

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Abecma 260-500 x 10<sup>6</sup> celler infusionsvätska, dispersion

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### 2.1 Allmän beskrivning

Abecma (idekabtagen-vikleucel) är en genetiskt modifierad, autolog cellbaserad produkt som består av T-celler transducerade *ex-vivo* med en replikationsinkompetent lentiviral vektor (LVV) som kodar för en chimär antigenreceptor (CAR) som känner igen B-celldifferensantigen (BCMA), som består av ett murint anti-humant BMCA-variabelt fragment med enkel kedja (scFv) kopplat till en 4-1BB co-stimulatorisk domän och en CD3-zeta-signaldomän.

### 2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje patientspecifik infusionspåse av Abecma innehåller idekabtagen-vikleucel bestående av en tillverkningsprocessberoende koncentration av autologa T-celler som har modifierats genetiskt för att koda för en anti-BCMA chimär antigenreceptor (CAR-positiva viabla T-celler). Läkemedlet är förpackat i en eller flera infusionspåsar som sammanlagt innehåller en celldispersion av 260-500 x 10<sup>6</sup> CAR-positiva viabla T-celler suspenderade i en kryokonserverande lösning.

Varje infusionspåse innehåller 10-30 ml, 30-70 ml eller 55-100 ml av infusionsvätska, dispersion.

Den cellulära sammansättningen och det slutliga cellantalet varierar mellan enskilda patientsatser. Förutom T-celler, kan naturliga mördarceller (NK-celler) förekomma. Den kvantitativa informationen om läkemedlet, inklusive antalet infusionspåsar som ska administreras, visas i frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC), placerat inuti locket till kryobehållaren som används för transport.

### Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 5 % dimetylsulfoxid (DMSO), upp till 752 mg natrium och upp till 274 mg kalium per dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, dispersion.

En färglös dispersion.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Abecma är indicerat för behandling av vuxna med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som fått minst två tidigare behandlingar, inklusive ett immunmodulerande läkemedel, en

proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Abecma måste administreras på en kvalificerad behandlingsklinik.

Abecma-behandling ska påbörjas under ledning av och övervakas av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad för administrering och hantering av patienter som behandlas med Abecma.

I händelse av cytokinfrisättningssyndrom (CRS) måste minst en dos av tocilizumab samt akututrustning, finnas tillgänglig före infusion av Abecma. Behandlingskliniken måste ha tillgång till ytterligare en dos av tocilizumab inom 8 timmar efter varje tidigare dos. I de undantagsfall där tocilizumab inte är tillgängligt på grund av en bristsituation, upptagen på Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restnoterade läkemedel, måste lämpliga alternativa åtgärder för att behandla CRS istället för tocilizumab finnas tillgängliga före infusion.

### Dosering

Abecma är avsedd för autolog användning (se avsnitt 4.4).

Behandlingen består av en dos för infusion som innehåller en dispersion av CAR-positiva viabla T-celler i en eller flera infusionspåsar. Måldosen är  $420 \times 10^6$  CAR-positiva viabla T-celler inom intervallet  $260-500 \times 10^6$  av CAR-positiva viabla T-celler. Se det medföljande frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC) för ytterligare information avseende dosen.

### *Förbehandling (lymfocytreducerande kemoterapi)*

En lymfocytreducerande kemoterapi bestående av cyklofosamid  $300 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  och fludarabin  $30 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  intravenöst ska administreras i 3 dagar. Se förskrivningsinformationen för cyklofosamid och fludarabin för information om dosjustering vid nedsatt njurfunktion.

Abecma ska administreras 2 dagar efter avslutad lymfocytreducerande kemoterapi, men senast efter 9 dagar. Tillgängligheten av Abecma måste bekräftas innan den lymfocytreducerande kemoterapin påbörjas. Om Abecma-infusionen fördröjs mer än 9 dagar, ska patienten återbehandlas med lymfocytreducerande kemoterapi innan Abecma ges, dock måste minst 4 veckor ha förflutit efter senaste lymfocytreducerande kemoterapi.

### *Premedicinering*

Premedicinering med paracetamol ( $500-1000 \text{ mg}$  oralt) och difenhydramin ( $12,5 \text{ mg}$  i.v. eller  $25-50 \text{ mg}$  oralt), eller annan  $H_1$ -antihistamin, administreras ca 30-60 minuter före infusion av Abecma för att minska risken för en infusionsreaktion.

Profylaktisk användning av systemiska kortikosteroider bör undvikas, eftersom det kan störa Abecmas aktivitet. Terapeutiska doser av kortikosteroider ska undvikas 72 timmar före start av lymfocytreducerande kemoterapi och efter infusion med Abecma, med undantag för hantering av CRS, neurologiska toxiciteter och andra livshotande nödsituationer (se avsnitt 4.4).

### *Klinisk bedömning före infusion*

Abecma-behandling ska senareläggas hos vissa riskgrupper (se avsnitt 4.4).

### *Övervakning efter infusion*

- De första 10 dagarna efter infusionen ska patienterna övervakas på en kvalificerad behandlingsklinik, avseende tecken och symtom på CRS, neurologiska händelser och andra toxiciteter.
- Efter de första 10 dagarna ska övervakningen av patienten ske enligt läkarens omdöme.

- Patienter bör instrueras att hålla sig i närheten av den kvalificerade behandlingskliniken (inom 2 timmars resa), under minst 4 veckor efter infusionen.

### Särskilda populationer

#### *Patienter med infektion av humant immunbristvirus (hiv), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV)*

Det finns ingen klinisk erfarenhet av patienter med aktiv hiv-, HBV- eller HCV-infektion. Screening för HBV, aktiv hiv och aktiv HCV måste utföras före insamling av celler för tillverkning. Leukaferesmaterial från patienter med aktiv hiv- eller aktiv HCV-infektion, kommer inte att accepteras för Abecma-tillverkning (se avsnitt 4.4).

#### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs för patienter över 65 år (se avsnitt 5.1).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Abecma hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Abecma är endast avsett för intravenös användning.

#### *Administrering*

- Använd INTE ett leukocytreducerande filter.
- Se till att tocilizumab eller lämpliga alternativ, i de undantagsfall där tocilizumab inte är tillgängligt på grund av en bristsituation och därmed upptagen på Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restnoterade läkemedel, och akututrustning finns tillgängliga före infusion och under återhämtningsperioden.
- Centralvenösa katetrar kan användas för infusion av Abecma och uppmuntras hos patienter med dålig, perifer åtkomst.
- Före administrering måste det säkerställas att patientens identitet överensstämmer med de unika patientuppgifter som finns på infusionspåsen med Abecma och medföljande dokumentation. Även för det totala antalet infusionspåsar som ska administreras måste patientspecifik information på frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC) säkerställas (se avsnitt 4.4).

