 pasientene som hadde fått grad 3 eller 4 nøyтроpeni og 71,3 % av de 230 pasientene som hadde fått grad 3 eller 4 trombocytopeni i løpet av den første måneden etter Abecma-infusjon, uavklarte ved siste vurdering i den første måneden. Blant de 151 pasientene med nøyтроpeni som var uavklarte i første måned, ble 88,7 % restituert fra grad 3 eller 4 nøyтроpeni med en median tid til bedring på 1,9 måneder etter infusjon med Abecma. Av de 164 pasientene med trombocytopeni som var uavklarte i første måned, ble 79,9 % restituert fra grad 3 eller 4 trombocytopeni med median tid til bedring på 2,0 måneder. Se pkt. 4.4 for overvåkings- og behandlingsveiledning.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi ble rapportert hos 13,7 % av pasientene behandlet med Abecma i de samlede studiene med en median tid til start på 90 dager (område: 1-326). Se pkt. 4.4 for overvåkings- og behandlingsveiledning.

Immunogenisitet

Abecma kan potensielt indusere anti-CAR-antistoffer. I kliniske studier ble humoral immunogenisitet av Abecma målt ved bestemmelse av anti-CAR-antistoff i serum før og etter administrering. I de samlede studiene KarMMa, CRB-401 og KarMMa-3, testet 3,2 % av pasientene positivt for pre-infusjon anti-CAR-antistoffer og post-infusjon ble anti-CAR-antistoffer påvist hos 56,2 % av pasientene. Det finnes ingen bevis for at preeksisterende eller post-infusjon anti-CAR-antistoffer påvirker den cellulære ekspansjonen, sikkerheten eller effekten av Abecma.

Melding om mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrensede data om overdosering med Abecma.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X L07.

Virkningsmekanisme

Abecma er en kimær antigenreseptor (CAR)-positiv T-cellebehandling målrettet mot B-cellemodningsantigen (BCMA), som uttrykkes på overflaten av normale og maligne plasmaceller. CAR-konstruksjonen inkluderer et anti-BCMA scFv-målrettet domene for antigenspesifisitet, et transmembrandomene, et CD3-zeta T-celleaktiveringsdomene og et 4-1BB kostimulerende domene. Antigenespesifikk aktivering av Abecma resulterer i CAR-positiv T-celleproliferasjon, cytokinsekresjon og påfølgende cytolytisk ødeleggelse av BCMA-uttrykkende celler.

Klinisk effekt og sikkerhet

KarMMA-3

KarMMA-3 var en åpen, multisenter, randomisert, kontrollert studie som evaluerte effekten og sikkerheten av Abecma sammenlignet med standardregimer, hos voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som hadde fått to til fire tidligere regimer mot myelomatose, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer, og daratumumab, og var refraktært etter det siste tidligere regimet mot myelomatose. Et standard regime ble tildelt hver pasient før randomisering, avhengig av pasientens siste mottatte behandling mot myelomatose. Standardregimene bestod av daratumumab, pomalidomid, deksametason (DPd), daratumumab, bortezomib, deksametason (DVd), iksazomib, lenalidomid, deksametason (IRd), carfilzomib, deksametason (Kd) eller elotuzumab, pomalidomid, deksametason (EPd). Hos pasientene som ble randomisert til Abecma-armen ble standardregime brukt som overgangsbehandling (bridging), dersom klinisk indisert.

Studien inkluderte pasienter som hadde hatt respons (minimal respons eller bedre) på minst 1 tidligere behandlingsregime, og ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1. Studien ekskluderte pasienter med myelomatose med CNS-involvering, tidligere CNS-lidelser (som krampeanfoll), tidligere allogen SCT eller tidligere behandling med enhver genbasert terapi mot kreft, eksperimentell celleterapi mot kreft eller målrettet BCMA-behandling, pågående behandling med immunsuppressiva, serumkreatininclearance < 45 ml/min, serumaspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) > 2,5 ganger øvre normalgrense, og venstre egekjonsfraksjon (LVEF) < 45 %. Pasienter ble også ekskludert hvis absolutt nøytrofilitall var < 1000/mikroliter og blodplattetall var < 75 000/mikroliter, hos pasienter hvor < 50 % nukleære benmargsceller er plasmaceller og med plattetall < 50 000/mikroliter hos pasienter hvor ≥ 50 % av nukleære benmargsceller er plasmaceller.

Pasienter ble randomisert i forholdet 2:1 til å få enten Abecma (N = 254) eller standardregimer (N = 132) for behandling av tilbakevendende og refraktær myelomatose. Randomisering ble stratifisert etter alder, antall tidligere regimer mot myelomatose og høyrisiko cytogene abnormaliteter. Pasientene som fikk standardregimer ble tillatt å få Abecma etter bekreftet sykdomsprogresjon.

Pasientene som ble randomisert til Abecma fikk lymfodepleterende kjemoterapi som bestod av cyklofosamid (300 mg/m² i.v. infusjon daglig i 3 dager) og fludarabin (30 mg/m² i.v. infusjon daglig i 3 dager) som startet 5 dager før målsatt infusjonsdato for Abecma. Opptil 1 syklus av kreftbehandling med DPd, DVd, IRd, Kd eller EPd for sykdomskontroll (overgangsbehandling) ble tillatt mellom aferese og opptil 14 dager før start av lymfodepleterende kjemoterapi.

Av de 254 pasientene som ble randomisert til Abecma gjennomgikk 249 (98 %) av pasientene leukaferese og 225 (88,6 %) fikk Abecma. Av de 225 pasientene fikk 192 (85,3 %) overgangsbehandling (bridging). 29 pasienter fikk ikke Abecma pga. død (n = 4), bivirkninger (n = 5), at pasienten trakk seg fra studien (n = 2), legens avgjørelse (n = 7), manglende oppfyllelse av kriterier for lymfodepleterende kjemoterapi (n = 8) eller tilvirkningssvikt (n = 3).

Tillatt doseområde var 150 til 540 x 10⁶ CAR-positive T-celler. Den faktiske mediane dosen som ble gitt var 445,3 x 10⁶ CAR-positive T-celler (variasjon: 174,9 til 529,0 x 10⁶ CAR-positive T-celler). Median tid fra leukaferese til preparattilgjengelighet var 35 dager (variasjon: 24 til 102 dager) og median tid fra leukaferese til infusjon var 49 dager (variasjon: 34 til 117 dager).

Av de 132 pasientene som ble randomisert til standard regimer fikk 126 (95,5 %) behandling. 6 pasienter seponerte uten å ha fått behandling pga. sykdomsprogresjon (n = 1), at pasientene trakk seg fra studien (n = 3) eller legens avgjørelse (n = 2). Pasientene som fikk standard behandling ble tillatt å få Abecma på forespørsel fra utprøver, etter at sykdomsprogresjon ble bekreftet av en uavhengig vurderingskomité (IRC) basert på IMWG (Internasjonal Myeloma Working Group)-kriterier og bekreftet kvalifisering. Av de kvalifiserte pasientene gjennomgikk 69 (54,8 %) leukaferese og 60 (47,6 %) fikk Abecma.

Tabell 4 oppsummerer baseline pasient- og sykdomscharakteristikk i KarMMa-3-studien.