För utförliga anvisningar om beredning, administrering, åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering och kassering av Abecma, se avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

Kontraindikationer för den lymfocytreducerande kemoterapien måste beaktas.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Spårbarhet

Regler för spårbarhet av läkemedel som används för cellbaserad avancerad terapi ska tillämpas. För att garantera spårbarheten ska läkemedlets namn, tillverkningsnummer och namnet på den behandlade patienten sparas i 30 år efter läkemedlets utgångsdatum.

### Autolog användning

Abecma är endast avsett för autolog användning och får under inga omständigheter ges till andra patienter. Abecma får inte administreras om informationen på produktetiketterna och frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC) inte överensstämmer med patientens identitet.

### Snabbt progredierande sjukdom

Innan patienter väljs ut för behandling med Abecma bör läkaren beakta påverkan av cytogenetiska högriskavvikelser, R-ISS (Revised International Staging System) stadium III, förekomst av extramedullärt plasmacytom eller hög tumörbörda, särskilt för patienter som har en snabbt progredierande sjukdom, vilket kan påverka möjligheten att få CAR-T-cellsinfusion i tid. För dessa patienter kan det vara av särskild vikt att optimera den överbyggande behandlingen. Vissa patienter har eventuellt inte någon nytta av behandling med Abecma på grund av ökad risk för tidig död (se avsnitt 5.1).

### Skäl att skjuta upp behandlingen

På grund av de risker som förknippas med Abecma-behandling bör infusion fördröjas upp till 7 dagar om en patient lider av något av följande tillstånd:

- Kvarstående, allvarliga biverkningar (särskilt pulmonella biverkningar, hjärtbiverkningar eller hypotoni) inklusive biverkningar efter föregående kemoterapier.
- Aktiva infektioner eller inflammatoriska sjukdomar (inklusive pneumonit, myokardit eller hepatit).
- Aktiv transplantat-mot-värd-sjukdom (GVHD).

### Samtidig sjukdom

Patienter med aktiv sjukdom i centrala nervsystemet (CNS) eller otillräcklig njur-, lever-, lung- eller hjärtfunktion, kommer sannolikt att vara känsligare för konsekvenserna av de biverkningar som beskrivs nedan, och kräver särskild uppmärksamhet.

### Centrala nervsystemets patologi

Det finns ingen erfarenhet av användning av Abecma hos patienter med myelom med CNS-engagemang eller med andra befintliga, kliniskt relevanta CNS-patologier.

### Före allogen stamcellstransplantation

Det rekommenderas inte att patienter får Abecma inom 4 månader efter allogen stamcellstransplantation (SCT), p.g.a. den potentiella risken för att Abecma försämrar GVHD. Leukaferes för Abecma-tillverkning bör utföras minst 12 veckor efter allogen SCT.

### Tidigare anti-BCMA-behandling

Det finns begränsad erfarenhet av Abecma hos patienter som tidigare fått BCMA-riktad behandling.

Det finns begränsad erfarenhet av att återbehandla patienter med en andra dos av Abecma. Jämfört med initial behandling var svar på behandling med Abecma mindre frekvent och mindre varaktiga. Dessutom förekom dödsfall hos återbehandlade patienter.

### Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

CRS, inklusive dödliga eller livshotande reaktioner, har förekommit efter infusion med Abecma. Nästan alla patienter upplevde en viss grad av CRS. I kliniska studier var mediantiden till debut av CRS 1 dag (intervall: 1-17 dagar) (se avsnitt 4.8).

### *Övervakning och hantering av CRS*

CRS ska identifieras baserat på kliniska symtom. Patienter ska utvärderas och behandlas för andra orsaker till feber, hypoxi och hypotoni. CRS har rapporterats vara förknippat med fynd av hemofagocytisk lymfocytos/makrofagaktiveringssyndrom (HLH/MAS) och fysiologin för syndromen kan överlappa varandra. MAS är ett potentiellt livshotande tillstånd, och patienter bör övervakas noggrant för tecken på MAS. Behandling av MAS ska administreras enligt klinikens fastställda rutiner.

En dos av tocilizumab per patient måste finnas på kliniken, och vara tillgängligt för administrering före infusion med Abecma. Behandlingskliniken måste ha tillgång till ytterligare en dos av tocilizumab inom 8 timmar efter varje tidigare dos. I de undantagsfall där tocilizumab inte är tillgängligt på grund av en bristsituation och därmed upptagen på Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restnoterade läkemedel, måste behandlingskliniken se till att lämpliga alternativa åtgärder istället för tocilizumab finns tillgängliga för att behandla CRS. Patienter ska övervakas vid den kvalificerade behandlingskliniken för tecken och symtom på CRS under de första 10 dagarna efter infusion med Abecma. Efter de första 10 dagarna efter infusionen ska patienten övervakas enligt läkarens bedömning. Patienter bör uppmanas att stanna i närheten av den kvalificerade behandlingskliniken (inom 2 timmars reseavstånd) i minst 4 veckor efter infusionen och att omedelbart uppsöka läkare om tecken eller symtom på CRS uppstår vid någon tidpunkt.

Vid första tecken på CRS bör behandling med stödjande vård, tocilizumab eller tocilizumab och kortikosteroider sättas in, enligt tabell 1. Abecma kan fortsätta att expandera och kvarstå efter administrering av tocilizumab och kortikosteroider (se avsnitt 4.5).

Patienter som upplever CRS bör övervakas noggrant för hjärt- och organfunktion tills symtomen försvunnit. För allvarlig eller livshotande CRS bör övervakning och stödjande behandling på intensivvårdsavdelningen övervägas.

Om samtidig neurologisk toxicitet misstänks under CRS ska den neurologiska toxiciteten hanteras i enlighet med rekommendationerna i tabell 2, och mer aggressiv intervention för de två reaktionerna användas, såsom anges i tabell 1 och 2.

Tidigare eskalering (dvs. högre kortikosteroiddos, alternativa anticytokinmedel, anti-T-cellbehandlingar) rekommenderas för patienter med refraktär CRS inom 72 timmar efter infusion med Abecma, vilket kännetecknas av ihållande feber, toxicitet i slutorgan (t.ex. hypoxi, hypotoni) och/eller HLH/MAS som inte förbättras i grad inom 12 timmar efter första linjens interventioner.