Tabell 4 Baseline demografiske-/sykdomscharakteristikk hos pasienter i KarMMa-3-studien

Karakteristikk	Abecma (N = 254)	Standardregimer (N = 132)
Alder (år)		
Median (min, maks)	63 (30, 81)	63 (42, 83)
≥ 65 år, n (%)	104 (40,9)	54 (40,9)
≥ 75 år, n (%)	12 (4,7)	9 (6,8)
Kjønn, menn, n (%)	156 (61,4)	79 (59,8)
Etnisitet, n (%)		
Asiatisk opprinnelse	7 (2,8)	5 (3,8)
Afrikansk opprinnelse	18 (7,1)	18 (13,6)
Europeisk opprinnelse	172 (67,7)	78 (59,1)
ECOG-funksjonsstatus, 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)
Pasienter med ekstramedullært plasmacytom, n (%)	61 (24,0)	32 (24,2)
Tid siden første diagnose (år)		
n	251	131
median (min, maks)	4,1 (0,6, 21,8)	4,0 (0,7, 17,7)
Tidligere stamcelletransplantasjon, n (%)	214 (84,3)	114 (86,4)
Baseline cytogen abnormalitet, n (%)^b		
Høyrisiko ^c	107 (42,1)	61 (46,2)
Ikke-høyrisiko	114 (44,9)	55 (41,7)
Ikke evaluerbart/manglende	33 (13,0)	16 (12,1)
Revidert ISS-stadium ved baseline (utledet)^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)
Ikke kjent	23 (9,1)	10 (7,6)
Fordeling av tidligere behandlinger mot myelomatose, n (%)		
2	78 (30,7)	39 (29,5)
3	95 (37,4)	49 (37,1)
4	81 (31,9)	44 (33,3)
Tilbakevendingsstatus for tidligere behandlingsformer, n (%)		
IMiD	224 (88,2)	124 (93,9)
Proteasomhemmer (PI)	189 (74,4)	95 (72,0)
Anti-CD38 antistoffer	242 (95,3)	124 (93,9)
Trippel refraktær^e, n (%)	164 (64,6)	89 (67,4)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, IMiD = immunmodulerende midler, ISS= International Staging System, maks = maksimal, min = minimal

a Alle forsøkspersonene hadde ECOG-score 0 eller 1 ved screening, men ECOG-score kunne være > 1 ved baseline.

b Baseline cytogen abnormalitet var basert på baseline cytogenitet fra sentralt laboratorium, hvis tilgjengelig. Hvis sentralt laboratorium ikke var tilgjengelig eller ukjent ble det brukt cytogenitet før screening.

c Høyrisiko definert som sletting av kromosom 17p (del[17p]), translokasjon som involverte kromosomene 4 og 14 (t[4, 14]) eller translokasjon som involverte kromosomene 14 og 16 (t[14,16]).

d Endret ISS ble utledet ved bruk av baseline ISS-stadium, cytogen abnormalitet og serumlaktatdehydrogenase.

e Trippelrefraktær ble definert som refraktær overfor et immunmodulerende agens, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff.

Det primære effektendepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) i henhold til IMWGs Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma, bestemt av en uavhengig vurderingskomité (IRC). Andre effektmålinger inkluderte total responsrate (ORR), total overlevelse (OS) og pasientrapporterte utfall. I en forhåndsdefinert interimanalyse med 80 % informasjonsfraksjon med median oppfølgingstid på 18,6 måneder ble det vist en statistisk signifikant forbedring i PFS med Abecma, sammenlignet med armen med standard regimer. HR = 0,493 (95 % KI: 0,38, 0,65, tosidig p-verdi < 0,0001). Resultatene av den etterfølgende primæranalysen (vist i tabell 5 og figur 1) med median oppfølgingstid på 30,9 måneder var konsistente med interimanalysen.

Tabell 5 Oppsummering av effektresultater fra KarMMa-3 (intention-to-treat-populasjon)

	Abecma-armen (N = 254)	Standard regime-armen (N = 132)
Progresjonsfri overlevelse		
Antall hendelser, n (%)	184 (72,4)	105 (79,5)
Median, måneder [95 % KI] ^a	13,8 [11,8, 16,1]	4,4 [3,4, 5,8]
Hasard ratio [95 % KI] ^b	0,49 [0,38, 0,63]	
Total responsrate		
n (%)	181 (71,3)	56 (42,4)
95 % KI (%) ^c	(65,7, 76,8)	(34,0, 50,9)
CR eller bedre (sCR+CR)	111 (43,7)	7 (5,3)
sCR	103 (40,6)	6 (4,5)
CR	8 (3,1)	1 (0,8)

	Abecma-armen (N = 254)	Standard regime-armen (N = 132)
VGPR	45 (17,7)	15 (11,4)
PR	25 (9,8)	34 (25,8)
DOR hvis beste respons er CR		
N	111	7
Median, måneder [95 % KI]	15,7 [12,1, 22,1]	24,1 [4,6, NA]
DOR hvis beste respons er PR		
N	181	56
Median, måneder [95 % KI]	16,5 [12,0, 19,4]	9,7 [5,4, 15,5]
MRD-negativ status ved NGS og ≥ CR		
MRD-negativitetsrate, n (%) ^d	57 (22,4)	1 (0,8)
95 % KI (%) ^c	(17,3, 27,6)	(0,0, 2,2)

KI = konfidensintervall; DOR = varighet av respons; CR = total respons; MRD = minimal restsykdom; PR = delvis respons; sCR = stringent fullstendig respons; VGPR = svært god delvis respons.

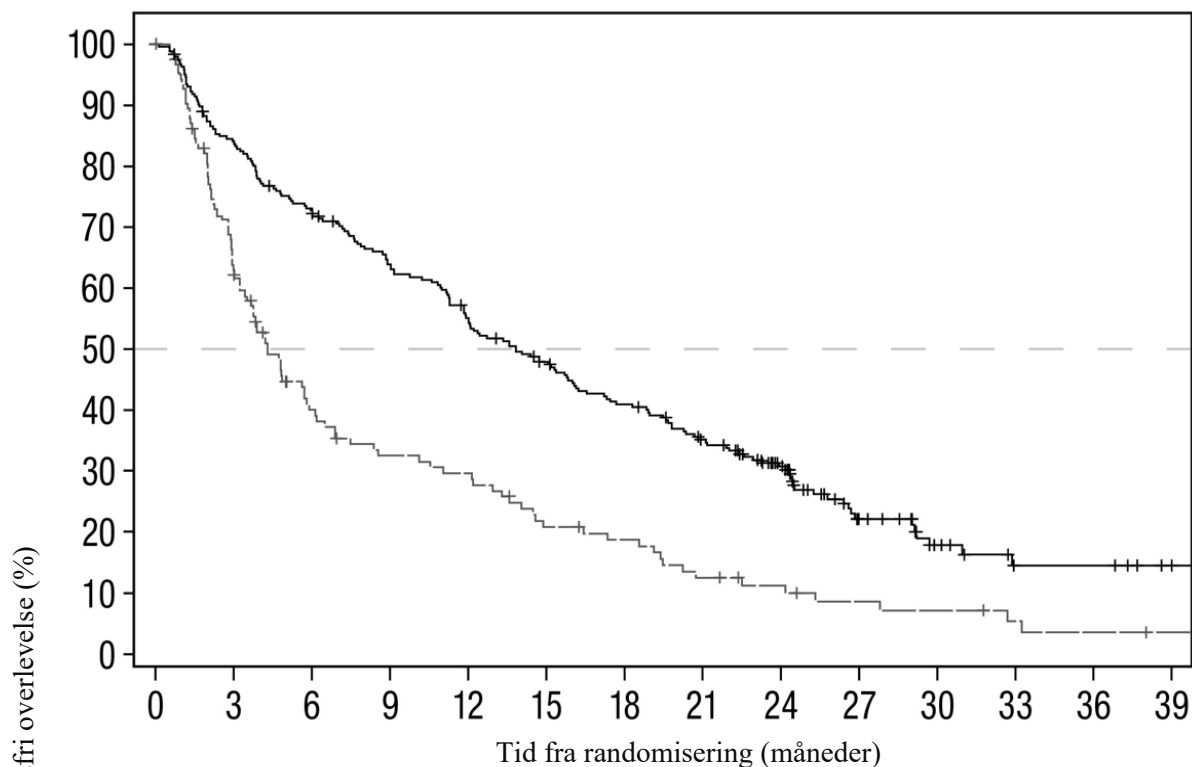
^a Kaplan-Meier-estimat.

^b Basert på en stratifisert univariat Cox-proporsjonal hasardmodell.

^c Tosidig Wald konfidensintervall.