**Tabell 1. Vägledning om gradering och hantering av CRS**

<b>CRS-grad<sup>a</sup></b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Kortikosteroider</b>
<p><b>Grad 1</b> Symtomen kräver endast symtomatisk behandling (t.ex. feber, illamående, trötthet, huvudvärk, myalgi, diffust obehag).</p>	<p>Om debuten sker 72 timmar eller mer efter infusionen ska symtomen behandlas. Om debuten sker mindre än 72 timmar efter infusionen och symtomen inte kontrolleras av enbart stödjande vård, ska tocilizumab 8 mg/kg i.v. under 1 timme (får inte överstiga 800 mg) övervägas.</p>	—
<p><b>Grad 2</b> Symtomen kräver och svarar på måttlig intervention. Syrekraft på mindre än 40 % FiO<sub>2</sub> eller hypotoni som svarar på vätskor eller låg dos av en vasopressor eller Grad 2 organtoxicitet.</p>	<p>Administrera tocilizumab 8 mg/kg i.v. under 1 timme (får inte överstiga 800 mg).</p>	<p>Överväg dexametason 10 mg i.v. var 12:e till 24:e timme.</p>
<p><b>Grad 3</b> Symtomen kräver och svarar på aggressiv intervention. Feber, syrgaskrav, som är större än eller lika med 40 % FiO<sub>2</sub>, eller hypotoni som kräver högdos eller flera vasopressorer eller grad 3 organtoxicitet eller grad 4 transaminitt.</p>	<p>Administrera tocilizumab 8 mg/kg i.v. under 1 timme (får inte överstiga 800 mg).</p>	<p>Administrera dexametason (t.ex. 10 mg i.v. var 12:e timme).</p>
<p><b>För grad 2 och 3:</b> Om ingen förbättring sker inom 24 timmar eller vid snabb försämring ska du upprepa tocilizumab och eskalera dosen och frekvensen av dexametason (20 mg i.v. var 6:e till 12:e timme). Om ingen förbättring sker inom 24 timmar eller vid fortsatt försämring ska du byta till metylprednisolon 2 mg/kg följt av 2 mg/kg uppdelat på 4 gånger per dag. Om steroider initieras ska du fortsätta med steroider med minst 3 doser, och trappa ned under högst 7 dagar. Efter 2 doser med tocilizumab bör du överväga alternativa anticytokinmedel. Överskrid inte 3 doser av tocilizumab under 24 timmar eller totalt 4 doser.</p>		
<p><b>Grad 4</b> Livshotande symtom. Kräver ventilatorstöd, kontinuerlig veno-venös hemodialys (CVVHD) eller Grad 4 organtoxicitet (exklusive transaminitt).</p>	<p>Administrera tocilizumab 8 mg/kg i.v. under 1 timme (får inte överstiga 800 mg).</p>	<p>Administrera dexametason 20 mg i.v. var 6:e timme.</p>

CRS-grad <sup>a</sup>	Tocilizumab	Kortikosteroider
<p><b>För grad 4:</b> Efter 2 doser med tocilizumab bör du överväga alternativa anticytokinmedel. Överskrid inte 3 doser tocilizumab under 24 timmar eller totalt 4 doser. Om ingen förbättring sker inom 24 timmar bör du överväga metylprednisolon (1-2 g, upprepa var 24:e timme vid behov; trappa ned enligt vad som indiceras kliniskt) eller anti-T-cellbehandlingar såsom cyklofosfamid 1,5 g/m<sup>2</sup> eller andra.</p>		

<sup>a</sup> Lee et al, 2014.

### Neurologiska biverkningar

Neurologiska toxiciteter, såsom afasi, encefalopati och immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS), som kan vara svåra eller livshotande, inträffade efter behandling med Abecma. Mediantiden till debut av den första händelsen med neurotoxicitet var 3 dagar (intervall: 1-317 dagar), en patient utvecklade encefalopati vid dag 317 som ett resultat av förvärrad lunginflammation och *Clostridium difficile*-kolit. Parkinsonism av grad 3 med fördröjd debut har också rapporterats. Neurologisk toxicitet kan även inträffa samtidigt med CRS, efter att CRS försvunnit eller i frånvaro av CRS (se avsnitt 4.8).

#### *Övervakning och hantering av neurologiska toxiciteter*

Patienter ska övervakas under de första 10 dagarna efter infusion med Abecma, vid den kvalificerade behandlingskliniken, för tecken och symtom på neurologiska toxiciteter. Efter de första 10 dagarna efter infusionen ska patienten övervakas enligt läkarens bedömning. Patienter bör uppmanas att stanna i närheten av den kvalificerade behandlingskliniken (inom 2 timmars reseavstånd) i minst 4 veckor efter infusionen och att omedelbart uppsöka läkare om tecken och symtom på neurologiska toxiciteter uppstår vid någon tidpunkt.

Om neurologisk toxicitet misstänks, hantera i enlighet med rekommendationerna i tabell 2. Andra orsaker till neurologiska symtom ska uteslutas. Intensivvård med stödjande behandling ska tillhandahållas för allvarliga eller livshotande neurologiska toxiciteter.

Om samtidig CRS misstänks under den neurologiska toxicitetsreaktionen ska den hanteras i enlighet med rekommendationerna i tabell 1, och mer aggressiv intervention för de två reaktionerna användas, såsom anges i tabell 1 och 2.

**Tabell 2. Vägledning om gradering och hantering av neurologisk toxicitet inklusive ICANS**

Neurologisk toxicitetsgrad inklusive uppvisade symtom <sup>a</sup>	Kortikosteroider och antiepileptiska läkemedel
<p><b>Grad 1</b> Lindriga eller asymtomatiska. ICE-poäng 7–9<sup>b</sup> eller Sänkt medvetande<sup>c</sup>; vaknar spontant.</p>	<p>Påbörja icke-sederande, anti-epileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax. Om debuten sker efter 72 timmar eller mer efter infusionen ska patienten observeras. Om debuten sker mindre än 72 timmar efter infusionen, och symtomen inte kontrolleras av enbart stödjande vård, ska dexametason 10 mg/kg i.v. var 12:e till var 24:e timme övervägas i 2 till 3 dagar.</p>