^d MRD-negativitet ble definert som andelen pasienter i ITT-populasjonen som oppnådde CR eller stringent CR, og som var MRD-negative på ethvert tidspunkt innen 3 måneder før de oppnådde CR eller stringent CR, frem til progresjon eller død. Basert på terskelen 10^{-5} ved bruk av ClonoSEO, en nestegenerasjons sekvenseringstest (NGS)

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse basert på IRC-vurdering i KarMMa-3-studien (intent-to-treat-populasjon)



Antall pasienter med risiko

— Abecma

254 206 177 153 131 111 94 77 54 25 14 7 7 2

--- Standardregimer

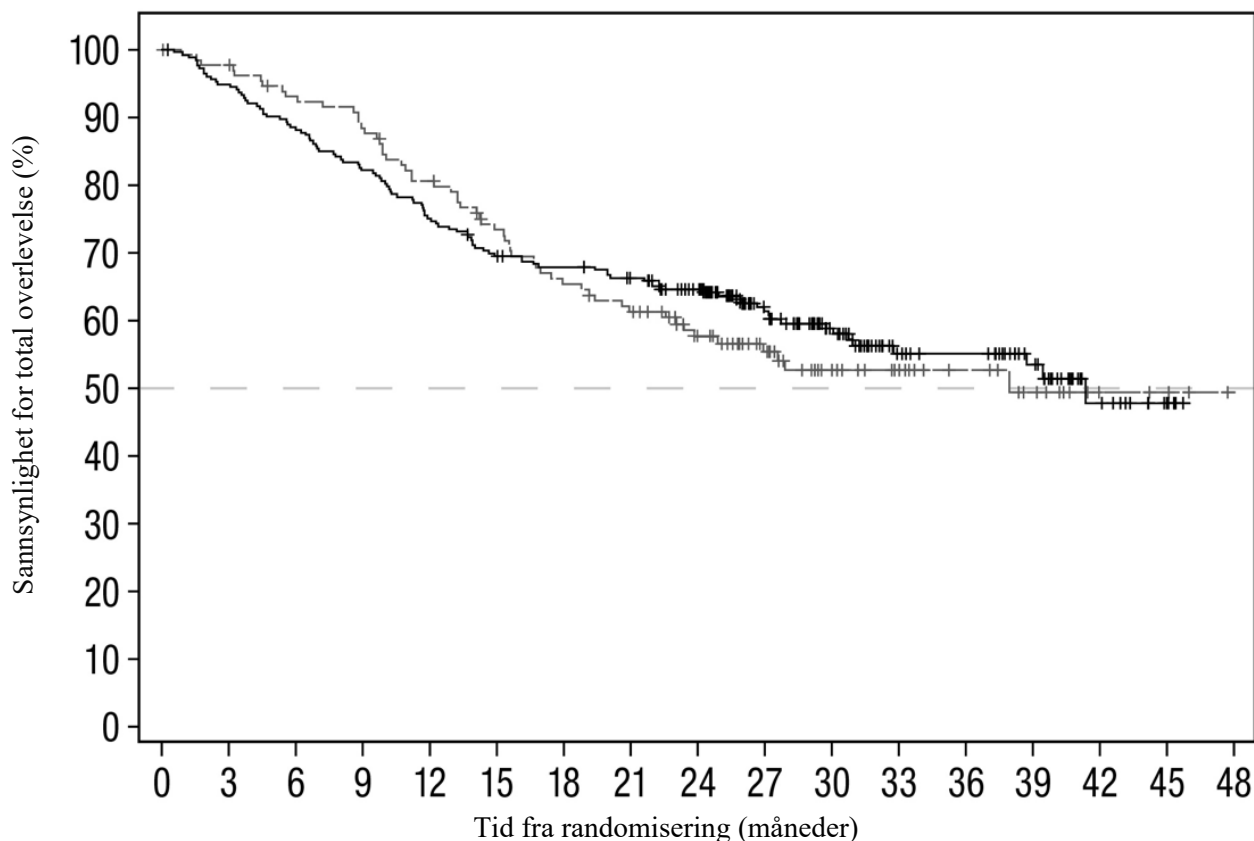
132 76 43 34 31 21 18 12 9 6 5 3 2 1

Sannsynlighet for progresjonsfri overlevelse (%)

Ved tidspunkt for den endelige analysen for PFS var 74 % av de planlagte OS-hendelsene oppnådd. Pasientene som fikk standardregimer fikk tillatelse til å få Abecma ved bekreftet sykdomsprogresjon og OS-data er derfor påvirket av data fra 74 (56,1 %) pasienter fra standardregimearmen som fikk Abecma som en påfølgende behandling. Median OS for Abecma var 41,4 måneder (95 % KI: 30,9, NR) versus standardregimer 37,9 måneder (95 % KI: 23,4, NR); HR = 1,01 (95 % KI: 0,73, 1,40). Figur 2 viser Kaplan-Meier-kurven for OS i intent-to-treat-populasjonen (ikke korrigert for cross-over).

Sammenlignet med standardregimearmen (9/132, 6,8 %) døde en høyere andel av pasientene innen 6 måneder etter randomisering i Abecma-armen (30/254, 11,8 %). Av de 30 pasientene som døde tidlig i Abecma-armen, hadde 17 pasienter aldri fått behandling med Abecma, og 13 av disse 17 pasientene døde av sykdomsprogresjon. Høyriskofaktorer som høyrisiko cytogene abnormaliteter, R-ISS stadium III, tilstedeværelse av ekstramedullært plasmacytom eller høy tumorbyrde (se pkt. 4.4 om raskt progredierende sykdom) er forbundet med høyere risiko for tidlig død.

Figur 2 Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse basert på IRC-vurdering i KarMMA-3-studien (intent-to-treat-populasjon)



Antall pasienter med risiko

— Abecma

254 240 223 208 190 175 169 161 143 103 75 48 44 30 13 4 0

--- Standardregimer

132 128 120 114 103 91 81 75 59 45 32 24 18 11 4 3 0

KarMMA

KarMMA var en åpen, enkeltarmet, multisenterstudie som evaluerte effekten og sikkerheten til Abecma hos voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som hadde fått minst 3 tidligere antimyelombehandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff og som var refraktære etter det siste behandlingsregimet. Pasienter med myelom med CNS-involvering, som hadde gjennomgått andre behandlinger målrettet mot BMCA, allogene stamcelletransplantasjon eller tidligere genterapibasert- eller annen genetisk modifisert T-cellebehandling, ble ekskludert. Pasienter med tidligere CNS-lidelser (som krampeanfallet), utilstrekkelig lever-, nyre-, benmargs-, hjerte- eller lungefunksjon eller pågående immunsuppressiv behandling, ble ekskludert.

Studien besto av forberedende behandling (screening, leukaferese og midlertidig behandling (bridging) [om nødvendig]); behandling (lymfodepleterende kjemoterapi og infusjon med Abecma); og etterbehandling (pågående) i minst 24 måneder etter infusjon med Abecma eller til dokumentert sykdomsprogresjon, avhengig av hvilken som var lengst. Perioden med lymfodepleterende kjemoterapi var en 3-dagers syklus med cyklofosfamid (300 mg/m² intravenøs infusjon daglig i 3 dager) og fludarabin (30 mg/m² intravenøs infusjon daglig i 3 dager) som startet 5 dager før planlagt dato for infusjon med Abecma. Pasientene ble innlagt på sykehus i 14 dager etter infusjon med Abecma for å overvåke og håndtere potensiell CRS og nevrotoksisitet.

Av de 140 pasientene som ble inkludert (dvs. gjennomgikk leukaferese), fikk 128 pasienter infusjon med Abecma. Av de 140 pasientene var det kun én som ikke fikk produktet på grunn av produksjonsfeil. Elleve andre pasienter ble ikke behandlet med Abecma på grunn av legeavgjørelse

(n = 3), pasienttilbaketrekking (n = 4), bivirkninger (n = 1), progressiv sykdom (n = 1) eller død (n = 2) før behandling med Abecma.

Anti-kreftbehandling for sykdomskontroll (bridging) var tillatt mellom aferese og lymfodeplesjon, med den siste dosen gitt minst 14 dager før oppstart med lymfodepleterende kjemoterapi. Av de 128 pasientene som ble behandlet med Abecma, fikk de fleste pasientene (87,5 %) kreftbehandling for sykdomskontroll etter utprøver's vurdering.

De målrettede dosene i den kliniske studien var 150, 300 eller 450 x 10⁶ CAR-positive T-celler per infusjon. Det tillatte doseområdet var 150 til 540 x 10⁶ CAR-positive T-celler. Tabell 6 viser måldosenivåene som ble brukt i den kliniske studien basert på totalt antall CAR-positive T-celler, og det tilsvarende området for dosen som ble administrert, definert som CAR-positive levedyktige T-celler.

Tabell 6. Total dose CAR-positive T-celler med tilsvarende doseområde for CAR-positive levedyktige T-celler (x10⁶) – KarMMa-studien

Måldose basert på totalt antall CAR-positive T celler, inkludert både levedyktige og ikke-levedyktige celler (x10 ⁶)	CAR-positive levedyktige T-celler (x10 ⁶) (min, maks)
150	133 til 181
300	254 til 299
450	307 til 485

Tabell 7 oppsummerer baseline pasient- og sykdomskarakteristikker for den inkluderte og behandlede studiepopulasjonen.

Tabell 7. Baseline demografiske/sykdomskarakteristikker for studiepopulasjonen – KarMMa-studien

Karakteristikker	Totalt inkluderte (N = 140)	Totalt behandlet (N = 128)
Alder (år)		
Median (min, maks)	60,5 (33, 78)	60,5 (33, 78)
≥ 65 år, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 år, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Kjønn, mann, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Etnisitet, n (%)		
Asiatisk opprinnelse	3 (2,1)	3 (2,3)
Afrikansk opprinnelse	8 (5,7)	6 (4,7)
Europeisk opprinnelse	113 (80,7)	103 (80,5)
ECOG ytelsesstatus, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)
Pasienter med ekstramedullært plasmacytom, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Tid siden første diagnose (år), median (min, maks)	6 (1,0, 17,9)	6 (1,0, 17,9)
Tidligere stamcelletransplantasjon, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Baseline høyrisiko cytogenetikk^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)

Revidert ISS-stadium ved baseline (avledet) ^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)
Ikke kjent	3 (2,1)	3 (2,3)
Antall tidligere behandlinger mot myelom ^e , median (min, maks)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Trippel refraktær ^f , n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Kreatininclearance (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 til < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 til < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 til < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

maks = maksimum; min = minimum

^a Disse pasientene hadde ECOG-score < 2 ved screening for egnethet, men ble senere endret til ECOG-score ≥ 2 ved baseline før start av LD-kjemoterapi.

^b Baseline cytogenetisk abnormalitet var basert på cytogenetikk ved baseline fra sentralt laboratorium, dersom tilgjengelig. Dersom sentralt laboratorium ikke var tilgjengelig eller var ukjent, ble cytogenetikk før screening brukt.

^c Høyrisiko definert som sletting i kromosom 17p (del[17p]), translokasjon som involverer kromosomene 4 og 14 (t[4;14]) eller translokasjon som involverer kromosomene 14 og 16 (t[14;16]).

^d Revidert ISS ble avledet ved bruk av ISS-stadium ved baseline, cytogen abnormalitet og serumlaktatdehydrogenase.

^e Induksjon med eller uten hematopoetisk stamcelletransplantasjon og med eller uten vedlikeholdsbehandling ble ansett som en enkelt behandling.

^f Trippel refraktær er definert som refraktær mot et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff.

Mediantiden fra leukaferese til produkttilgjengelighet var 32 dager (område: 24 til 55 dager) og mediantiden fra leukaferese til infusjon var 40 dager (område: 33 til 79 dager). Median dose mottatt på tvers av alle målrettede doser i den kliniske studien, var 315,3 x 10⁶ CAR-positive T-celler (område 150,5 til 518,4).

Effekten ble vurdert på grunnlag av total responsrate (ORR), komplett responsrate (CR) og varighet av respons (DOR), fastsatt av en uavhengig evalueringskomité. Andre effektendepunkter inkluderte minimal restsykdom (MRD) ved bruk av neste generasjons sekvensering (NGS).

Effektresultater på tvers av målrettede doser i den kliniske studien (150 til 450 x 10⁶ CAR-positive T-celler) vises i tabell 8. Median oppfølging var 19,9 måneder for alle Abecma-behandlede pasienter.

Tabell 8. Sammendrag av effektresultater, basert på KarMMA-studien

	Inkludert ^a (N = 140)	Behandlet populasjon Måldose med Abecma (CAR-positive T-celler)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Totalt 150 til 450 x 10 ⁶ (N = 128)
Total responsrate (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
95 % KI ^c	59,4, 74,9	6,8, 93,2	56,4, 79,1	68,6, 90,7	65,8, 81,1

	Inkludert ^a (N = 140)	Behandlet populasjon Måldose med Abecma (CAR-positive T-celler)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Totalt 150 til 450 x 10 ⁶ (N = 128)
CR eller bedre, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
95 % KI ^c	22,4, 37,6	0,6, 80,6	18,4, 40,6	25,9, 53,1	24,7, 40,9
VGPR eller bedre, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
95 % KI ^c	40,3, 56,9	6,8, 93,2	32,4, 56,7	50,6, 77,3	44,5, 61,8
MRD-negativ status^d og ≥ CR					
Basert på behandlede pasienter	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
95 % KI	–	0,6, 80,6	14,8, 36,0	15,0, 39,7	17,8, 33,4
Tid til respons, n	94	2	48	44	94
Median (måneder)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Min, maks	0,5, 8,8	1,0, 1,0	0,5, 8,8	0,9, 2,0	0,5, 8,8
Varighet av respons (PR eller bedre)^e, n	94	2	48	44	94
Median (måneder)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
95 % KI	8,0, 11,4	2,8, 28,8	5,4, 11,0	10,3, 17,0	8,0, 11,4

CAR = kimer antigenreseptor; KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; MRD = minimal restsykdom; NE = ikke estimerbar; PR = delvis respons; sCR = streng komplett respons; VGPR = veldig god delvis respons.

^a Alle pasienter som gjennomgikk leukaferese.

^b 150 x 10⁶ CAR-positive T-celledose er ikke en del av det godkjente doseområdet.

^c For «Total (behandlet populasjon)» og «Inkludert populasjon»: Wald KI, for individuelle måldosenivåer: Clopper-Pearson eksakt KI.

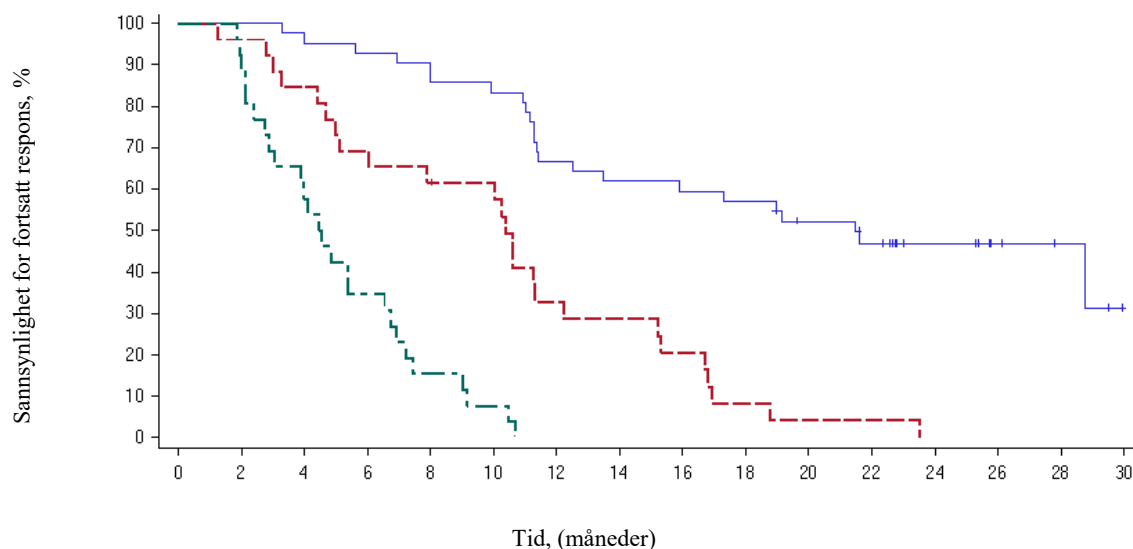
^d Basert på en terskel på 10⁻⁵ ved bruk av en nestegenerasjons sekvenseringsanalyse. 95 % KI for prosentandel av MRD-negativitet bruker Clopper-Pearson eksakt KI for individuelt måldosenivå i tillegg til den behandlede populasjonen.