Neurologisk toxicitetsgrad inklusive uppvisade symtom <sup>a</sup>	Kortikosteroider och antiepileptiska läkemedel
<p><b>Grad 2</b> Måttliga.</p> <p>ICE-poäng 3–6</p> <p>eller</p> <p>Sänkt medvetande<sup>c</sup>; vaknar av tilltal.</p>	<p>Påbörja icke-sederande, anti-epileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax.</p> <p>Starta dexametason 10 mg i.v. var tolfte timme i 2 till 3 dagar eller längre för ihållande symtom. Överväg eskalering för en total steroidexponering på mer än 3 dagar. Steroider rekommenderas inte för isolerad huvudvärk av grad 2.</p> <p>Om ingen förbättring sker efter 24 timmar, eller vid försämring av neurologisk toxicitet, ska dosen och/eller frekvensen av dexametason ökas upp till högst 20 mg i.v. var 6:e timme.</p>
<p><b>Grad 3</b> Svåra eller medicinskt signifikanta, men inte omedelbart livshotande; inläggning på sjukhus eller förlängning av inläggningen; invalidiserande.</p> <p>ICE-poäng 0–2<sup>b</sup> <i>Om ICE-poängen är 0, men patienten går att väcka (t.ex. vaken med global afasi) och bedömning kan genomföras.</i></p> <p>eller</p> <p>Sänkt medvetande<sup>c</sup>; vaknar enbart av taktilt stimulus eller</p> <p>anfall<sup>c</sup>, antingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kliniskt anfall, fokalt eller generaliserat, som är snabbt övergående eller</li> <li>• icke-konvulsiva anfall på EEG som går tillbaka med intervention eller</li> </ul> <p>förhöjt ICP<sup>c</sup>; fokalt/lokalt ödem vid neuroavbildning.</p>	<p>Påbörja icke-sederande, anti-epileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax.</p> <p>Påbörja dexametason 10-20 mg i.v. var 8:e till var 12:e timme. Steroider rekommenderas inte för isolerad huvudvärk av grad 3.</p> <p>Om ingen förbättring sker efter 24 timmar eller vid försämring av neurologisk toxicitet ska du eskalera till metylprednisolon (2 mg/kg laddningsdos, följt av 2 mg/kg uppdelad på fyra gånger per dag; trappa ned inom sju dagar).</p> <p>Om hjärnödem misstänks bör du överväga hyperventilation och hyperosmolär behandling. Ge högdos metylprednisolon (1-2 g, upprepas var 24:e timme vid behov; trappa ned enligt vad som indiceras kliniskt) och cyklofosamid 1,5 g/m<sup>2</sup>.</p>
<p><b>Grad 4</b> Livshotande.</p> <p>ICE-poäng<sup>b</sup> 0</p> <p>eller</p> <p>Sänkt medvetande<sup>c</sup>, antingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• patienten går inte att väcka eller behöver kraftfull eller upprepade taktila stimuli för att väckas eller</li> <li>• stupor eller koma eller</li> </ul>	<p>Påbörja icke-sederande, anti-epileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax.</p> <p>Påbörja dexametason 20 mg i.v. var 6:e timme.</p> <p>Om ingen förbättring sker efter 24 timmar, eller vid försämring av neurologisk toxicitet, ska du eskalera till högdos metylprednisolon (1-2 g, upprepas var 24:e timme vid behov; trappa ned där detta är kliniskt indicerat). Överväg cyklofosamid 1,5 g/m<sup>2</sup>.</p> <p>Om hjärnödem misstänks bör du överväga hyperventilation och hyperosmolär behandling. Ge högdos metylprednisolon (1-2 g, upprepas var 24:e timme vid behov; trappa ned enligt vad som indiceras kliniskt) och cyklofosamid 1,5 g/m<sup>2</sup>.</p>

Neurologisk toxicitetsgrad inklusive uppvisade symtom <sup>a</sup>	Kortikosteroider och antiepileptiska läkemedel
<p>anfall<sup>c</sup>, antingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• livshotande långvarigt anfall (&gt;5 min) eller</li> <li>• upprepade kliniska eller elektriska anfall utan återgång till utgångsnivån mellan händelserna eller</li> </ul> <p>motoriska fynd<sup>c</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• djup fokalt motorisk svaghet såsom hemipares eller parapares eller</li> </ul> <p>förhöjt ICP/cerebralt ödem<sup>c</sup> med symtom såsom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diffust cerebralt ödem vid neuroavbildning</li> <li>• decerebrering eller dekortikering</li> <li>• parafys av kranialnerv VI</li> <li>• papillödem eller</li> <li>• Cushings triad.</li> </ul>	

EEG = elektroencefalogram; ICE = immuneffektorcell-associerad encefalopati; ICP = intrakraniellt tryck

<sup>a</sup> Hanteringen bestäms efter den allvarligaste händelsen som inte kan tillskrivas någon annan orsak.

<sup>b</sup> Om patienten går att väcka och ICE-bedömning kan genomföras, bedöm: orientering (orienterad till år, månad, stad, sjukhus = 4 poäng); benämning (namnge 3 föremål, t.ex. peka på klocka, penna, knapp = 3 poäng); förmåga att följa instruktioner (t.ex. "håll upp två fingrar" eller "blunda och räck ut tungan" = 1 poäng); skrivförmåga (förmåga att skriva en vanlig mening = 1 poäng) och uppmärksamhet (räkna baklänges från 100 genom att dra bort 10 = 1 poäng). Om patienten inte går att väcka och inte kan genomföra ICE-bedömningen (ICANS grad 4) = 0 poäng.

<sup>c</sup> Kan inte hänföras till någon annan orsak.

### Långvariga cytopenier

Patienter kan uppvisa långvariga cytopenier under flera veckor efter lymfocytreducerande kemoterapi och infusion med Abecma (se avsnitt 4.8). Blodstatus ska övervakas före och efter infusion med Abecma. Cytopenier bör hanteras med myeloid tillväxtfaktor och blodtransfusionsstöd, enligt klinikens riktlinjer.

## Infektioner och febril neutropeni

Abecma ska inte administreras till patienter med aktiva infektioner eller inflammatoriska sjukdomar. Allvarliga infektioner, inklusive livshotande eller dödliga infektioner, har inträffat hos patienter efter att ha fått Abecma (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på infektion före och efter infusion med Abecma, och behandlas på lämpligt sätt. Profylaktiska, preemptiva och/eller terapeutiska, antimikrobiella medel ska administreras enligt institutionens riktlinjer.

Febril neutropeni observerades hos patienter efter infusion med Abecma (se avsnitt 4.8) och kan förekomma samtidigt med CRS. I händelse av febril neutropeni bör infektion utvärderas och hanteras med bredspektrumantibiotika, vätskor och annan stödjande vård, såsom indikeras medicinskt.

## Virusreakivering

Cytomegalovirus- (CMV) infektion, som leder till lunginflammation och dödsfall, har förekommit efter administrering av Abecma (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas och behandlas för CMV-infektion enligt kliniska riktlinjer.

Återaktivering av HBV, som i vissa fall leder till fulminant hepatit, leversvikt och dödsfall, kan förekomma hos patienter som behandlats med läkemedel mot plasmaceller (se avsnitt 4.8).

Screening för CMV, HBV, aktiv hiv och aktiv HCV måste utföras före insamling av celler för tillverkning (se avsnitt 4.2).

## Hypogammaglobulinemi

Plasmacellaplasti och hypogammaglobulinemi kan förekomma hos patienter som behandlas med Abecma (se avsnitt 4.8). Immunglobulinnivåer bör övervakas efter behandling med Abecma och hanteras enligt klinikens fastställda riktlinjer, inklusive försiktighetsåtgärder för infektion, antibiotika eller antiviral profylax och immunglobulinersättning.

## Sekundära maligniteter

Patienter som behandlas med Abecma kan utveckla sekundära maligniteter. Patienter bör övervakas under hela livet för sekundära maligniteter. Om en sekundär malignitet av T-cellsursprung inträffar, kontakta företaget för att erhålla instruktioner om insamling av patientprover för testning.

## Överkänslighetsreaktioner

Allergiska reaktioner kan uppstå vid infusion av Abecma. Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylax, kan bero på dimetylsulfoxid (DMSO), ett hjälpämne i Abecma. Patienter som inte tidigare exponerats för DMSO bör följas noggrant. Vitala tecken (blodtryck, hjärtfrekvens och syremättnad) och förekomst av symtom bör övervakas innan infusion inleds, ungefär var tionde minut under infusionen och därefter varje timme under 3 timmar efter infusionen.

## Överföring av ett smittämne

Även om Abecma har testats avseende sterilitet och mykoplasma, finns det en risk för överföring av smittämnen. Hälso- och sjukvårdspersonal som administrerar Abecma måste därför övervaka patienter för tecken och symtom på infektioner efter behandling och vid behov behandla på lämpligt sätt.

## Interferens med virologiska tester

På grund av att begränsade och korta sekvenser av genetisk information är identiska mellan den lentivirala vektor som används för att skapa Abecma och hiv, så kan vissa nukleinsyratester (NAT) för hiv ge ett falskt positivt resultat.

## Donation av blod, organ, vävnad och celler

Patienter som behandlas med Abecma får inte donera blod, organ, vävnad eller celler för transplantation.

## Långtidsuppföljning

Patienter förväntas delta i en registerstudie och följas upp för bättre förståelse av den långsiktiga säkerheten och effekten av Abecma.

## Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller upp till 33 mmol (752 mg) natrium per dos, motsvarande 37,6 % av WHO:s högsta-rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller upp till 7 mmol (274 mg) kalium per dos. Detta bör beaktas av patienter med reducerad njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

Samtidig administrering av medel som är kända för att hämma T-cellsfunktionen, har inte studerats formellt. Samtidig administrering av medel som är kända för att stimulera T-cellsfunktionen, har inte undersökt och effekterna är okända.

## Användning av tocilizumab eller siltuximab och kortikosteroider

Vissa patienter behövde tocilizumab eller siltuximab och/eller kortikosteroider för hantering av CRS (se avsnitt 4.8). Användningen av tocilizumab eller siltuximab och/eller steroider för CRS-hantering var vanligare hos patienter med högre cellulär expansion.

I KarMMa-3-studien hade patienter med CRS som behandlats med tocilizumab eller siltuximab högre cellulära expansionsnivåer av Abecma, uppmätt som en 3,1 gånger högre median  $C_{max}$  (N = 156) och 2,9 gånger högre  $AUC_{0-28}$  dagar (N = 155), jämfört med patienter som inte fick tocilizumab eller siltuximab (N = 64 för  $C_{max}$  och N = 63 för  $AUC_{0-28}$  dagar). Patienter med CRS som behandlats med kortikosteroider hade högre cellulära expansionsnivåer av Abecma, uppmätt som 2,3 gånger högre median  $C_{max}$  (N = 60) och 2,4 gånger högre  $AUC_{0-28}$  dagar (N = 60), jämfört med patienter som inte fick kortikosteroider (N = 160 för  $C_{max}$  och N = 158 för  $AUC_{0-28}$  dagar).

Likaledes hade patienter med CRS i KarMMa-studien som fick tocilizumab högre cellulära expansionsnivåer av Abecma, uppmätt som 1,4 gånger högre median  $C_{max}$  (N = 66) och 1,6 gånger högre  $AUC_{0-28}$  dagar (N = 65), jämfört med patienter som inte fick tocilizumab (N = 61 för  $C_{max}$  och N = 60 för  $AUC_{0-28}$  dagar). Patienter med CRS, som behandlades med kortikosteroider, hade högre cellulära expansionsnivåer, uppmätt som 1,7 gånger högre median  $C_{max}$  (N = 18) och 2,2 gånger högre  $AUC_{0-28}$  dagar (N = 18), jämfört med patienter som inte fick kortikosteroider (N = 109 för  $C_{max}$  och N = 107 för  $AUC_{0-28}$  dagar).

## Levande vacciner

Säkerheten för immunisering med levande virusvacciner under eller efter behandling med Abecma har inte studerats. Som försiktighetsåtgärd rekommenderas ingen vaccination med levande vacciner i minst 6 veckor före start av lymfocytreducerande kemoterapi, under Abecma-behandling och fram till immunologisk återhämtning efter behandling.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor/Preventivmedel för män och kvinnor

Graviditetsstatus för fertila kvinnor ska bekräftas med hjälp av ett graviditetstest innan behandling med Abecma påbörjas.

Se förskrivningsinformationen för fludarabin och cyklofosamid för information om behovet av effektiva preventivmedel för patienter som får lymfocytreducerande kemoterapi.

Det finns inte tillräckligt med exponeringsdata för att ge en detaljerad rekommendation om varaktigheten av preventivmedel efter behandling med Abecma.

### Graviditet

Det finns inga data från användningen av idekabtagen-vikleucel hos gravida kvinnor. Ingen reproduktions- och utvecklingstoxicitetsstudier på djur har utförts med idekabtagen-vikleucel, för att bedöma om det kan orsaka fosterskada när det administreras till gravida kvinnor (se avsnitt 5.3).