^e Median og 95 % KI er basert på Kaplan-Meier-metoden.

Merk: Måldosen er 450 x 10⁶ CAR-positive T-celler innenfor et område på 150 til 540 x 10⁶ CAR-positive T-celler. Dosen på 150 x 10⁶ CAR-positive T-celler er ikke en del av det godkjente doseområdet.

Kaplan-Meier-kurven for varighet av respons ved beste totale respons vises i figur 3.

Figur 3. Kaplan-Meier-kurven for varighet av respons basert på den uavhengige evalueringskomitéens vurdering i henhold til IMWG-kriterier – ved beste totale respons (Abecma-behandlet populasjon) – KarMMa-studien



CR eller bedre	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 eller bedre. Deltakere: 42, Hendelser:23, Median: 21,45 (95 % KI: 12,52, NE)
- - - VGPR: Deltakere: 26, Hendelser: 25, Median: 10,38 (95 % KI: 5,09, 12,22)
- - - PR: Deltakere: 26, Hendelser: 26, Median: 4,50 (95 % KI: 2,86, 6,54)

KI = konfidensintervall; IMWG = International Myeloma Working Group; NE = ikke estimert. To pasienter med dose på 150×10^6 CAR-positive T celler, som ikke er en av del av det godkjente doseområdet, er inkludert i figur 3.

Spesielle populasjoner

Eldre

I de kliniske studiene med Abecma, var 163 (39,9 %) pasienter 65 år eller eldre og 17 (4,2 %) var 75 år eller eldre. Ingen klinisk viktige forskjeller i sikkerhet eller effekt av Abecma ble observert mellom disse pasientene og pasienter yngre enn 65 år.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Abecma i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandlingen av moden B-celle neoplasier (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter infusjon med Abecma, formerer de CAR-positive T-cellene seg og gjennomgår rask multilogsaritmisk ekspansjon, etterfulgt av en bieksponensiell nedgang. Mediantiden for maksimal ekspansjon i perifert blod (T_{maks}) inntraff 11 dager etter infusjon.

Abecma kan bli værende i perifert blod i opptil 1 år etter infusjon

Abecma-transgennivå var positivt assosiert med objektiv tumorrespons (delvis respons eller bedre). Hos pasientene som fikk Abecma i KarMMa-3-studien var median C_{max} hos respondere (N = 180) omtrent 5,4 ganger høyere sammenlignet med tilsvarende nivåer hos ikke-respondere (N = 40). Median AUC_{0-28} dager hos respondere (N = 180) var omtrent 5,5 ganger høyere enn hos ikke-respondere (N = 38). Hos pasientene som fikk Abecma i KarMMa-studien var median nivå for C_{max} hos respondere (N = 93) omtrent 4,5 gang høyere sammenlignet med tilsvarende nivå hos ikke-respondere

(N = 34). Median AUC_{0-28 dager} hos responderende pasienter (N = 93) var omtrent 5,5 ganger høyere enn hos ikke-responderer (N = 32).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Studier med Abecma ved nedsatt lever- og nyrefunksjon ble ikke utført.

Effekter av alder, vekt, kjønn eller etnisitet

Alder (område: 30 til 81 år) hadde ingen påvirkning på ekspansjonsparametrene til Abecma.

Farmakokinetikken til Abecma hos pasienter under 18 år er ikke undersøkt.

Pasienter med lavere kroppsvekt hadde høyere celleekspansjon. På grunn av stor variasjon i farmakokinetisk celleekspansjon, anses den totale effekten av vekt på farmakokinetikken til Abecma å ikke være klinisk relevant.

Kjønn hadde ingen påvirkning på ekspansjonsparametrene til Abecma.

Etnisitet hadde ingen signifikant påvirkning på ekspansjonsparametrene til Abecma.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Abecma består av genetisk modifiserte humane T-celler, det finnes derfor ingen representative *in vitro*-undersøkelser, *ex vivo*-modeller, eller *in vivo*-modeller som nøyaktig kan forklare de toksikologiske egenskapene til det humane legemidlet. Derfor ble tradisjonelle toksikologistudier som brukes ved legemiddelutvikling ikke gjennomført.

Ingen studier på gentoksisitet og karsinogenitet har blitt utført.

In vitro-ekspansjonsstudier fra friske donorer og pasienter viste ingen tegn på transformasjon og/eller immortalisering og ingen selektiv integrasjon nær kritiske gener i Abecma T-celler.

Gitt legemidlets art, ble det ikke utført prekliniske studier på fertilitet, reproduksjon og utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

CryoStor CS10 (inneholder dimetylsulfoksid)

Natriumklorid

Natriumglukonat

Natriumacetattrihydrat

Kaliumklorid

Magnesiumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

1 år.

Hver pose skal infunderes innen 1 time etter start av opptining. Etter opptining, skal volumet av produktet som er beregnet for infusjon oppbevares ved romtemperatur (20 °C - 25 °C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Abecma skal oppbevares i dampfasen av flytende nitrogen (≤ -130 °C) og skal holdes fryst til pasienten er klar til å behandles, slik at levedyktige celler er tilgjengelige og kan administreres til pasienten. Tinte legemidler skal ikke fryses på nytt.

For oppbevaringsbetingelser etter tining av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Frysepose(r) av etylenvinylacetat med forseglet tilførselsslange inneholder 10-30 ml (50 ml pose), 30-70 ml (250 ml pose) eller 55-100 ml (500 ml pose) celledispersjon.

Hver frysepose er pakket enkeltvis i en metallkassett.

Én individuell behandlingsdose består av en eller flere infusjonsposer av samme størrelse og fyllingsvolum.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forholdsregler før håndtering eller administrering av legemidlet

På institusjonen skal Abecma transporteres i lukkede, knusesikre, lekkasjesikre beholdere.

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Abecma skal ta egnede forholdsregler (bruke vernehansker og øyevern) for å unngå at infeksjonssykdommer potensielt blir overført.

Klargjøring før administrasjon

Før infusjon av Abecma må det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med pasientopplysningene på Abecma-kassetten(e), -infusjonsposen(e) og sertifikatet for frigivelse til infusjon (RFIC). Infusjonsposen med Abecma skal ikke fjernes fra kassetten dersom informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten. Firmaet må kontaktes umiddelbart dersom det er avvik mellom etikettene og pasientopplysningene.

Dersom mer enn én infusjonspose skal gis som behandling, tines én infusjonspose om gangen. Tidspunktet for opptining av Abecma og infusjon skal koordineres. Tidspunktet for start av infusjonen bør bekreftes på forhånd og tilpasses opptiningen, slik at Abecma er klart til infusjon når pasienten er klar.

Tining

- Ta infusjonsposen med Abecma ut av kassetten og undersøk infusjonsposen for eventuelle skader, for eksempel sprekker eller hull, før opptining. Dersom infusjonsposen ser ut til å ha blitt skadet eller lekker, skal den ikke infunderes og skal kastes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av humant biologisk avfall.
- Plasser infusjonsposen i en annen steril pose.
- Abecma skal tines ved ca. 37 °C ved bruk av en godkjent enhet for opptining eller vannbad inntil det ikke er synlig is i infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å løse opp klumper av cellulært materiale. Dersom det fortsatt er synlige celleklumper, fortsett å blande innholdet i posen forsiktig. Små klumper av cellulært materiale skal løses opp ved forsiktig manuell blanding. Ikke vask, sentrifuger og/eller suspender Abecma i et annet medium før infusjon.