Det är inte känt om idekabtagen-vikleucel kan överföras till fostret. Baserat på verkningsmekanism, och om de transducerade cellerna passerar placenta, kan de orsaka fostertoxicitet, inklusive plasmacellaplasti eller hypogammaglobulinemi. Därför rekommenderas inte Abecma till gravida kvinnor eller fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Gravida kvinnor bör även informeras om de potentiella riskerna för fostret. Graviditet efter Abecma-behandling bör diskuteras med den behandlande läkaren.

Bedömning av immunglobulinnivåer hos nyfödda barn till mödrar som behandlats med Abecma bör övervägas.

### Amning

Det är okänt om idekabtagen-vikleucel-celler utsöndras i bröstmjolk eller överförs till det ammande barnet. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Kvinnor som ammar bör informeras om den potentiella risken för det ammade barnet.

### Fertilitet

Det finns inga data om effekten av idekabtagen-vikleucel på fertilitet. Effekterna av idekabtagen-vikleucel på fertiliteten hos män och kvinnor har inte utvärderats i djurstudier.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Abecma kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

På grund av risken för neurologiska biverkningar, inklusive förändrad mental status eller krampanfall med Abecma, bör patienter som får Abecma avstå från att köra bil eller använda tunga maskiner eller potentiellt farliga maskiner under minst 8 veckor efter infusion med Abecma eller tills de neurologiska biverkningarna upphört.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsuppgifterna som beskrivs i detta avsnitt gäller exponering för Abecma i studierna KarMMA, CRB-401 och KarMMA-3, där 409 patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom fått Abecma. I KarMMA (N = 128) och CRB-401 (N = 56) var uppföljningstiden i median (från Abecma-

infusion till data cut-off) 20,8 månader. I KarMMa-3 (N = 225) var uppföljningstiden i median 29,3 månader.

De vanligaste biverkningarna ( $\geq 20\%$ ) inkluderade CRS (84,6 %), neutropeni (80,0 %), anemi (63,6 %), trombocytopeni (55,0 %), infektioner - ospecificerad patogen (43,8 %), hypofosfatemi (33,3 %), diarré (33,0 %), leukopeni (32,8 %), hypokalemi (32,0 %), trötthet (29,8 %), illamående (28,1 %), lymfopeni (26,9 %), pyrexia (24,7 %), infektioner - virala (23,2 %), huvudvärk (22,5 %), hypokalcemi (22,0 %), hypomagnesemi (21,3 %) och artralgi (20,0 %); andra vanliga biverkningar, som skedde vid lägre frekvens och ansågs vara kliniskt viktiga, inkluderade hypotoni (18,6 %), övre luftvägsinfektion (15,6 %), hypogammaglobulinemi (13,7 %), febril neutropeni (11,2 %), lunginflammation (11,0 %), tremor (5,6 %), somnolens (5,6 %), encefalopati (3,4 %), synkope (3,2 %) och afasi (2,9 %).

Allvarliga biverkningsreaktioner förekom hos 57,2 % av patienterna. De vanligaste, allvarliga biverkningarna ( $\geq 5\%$ ) inkluderade CRS (10,3 %) och pneumoni (7,1 %); andra allvarliga biverkningar, som förekom vid en lägre frekvens och anses vara kliniskt viktiga, är febril neutropeni (4,2 %), pyrexia (3,7 %), neutropeni (2,7 %), sepsis (2,7 %), förvirringstillstånd (2,4 %), hemofagocyterande lymfocytos (1,7 %), trombocytopeni (1,5 %), encefalopati (1,5 %), dyspné (1,5 %), krampanfall (1,0 %), förändringar i mental status (1,0 %), hypoxi (0,7 %) och disseminerad intravaskulär koagulation (0,5 %).

De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller 4 ( $\geq 5\%$ ) var neutropeni (77,3 %), anemi (50,9 %), trombocytopeni (42,5 %), leukopeni (31,5 %), lymfopeni (25,9 %), hypofosfatemi (19,8 %), infektioner – ospecificerad patogen (15,2 %), febril neutropeni (10,5 %), infektioner – virala (7,6 %), pneumoni (6,8 %), hypertoni (6,6 %), hypokalcemi (5,6 %) och infektioner – bakteriella (5,4 %).

Biverkningar av grad 3 eller 4 observerades oftare inom de initiala 8 veckorna efter infusionen (93,2 %), jämfört med 8 veckor efter infusionen (58,1 %). De mest frekvent rapporterade biverkningarna av grad 3 eller 4, som rapporterades inom de första 8 veckorna efter infusionen, var neutropeni (75,8 %), anemi (47,4 %), trombocytopeni (38,6 %), leukopeni (30,3 %) lymfopeni (23,5 %) och hypofosfatemi (18,3 %).

#### Tabell över biverkningar

Tabell 3 sammanfattar de biverkningar som observerades hos 409 patienter i kliniska studier som behandlats med Abecma inom tillåtet dosintervall 150-540 x 10<sup>6</sup> CAR-positiva T-celler (se tabell 6 i avsnitt 5.1 för motsvarande dosintervall för CAR-positiva viabla T-celler i KarMMa-studien) och från rapporter efter godkännande för försäljning. Biverkningarna är uppdelade enligt MedDRA-systemets organklasser och enligt frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data efter godkännandet för försäljning). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 3. Biverkningar observerade hos patienter som behandlats med Abecma**

Organsystem	Biverkning	Frekvens av alla grader
Infektioner och infestationer <sup>a</sup>	Infektioner – bakteriella	Mycket vanliga
	Infektioner – virus	Mycket vanliga
	Infektioner – patogena ospecificerade	Mycket vanliga
	Infektioner – svamp	Vanliga

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkning</b>	<b>Frekvens av alla grader</b>
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni Leukopeni Trombocytopeni Febril neutropeni Lymfopeni Anemi Disseminerad intravaskulär koagulation	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga
Immunsystemet	Cytokinfrisättningsyndrom (CRS) Hypogammaglobulinemi Hemofagocyterande lymfocytos*	Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga
Metabolism och nutrition	Hypofosfatemi Hypokalemi Hyponatremi Hypokalcemi Hypoalbuminemi Minskad aptit Hypomagnesemi	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga
Psykiska störningar	Sömnlöshet Delirium <sup>b</sup>	Mycket vanliga Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Encefalopati <sup>c</sup> Huvudvärk* Yrsel <sup>d</sup> Afasi <sup>e</sup> Ataxi <sup>f</sup> Motorisk dysfunktion <sup>g</sup> Tremor Krampanfall Hemipares Immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom**	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga
Hjärtat	Takykardi* Förmaksflimmer*	Mycket vanliga Vanliga
Blodkärl*	Hypertoni Hypotoni* <sup>h</sup>	Mycket vanliga Mycket vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné Hosta Lungödem Hypoxi*	Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Vanliga
Magtarmkanalen	Kräkningar Diarré Illamående Förstoppning Gastrointestinal blödning <sup>i</sup>	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi Myalgi	Mycket vanliga Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia* Trötthet* <sup>j</sup> Ödem <sup>k</sup> Frossa* Asteni	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga

Organsystem	Biverkning	Frekvens av alla grader
Undersökningar	Förhöjda värden av alaninaminotransferas	Mycket vanliga
	Förhöjda värden av aspartataminotransferas	Mycket vanliga
	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet	Mycket vanliga
	Förhöjt C-reaktivt protein*	Vanliga

\* Händelse som har rapporterats som en manifestation av CRS.