Administrasjon

- Skyll slangen i infusjonssettet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning før infusjonen.
- Infunder Abecma innen 1 time etter start av opptining, så raskt som gravitasjonen tillater.
- Etter at alt innholdet i infusjonsposen er infundert skylles slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning med samme infusjonshastighet, for å sikre at alt legemiddel er administrert.
- Følg samme prosedyre for alle påfølgende infusjonsposer for den identifiserte pasienten.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Abecma skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

Forholdsregler som skal tas for destruksjon av legemidlet

Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med Abecma (fast og flytende avfall) skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1539/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. august 2021
Dato for siste fornyelse: 8. juni 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Celgene Corporation
Building S12
556 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
USA

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset foreskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Nøkkelelementer:

Tilgjengelighet av tocilizumab og kvalifisering av behandlingsstedet via det kontrollerte distribusjonsprogrammet

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at sykehus og deres tilknyttede sentre som dispenserer Abecma, blir kvalifisert i samsvar med det avtalte kontrollerte distribusjonsprogrammet ved å:

- sikre umiddelbar tilgang på stedet til en dose tocilizumab per pasient før infusjon med Abecma. Behandlingssenteret må innen 8 timer ha tilgang til en ytterligere dose tocilizumab etter hver dose. I et unntakstilfelle hvor det ikke er tilgang på tocilizumab som følge av en mangelsituasjon listet opp i katalogen for mangler hos Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), sikre at det på behandlingsstedet er tilgang til et egnet alternativ til tocilizumab for behandling av CRS.
- sikre at helsepersonell som er involvert i behandlingen av en pasient har fullført opplæringsprogrammet.

Opplæringsprogram

Før lansering av Abecma i hvert medlemsland, må innehaver av markedsføringstillatelsen komme til enighet om innholdet og formatet på opplæringsmateriellet med nasjonal kompetent myndighet.

Opplæringsprogram for helsepersonell

Alt helsepersonell som forventes å forskrive, utlevere og administrere Abecma, skal få utlevert en veiledning for helsepersonell som inneholder informasjon om:

- identifisering av cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) og alvorlige nevrologiske bivirkninger, inkludert ICANS
- håndtering av CRS og alvorlige nevrologiske bivirkninger, inkludert ICANS
- adekvat overvåking av CRS og alvorlige nevrologiske reaksjoner, inkludert ICANS
- utlevering av all relevant informasjon til pasientene
- sikre umiddelbar tilgang på stedet til en dose tocilizumab per pasient før infusjon med Abecma. Behandlingssenteret må innen 8 timer ha tilgang til en ytterligere dose tocilizumab etter hver dose. I et unntakstilfelle hvor det ikke er tilgang på tocilizumab som følge av en mangelsituasjon listet opp i katalogen for mangler hos Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), sikre at det på behandlingsstedet er tilgang til et egnet alternativ til tocilizumab for behandling av CRS
- kontaktopplysninger for tumorprøvetesting etter utvikling av sekundære maligniteter med T-celleopprinnelse
- den langsiktige oppfølgingsstudien av sikkerhet og effekt og viktigheten av å bidra i en slik studie
- sikre at bivirkninger rapporteres på riktig måte
- sikre at detaljerte instruksjoner om opptiningsprosedyren gis.

Opplæringsprogram for pasienter

Alle pasienter som får Abecma skal få et pasientkort som inneholder følgende nøkkelinformasjon:

- risikoen for CRS og alvorlige nevrologiske bivirkninger som er forbundet med Abecma
- nødvendigheten av å rapportere symptomene på mistenkt CRS og NT til behandlende lege umiddelbart
- nødvendigheten av å oppholde seg i nærheten av behandlingsstedet der de fikk Abecma i minst 4 uker etter infusjon med Abecma
- nødvendigheten av å ha med seg pasientkortet til enhver tid
- en påminnelse til pasienten om å vise pasientkortet til alt helsepersonell, inkludert i nødsituasjoner, og en melding til helsepersonell om at pasienten bruker Abecma
- felter til å fylle ut kontaktopplysningene til forskriver og batchnummer.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
-------------	--------------

<p>For å videre karakterisere langsiktig effekt og sikkerhet av Abecma hos voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst tidlige behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38 antistoff, og hvor det er påvist sykdomsprogresjon under siste behandling, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultater fra en prospektiv studie basert på data fra registeret, i henhold til godkjent protokoll.</p>	<p>Interimrapporter skal sendes inn i henhold til RMP</p> <p>Sluttrapport: Q1 2043</p>
--	--

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE BEHOLDER (KASSETT)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abecma 260-500 x 10⁶ celler infusjonsvæske, dispersjon
idekabtagenvikleucel (CAR + levedyktige T-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Autologe humane T-celler som er genmodifisert *ex vivo* ved bruk av en lentiviral vektor som uttrykker en kimær antigenreseptor (CAR) som gjenkjenner BCMA.
Inneholder 260-500 x 10⁶ CAR+ levedyktige T-celler.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: CryoStor CS10 (inneholder dimetylsulfoksid), natriumklorid, natriumglukonat, natriumacetattrihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, vann til injeksjonsvæsker. **Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.**

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon
10-30 ml per pose
30-70 ml per pose
55-100 ml per pose

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke bestråles.
Intravenøs bruk.
Bland innholdet i posen forsiktig mens det tiner.
Bruk IKKE et filter til leukodepleksjon.
Kontroller tiltenkt mottaker og preparat nøye.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen (≤ -130 °C).
Ikke tin produktet før det skal brukes.
Skal ikke fryses på nytt.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder humane blodceller.
Ikke brukte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1539/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER**SEC:**

Fornavn:

Etternavn:

Pasientens fødselsdato:

AphID/DIN:

JOIN:

Lot:

Pose-ID:

14. GENERELL KLASSEKODING FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

INFUSJONSPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abecma 260-500 x 10⁶ celler infusjonsvæske, dispersjon
idekabtagenvikleucel (CAR + levedyktige T-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Autologe humane T-celler som er genmodifisert *ex vivo* ved bruk av en lentiviral vektor som uttrykker en kimær antigenreseptor (CAR) som gjenkjenner BCMA.
Inneholder 260-500 x 10⁶ CAR+ levedyktige T-celler

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: CryoStor CS10 (inneholder dimetylsulfoksid), natriumklorid, natriumglukonat, natriumacetattrihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon
10-30 ml per pose
30-70 ml per pose
55-100 ml per pose

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke bestråles.
Intravenøs bruk.
Bland innholdet i posen forsiktig mens det tiner.
Bruk IKKE et filter til leukodepleksjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen (≤ -130 °C).
Ikke tin produktet før det skal brukes.
Skal ikke fryses på nytt.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder humane blodceller.
Ikke brukte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1539/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

SEC:
Fornavn:
Etternavn:
Pasientens fødselsdato:
Aph ID/DIN:
JOIN:
Lot:
Pose-ID:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SERTIFIKATET FOR FRIGIVELSE TIL INFUSJON (RfIC) INKLUDERT I HVER FORSENDELSE FOR ÉN PASIENT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abecma 260-500 x 10⁶ celler infusjonsvæske, dispersjon
idekabtagenvikleucel (CAR + levedyktige T-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Autologe humane T-celler som er genmodifisert *ex vivo* ved bruk av en lentiviral vektor som uttrykker en kimær antigenreseptor (CAR) som gjenkjenner BCMA.

3. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ENHET OG ANTALL DOSER

Pose-ID til administrasjon	Faktisk fyllvolum (ml)*	Antall CAR+ levedyktige T-celler per infusjonspose
Pose-ID:		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Totalt antall poser til administrasjon	Totalt dosevolum	Dose (totalt antall CAR+ levedyktige T-celler)

*Faktisk volum er volumet av legemiddel som er fylt i hver pose og det er kanskje ikke det samme som målvolumet oppført på etiketten på legemiddelposen.

4. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

5. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

TA VARE PÅ DETTE DOKUMENTET, OG HA DET TILGJENGELIG NÅR ADMINISTRASJONEN AV ABECMA FORBEREDES.

Kun til autolog bruk.

6. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Ikke relevant

7. UTLØPSDATO OG ANNEN BATCHSPESIFIKK INFORMASJON

Produkt- og doseinformasjon

Produsert av:	
Produksjonsdato:	
Utløpsdato:	
Prosentandel levedyktige celler	

8. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder humane blodceller.
Ikke anvendte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

9. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Pasientinformasjon

Fornavn:		Etternavn:	
Fødselsdato:		Lot-nummer:	
JOIN:		Land:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

11. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1539/001

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Abecma 260-500 x 10⁶ celler infusjonsvæske, dispersjon idekabtagenvikleucel (CAR + levedyktige T-celler)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Legen vil gi deg et pasientkort. Les det omhyggelig og følg instruksjonene på det.
- Pasientkortet skal alltid vises fram for lege eller sykepleier når du oppsøker dem, eller dersom du drar til sykehuset.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Abecma er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Abecma
3. Hvordan Abecma gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Abecma
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Abecma er og hva det brukes mot

Hva Abecma er

Abecma er en type legemiddel som kalles «genmodifisert celleterapi». Virkestoffet i dette legemidlet er idekabtagenvikleucel, som lages fra dine egne hvite blodceller, kalt T-celler.

Hva Abecma brukes mot

Abecma brukes til å behandle voksne med myelomatose, som er kreft i benmargen.

Det gis når tidligere behandlinger mot kreftsykdommen din ikke har virket eller når kreftsykdommen har kommet tilbake.

Hvordan Abecma virker

De hvite blodcellene hentes fra blodet ditt og blir genetisk modifisert slik at de kan finne myelomcellene i kroppen din.

Når Abecma infunderes inn i blodet ditt, vil de modifiserte hvite blodcellene drepe myelomcellene.

2. Hva du må vite før du får Abecma

Du skal ikke få Abecma

- dersom du er allergisk overfor noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Dersom du tror du kan være allergisk, spør legen om råd.
- dersom du er allergisk overfor noen av innholdsstoffene i kjemoterapien som blir gitt som lymfodepleterende behandling, som brukes til å forberede kroppen din på Abecma-behandling.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får Abecma dersom:

- du har lunge- eller hjerteproblemer.
- du har lavt blodtrykk.
- du har fått stamcelletransplantasjon i løpet av de siste 4 månedene.
- du har tegn eller symptomer på transplantat -mot-vert-sykdom. Dette skjer når transplanterte celler angriper kroppen din, slik at du får symptomer som utslett, kvalme, oppkast, diaré og blodig avføring.
- du har en infeksjon. Infeksjonen vil bli behandlet før du får Abecma.
- du merker at symptomene på at kreften blir verre. Ved myelom kan dette inkludere feber, svakhetsfølelse, skjelettsmerter, vekttap uten grunn.
- du har hatt cytomegalovirus (CMV)-infeksjon, hepatitt B- eller C- eller humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon.
- du har fått en vaksine i løpet av de siste 6 ukene eller du planlegger å få en i løpet av de neste månedene.

Dersom noe av det ovenfor gjelder for deg (eller du er usikker), snakk med legen før du får Abecma.

Tester og undersøkelser

Før du får Abecma, vil legen:

- sjekke lungene, hjertet og blodtrykket ditt.
- se etter tegn på infeksjon; enhver infeksjon vil behandles før du får Abecma.
- sjekke om kreften din er blitt verre.
- sjekke om du har CMV-infeksjon, hepatitt B-, hepatitt C- eller hiv-infeksjon.

Etter at du har fått Abecma

- Det er alvorlige bivirkninger som du må fortelle legen eller sykepleieren om med en gang, og som kan kreve at du får øyeblikkelig legehjelp. Se «Alvorlige bivirkninger» i avsnitt 4.
- Legen vil regelmessig kontrollere blodtallet ditt da antall blodceller kan reduseres.
- Hold deg i nærheten av behandlingsstedet der du fikk Abecma i minst 4 uker. Se avsnitt 3 og 4.
- Ikke gi blod, organer, vev eller celler til transplantasjon.

Barn og ungdom

Abecma skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Abecma

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler.

Legemidler som påvirker immunsystemet

Før du får Abecma må du snakke med lege eller sykepleier dersom du tar noen legemidler som svekker immunsystemet, slik som kortikosteroider. Dette er fordi disse legemidlene kan forstyrre effekten av Abecma.

Se avsnitt 3 for informasjon om legemidlene du vil få før du får Abecma.

Vaksinasjoner

Du skal ikke få visse typer vaksiner som kalles levende vaksiner:

- i løpet av de siste 6 ukene før du får en kort kur med kjemoterapi (kalt lymfodepleterende kjemoterapi) for å forberede kroppen din på Abecma.
- under behandlingen med Abecma.
- etter behandlingen mens immunsystemet normaliseres igjen.

Snakk med lege dersom du har behov for å ta vaksiner.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette er fordi virkningen av Abecma hos gravide eller ammende kvinner ikke er kjent, og det kan skade det ufødte barnet ditt eller barnet du ammer.

- Dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid etter behandling med Abecma, snakk med lege umiddelbart.
- Du må ta en graviditetstest før behandlingen starter. Abecma skal kun gis hvis resultatet viser at du ikke er gravid.

Diskuter graviditet med legen din dersom du har fått Abecma.

Kjøring og bruk av maskiner

Du må ikke kjøre bil, bruke maskiner eller delta i aktiviteter der du trenger å være oppmerksom i minst 8 uker etter behandling eller til legen har fortalt deg at du har blitt helt frisk. Abecma kan få deg til å føle deg søvnnig eller føre til forvirring eller anfall (kramper).

Abecma inneholder natrium, kalium og dimetylsulfoksid (DMSO)

Dette legemidlet inneholder opptil 752 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver dose. Dette tilsvarer 37,6 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder opptil 274 mg kalium per dose. Dette må tas med i betraktning for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som går på en kontrollert kaliumdiett.

Dersom du ikke har vært utsatt for DMSO før må du overvåkes nøye i løpet av de første minuttene av infusjonstiden.

3. Hvordan Abecma gis

Å gi blod for å lage Abecma fra de hvite blodcellene dine

- Legen vil ta litt av blodet ditt ved hjelp av en slange (kateter) i blodåren. Noen av de hvite blodcellene skilles fra blodet, og resten av blodet returneres til kroppen din. Dette kalles «leukaferese» og kan ta 3 til 6 timer. Denne prosessen må kanskje gjentas.
- De hvite blodcellene dine fryses ned og sendes bort for å lage Abecma.

Andre legemidler du får før Abecma

- Noen få dager før du får Abecma, vil du få en kort kur med kjemoterapi. Dette gjøres for å fjerne de eksisterende hvite blodcellene dine.
- Rett før du får Abecma, vil du få paracetamol og et antihistamin. Dette gjøres for å redusere risikoen for infusjonsreaksjoner og feber.

Hvordan Abecma gis

- Legen vil kontrollere at Abecma ble tilberedt fra ditt eget blod ved å sjekke at pasientinformasjonen på etikettene samsvarer med opplysningene dine.
- Abecma gis ved infusjon (drypp) gjennom en slange inn i blodåren din.

Etter Abecma er gitt

- Hold deg i nærheten av behandlingsstedet der du fikk Abecma – i minst 4 uker.
- Du kan bli fulgt opp daglig ved behandlingsstedet i minst 10 dager for å sjekke om behandlingen virker – og for å hjelpe deg dersom du får bivirkninger. Se avsnitt 2 og 4.
- Ikke gi blod, organer, vev eller celler til transplantasjon.

Dersom du glemmer en avtale

Kontakt legen eller behandlingssenter så snart som mulig for å bestille ny time.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av de følgende bivirkningene etter at du har fått Abecma. De oppstår vanligvis i løpet av de første 8 ukene etter infusjonen, men kan også oppstå senere:

Svært vanlige: kan påvirke flere enn 1 av 10 personer

- feber, frysninger, pustevansker, svimmelhet eller ørhet, kvalme, hodepine, rask puls, lavt blodtrykk eller utmattelse (fatigue) - disse kan være symptomer på cytokinfrigjøringsyndrom eller CRS, en alvorlig og potensielt dødelig tilstand.
- ethvert tegn på en infeksjon, slik som feber, frysninger eller skjelvinger, hoste, kortpustethet, rask pust og rask puls.
- veldig trøtt, svak eller kortpustet, noe som kan være tegn på lave nivåer av røde blodceller (anemi).
- får lettere blødning eller blåmerker uten grunn, inkludert neseblod eller blødning fra munnen eller tarmene, noe som kan være et tegn på lave nivåer av blodplateceller.