\*\* Händelsen har inte inhämtats systematiskt i kliniska provningar.

<sup>a</sup> Biverkningar i systemorganklassen infektioner och infestationer grupperas enligt patogentyp och utvalda kliniska syndrom.

<sup>b</sup> Delirium inkluderar delirium, desorientering, agitation, hallucination och rastlöshet.

<sup>c</sup> Encefalopati inkluderar amnesi, bradyfreni, kognitiv störning, förvirringstillstånd, nedsatt medvetandenivå, uppmärksamhetsstörning, dyskalkyli, dysgrafi, encefalopati, osammanhängande tal, letargi, försämrat minne, försämrad mental hälsa, förändringar i mental status, metabolisk encefalopati, neurotoxicitet, somnolens, apati.

<sup>d</sup> Yrsel inkluderar yrsel, presynkope, synkope, vertigo.

<sup>e</sup> Afasi inkluderar afasi, dysartri, långsamt tal och talstörning.

<sup>f</sup> Ataxi inkluderar ataxi, dysmetri, gångstörning.

<sup>g</sup> Motorisk dysfunktion inkluderar motorisk dysfunktion, muskelryckningar, muskelsvaghet, parkinsonism.

<sup>h</sup> Hypotoni inkluderar hypotoni, ortostatisk hypotoni.

<sup>i</sup> Gastrointestinal blödning inkluderar gastrointestinal blödning, blödande tandkött, hematochezi, hemorrojdblödning, melena, munblödning.

<sup>j</sup> Trötthet inkluderar trötthet, diffust obehag.

<sup>k</sup> Ödem inkluderar ödem, perifert ödem, ansiktsödem, generaliserat ödem, perifert ödem, perifer svullnad.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Cytokinfrisättningsyndrom*

I de sammanslagna studierna (KarMMA, CRB-401 och KarMMA-3), förekom CRS hos 84,6 % av patienterna som fick Abecma. CRS av grad 3 eller högre (Lee et al, 2014) uppstod hos 5,1 % av patienterna, där dödlig CRS (grad 5) rapporterades hos 0,7 % av patienterna. Mediantiden till debut, av vilken som helst grad, var 1 dag (intervall: 1-17) och mediandurationen för CRS var 4 dagar (intervall: 1-63).

De vanligaste manifestationerna av CRS ( $\geq 10$  %) var feber (82,6 %), hypotoni (29,1 %), takykardi (24,7 %), frossa (18,8 %), hypoxi (15,9 %), huvudvärk (11,2 %) och förhöjt C-reaktivt protein (10,5 %). Händelser av grad 3 eller högre, som kan observeras i samband med CRS, inkluderade förmaksflimmer, kapillär-läckagesyndrom, hypotoni, hypoxi och HLH/MAS.

Av de 409 patienterna fick 59,7 % av patienterna tocilizumab; 37,2 % fick en enda dos medan 22,5 % fick mer än 1 dos av tocilizumab för behandling av CRS. Sammantaget fick 22,7 % av patienterna minst 1 dos av kortikosteroider för behandling av CRS. Av de 92 patienterna i studierna KarMMA och CRB-401 som fick måldosen  $450 \times 10^6$  CAR-positiva T-celler, fick 54,3 % av patienterna tocilizumab och 22,8 % fick minst 1 dos av kortikosteroider för behandling av CRS. Av de 225 patienterna i studien KarMMA-3 som fick infusion med Abecma, fick 71,6 % av patienterna tocilizumab och 28,4 % fick minst 1 dos av kortikosteroider för behandling av CRS. Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering.

#### *Neurologiska biverkningar inklusive ICANS*

I de sammanslagna studierna med 409 patienter var de vanligaste neurologiska eller psykiatriska biverkningarna ( $\geq 5$  %) huvudvärk (22,5 %), yrsel (12,5 %), förvirringstillstånd (11,0 %), sömnlöshet (10,3 %), ångest (5,9 %), tremor (5,6 %) och somnolens (5,6 %), oavsett provarens tillskrivning av neurotoxicitet. Andra neurologiska biverkningar, som inträffade vid en lägre frekvens och som anses vara kliniskt betydelsefulla var encefalopati (3,4 %) och afasi (2,9 %).

Prövaridentifierad neurotoxicitet, som var den primära metoden för att bedöma CAR-T-cellsassocierad neurotoxicitet i KarMMA- och KarMMA-3-studierna, förekom hos 57 patienter (16,1 %) av de 353 patienter som fick Abecma, inklusive grad 3 eller 4 hos 3,1 % av patienterna (inga händelser av grad 5). Mediantiden till debut av den första händelsen var 3 dagar (intervall: 1-317). En patient utvecklade encefalopati vid dag 317 som ett resultat av förvärrad lunginflammation och *Clostridium*



*difficile*-kolit.). Mediandurationen var 3 dagar (intervall: 1-252. En patient utvecklade neurotoxicitet [som högst grad 3] 43 dagar efter Abecma-infusionen, neurotoxiciteten gick tillbaka helt efter 252 dagar.). Totalt sett fick 7,1 % av patienterna minst 1 dos av kortikosteroider för behandling av CAR-T-cellsassocierad neurotoxicitet.

För behandling av CAR-T-cellsassocierad neurotoxicitet i KarMMa-studien fick vid samtliga måldoser 7,8 % av patienterna minst 1 dos kortikosteroider, medan vid måldosen  $450 \times 10^6$  CAR-positiva T-celler fick 14,8 % av patienterna minst 1 dos av kortikosteroider.