Vanlige: kan påvirke opptil 1 av 10 personer

- skjelving, svakhet med tap av bevegelse på den ene siden av kroppen, skjelving, langsomme bevegelser eller stivhet – som kan være symptomer på parkinsonisme.

Mindre vanlige: kan påvirke opptil 1 av 100 personer

- forvirring, problemer med hukommelsen, problemer med å snakke eller treg tale, problemer med å forstå tale, tap av balanse eller koordinasjon, desorientering, redusert våkenhet (redusert bevissthet) eller overdreven søvnighet, tap av bevissthet, delirium, anfall – som kan være symptomer på en tilstand som kalles immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS).

Si fra til lege umiddelbart dersom du får noen av bivirkningene ovenfor, da du kan trenge akutt medisinsk behandling.

Andre mulige bivirkninger

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- mangel på energi
- høyt blodtrykk
- redusert appetitt
- forstoppelse
- hovne ankler, armer, ben og ansikt
- leddsmerter
- søvnproblemer
- lavt antall hvite blodceller (nøytrofiler, leukocytter og lymfocytter), noe som kan øke risikoen for infeksjon
- infeksjoner, inkludert lungebetennelse eller infeksjoner i luftveiene, munnen, huden, urinveiene eller blodet, som kan være forårsaket av bakterier, virus eller sopp
- resultater fra laboratorieprøver som viser lave nivåer av antistoffer, kalt immunglobuliner (hypogammaglobulinemi) som er viktige for å bekjempe infeksjoner
- resultater fra laboratorieprøver som viser redusert nivå av kalsium, natrium, magnesium, kalium, fosfat eller albumin, noe som kan føre til utmattelse (fatigue), muskelsvakhet eller kramper eller uregelmessig puls

- resultater fra laboratorieprøver som viser økte nivåer av leverenzymer (unormal leverfunksjonstest) eller et høyere nivå av et protein (C-reaktivt protein, CRP) i blodet som kan tyde på betennelse.

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- alvorlig betennelse på grunn av aktivering av immunforsvaret, noe som kan føre til alvorlig skade i kroppen
- muskelsmerter
- unormale kroppsbevegelser eller manglende koordinasjon
- ujevne eller uregelmessige hjerteslag
- væske i lungene
- lavt oksygennivå i blodet, noe som kan forårsake kortpustethet, forvirring eller døsighet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Abecma

Påfølgende informasjon er bare beregnet på leger.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kassetetiketten og etiketten på infusjonsposen etter «EXP».

Oppbevares og transporteres nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen (≤ -130 °C). Ikke tin produktet før det er klart til å brukes. Skal ikke fryses på nytt.

Bruk ikke dette legemidlet dersom infusjonsposen er skadet eller lekker.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Abecma

- Virkestoff er idekabtagenvikleucel. Hver infusjonspose med Abecma inneholder en celledispersjon av idekabtagenvikleucel med en batchavhengig konsentrasjon av autologe T-celler som er genmodifisert til å uttrykke en anti-BCMA kimær antigenreseptor (CAR-positive levedyktige T-celler). En eller flere infusjonsposer inneholder totalt 260 til 500×10^6 CAR-positive levedyktige T-celler.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er Cryostor CS10, natriumklorid, natriumglukonat, natriumacetattrihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2, «Abecma inneholder natrium, kalium og DMSO».

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte humane blodceller.

Hvordan Abecma ser ut og innholdet i pakningen

Abecma er en fargeløs celledispersjon til infusjon. Det leveres i en eller flere infusjonsposer som er pakket enkeltvis i en metallkassett. Hver pose inneholder 10 ml til 100 ml celledispersjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Irland

Tilvirker

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Det er viktig at du leser hele denne prosedyren før administrering av Abecma.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av legemidlet

- På institusjonen skal Abecma transporteres i lukkede, knusesikre, lekkasjesikre beholdere.
- Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Abecma skal ta nødvendige forholdsregler (bruke vernehansker og øyevern) for å unngå at infeksjonssykdommer potensielt blir overført.

Klargjøring før administrasjon

- Før infusjon av Abecma må det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med pasientopplysningene på Abecma-kassetten(e), -infusjonsposen(e) og sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC).
- Infusjonsposen med Abecma skal ikke fjernes fra kassetten dersom informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten. Firmaet må kontaktes umiddelbart dersom det er avvik mellom etikettene og pasientopplysningene.
- Dersom mer enn én infusjonspose skal gis som behandling, tines én infusjonspose om gangen. Tidspunktet for opptining av Abecma og infusjonen skal koordineres. Tidspunktet for start av infusjon bør bekreftes på forhånd, og tilpasses opptiningen slik at Abecma er klart til infusjon når pasienten er klar.

Tining

- Ta infusjonsposen med Abecma ut av kassetten og undersøk infusjonsposen for eventuelle skader, for eksempel sprekker eller hull, før opptining. Dersom infusjonsposen ser ut til å ha blitt skadet eller lekker, skal den ikke infunderes og skal kastes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av humant biologisk avfall.
- Plasser infusjonsposen i en annen steril pose.
- Abecma skal tines ved ca. 37 °C ved bruk av en godkjent enhet for opptining eller vannbad inntil det ikke er synlig is i infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å løse opp klumper av cellulært materiale. Dersom det fortsatt er synlige celleklumper, fortsett å blande innholdet i posen forsiktig. Små klumper av cellulært materiale skal løses opp ved forsiktig manuell blanding. Ikke vask, sentrifuger og/eller suspender Abecma i et annet medium før infusjon.

Administrasjon

- Bruk IKKE et filter til leukodepleksjon.

- Intravenøs infusjon med Abecma skal kun administreres av helsepersonell med erfaring med immunsupprimerte pasienter og som er forberedt på å håndtere anafylaksi.
- Sørg for at tocilizumab og akuttutstyr er tilgjengelig før infusjonen og i overvåkingsperioden. I et unntakstilfelle hvor det ikke er tilgang på tocilizumab som følge av en mangelsituasjon listet opp i katalogen for mangler hos Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), må det sørges for at det på behandlingsstedet er tilgang til et egnet alternativ til tocilizumab for behandling av CRS.
- Sentralvenøs tilgang kan brukes til infusjon av Abecma og anbefales hos pasienter med dårlig perifer tilgang.
- Før administrasjon må det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med den unike pasientinformasjonen på infusjonsposen med Abecma og vedlagte dokumentasjon. Totalt antall infusjonsposer som skal administreres må også bekreftes med den pasientspesifikke informasjonen på sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC).
- Skyll slangen i infusjonssettet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning før infusjonen.
- Infunder Abecma innen 1 time etter start av opptining, så raskt som gravitasjonen tillater.
- Etter at hele innholdet i infusjonsposen er infundert skylles slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning med samme infusjonshastighet, for å sikre at alt legemiddel er administrert.
- Følg samme prosedyre for alle påfølgende infusjonsposer for den identifiserte pasienten.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

- Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Abecma skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

Forholdsregler ved destruksjon av dette legemidlet

- Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med Abecma (fast og flytende avfall) skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSE(R)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene(e) (PSUR) for idekabtagenvikleucel har PRAC kommet fram til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om ICANS fra spontane rapporter og med tanke på en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom idekabtagenvikleucel (ide-cel) og ICAN er i det minste en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til produkter som inneholder idekabtagenvikleucel (ide-cel) bør endres tilsvarende. Videre må pasienter få informasjon om frekvensene også for alvorlige bivirkninger. Avsnitt 4 i pakningsvedlegget er oppdatert tilsvarende. Til slutt er vedlegg II, som beskriver nøkkelementene i undervisningsmateriellet, oppdatert tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for idekabtagenvikleucel mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder idekabtagenvikleucel er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).