I KarMMa-3-studien fick 6,7 % av de patienter som fick Abecma-infusion i måldosintervallet minst 1 dos av kortikosteroider för behandling av CAR-T-cellsassocierad neurotoxicitet.

Av de 353 patienterna i KarMMa- och KarMMa-3-studierna var de vanligaste manifestationerna av prövaridentifierad neurotoxicitet ( $\geq 2$  %) förvirringstillstånd (8,5 %), encefalopati (3,4 %), somnolens (2,8 %), afasi (2,5 %), tremor (2,3 %), uppmärksamhetsströrning (2,0 %) och dysgrafi (2,0 %). Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering.

#### *Febril neutropeni och infektioner*

I de sammanslagna studierna förekom infektioner hos 62,8 % av patienterna. Infektioner av grad 3 eller 4 förekom hos 23,2 % av patienterna. Infektioner av grad 3 eller 4 av en ospecificerad patogen, förekom hos 15,2 %, virusinfektioner hos 7,6 %, bakterieinfektioner hos 4,6 % och svampinfektioner hos 1,2 % av patienterna. Dödliga infektioner av en ospecificerad patogen rapporterades hos 2,0 % av patienterna, 0,7 % av patienterna hade dödliga svamp- eller virusinfektioner och 0,2 % av patienterna hade dödliga bakteriella infektioner. Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering.

Febril neutropeni (grad 3 eller 4) observerades hos 10,8 % av patienterna efter infusion med Abecma. Febril neutropeni kan förekomma samtidigt med CRS. Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering.

#### *Långvarig cytopeni*

Patienter kan uppvisa långvariga cytopenier efter lymfocytreducerande kemoterapi och infusion med Abecma. I de sammanslagna studierna hade 38,2 % av de 395 patienterna som fick neutropeni av grad 3 eller 4 och 71,3 % av de 230 patienterna som fick trombocytopeni av grad 3 eller 4 under den första månaden efter infusion med Abecma, inte återhämtat sig vid den senaste bedömningen under den första månaden. Bland de 151 patienterna med neutropeni som inte återhämtat sig efter 1 månad så återhämtade sig 88,7 % från neutropeni av grad 3 eller 4 med en mediantid från infusion med Abecma på 1,9 månader. Bland de 164 patienterna med trombocytopeni, som inte återhämtat sig efter 1 månad så återhämtade sig 79,9 % sig från trombocytopeni av grad 3 eller 4 med en mediantid på 2,0 månader. Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering.

#### *Hypogammaglobulinemi*

Hypogammaglobulinemi rapporterades hos 13,7 % av patienterna som behandlades med Abecma i de sammanslagna studierna med en mediantid till debut på 90 dagar (intervall 1-326). Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering.

#### Immungenicitet

Abecma kan inducera anti-CAR-antikroppar. I kliniska studier bestämdes Abecmas humorala immungenicitet genom att mäta antalet anti-CAR-antikroppar i serum före och efter administrering. I de sammanslagna studierna KarMMa, CRB-401 och KarMMa-3 hade 3,2 % av patienterna anti-CAR-antikroppar före infusionen och 56,2 % av patienterna hade anti-CAR-antikroppar efter infusionen. Det finns inga bevis för att förekomsten av anti-CAR-antikroppar före eller efter infusionen påverkar den cellulära expansionen, säkerheten eller effekten av Abecma.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

### **4.9 Överdoser**

Det finns begränsade data om överdosering med Abecma.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, ATC kod: L01XL07.

#### Verkningsmekanism

Abecma är en chimär antigenreceptor (CAR)-T-cellsbehandling som inriktar sig på B-celldifferensieringsantigen (BCMA), som uttrycks på ytan av normala och maligna plasmaceller. CAR-konstruktionen inkluderar en anti-BCMA scFv-målinriktad domän för antigenspecificitet, en transmembrandomän, en CD3-zeta T-cellsaktiveringsdomän, och en 4-1BB kostimulatorisk domän. Antigen-specifik aktivering av Abecma leder till CAR-positiv T-cellsproliferation, cytokinsekretion och efterföljande cytolytisk avdödning av BCMA-uttryckande celler.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *KarMMA-3*

KarMMA-3 var en öppen, randomiserad, kontrollerad multicenterstudie, som utvärderade effekten och säkerheten av Abecma jämfört med standardbehandling hos vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, vilka tidigare hade fått 2-4 myelombehandlingar varav ett immunmodulerande läkemedel, en proteasomhämmare och daratumumab, och var refraktära mot den senaste behandlingsregimen. En standardregim tilldelades varje patient före randomisering, beroende på patientens senaste myelombehandling. Standardregimerna bestod av daratumumab, pomalidomid, dexametason (DPd), daratumumab, bortezomib, dexametason (DVd), ixazomib, lenalidomid, dexametason (IRd), karfilzomib, dexametason (Kd) eller elotuzumab, pomalidomid, dexametason (EPd). Hos patienter randomiserade till Abecma kunde den tilldelade standardregimen användas som överbryggande behandling om kliniskt indicerat.

Studien inkluderade patienter som svarat på minst 1 tidigare behandlingsregim (minimalt svar eller bättre) och hade ECOG funktionsstatus på 0 eller 1. Studien exkluderade patienter med myelom med CNS-engagemang, anamnes av CNS-påverkan (såsom krampanfall), tidigare behandling med allogent SCT, eller tidigare behandlingen för cancer med genterapi, cellterapi under utveckling eller BCMA-riktad terapi, pågående behandling med immunsuppressiva medel, serumkreatininclearance < 45 ml/min, aspartataminotransferas (ASAT) eller alaninaminotransferas (ALAT) > 2,5 gånger övre normalgräns, och vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF) < 45 %. Patienter exkluderades också om absolut antal neutrofiler var < 1 000/µl och antalet trombocyter var < 75 000/µl hos patienter där < 50 % av de kärnförsedda benmärgscellerna utgjordes av plasmaceller, eller om antalet trombocyter var < 50 000/µl hos patienter där ≥ 50 % de kärnförsedda benmärgscellerna utgjordes av plasmaceller.

Patienterna randomiserades 2:1 till antingen Abecma (N = 254) eller standardbehandling (N = 132) för recidiverande och refraktärt multipelt myelom. Randomiseringen stratifierades efter ålder, antal tidigare myelomregimer och cytogenetiska högriskavvikelser. Patienter som fick standardbehandling fick gå över till Abecma vid bekräftad sjukdomsprogression.

Patienter som randomiserades till Abecma fick lymfocytreducerande kemoterapi bestående av cyklofosamid (300 mg/m<sup>2</sup> daglig i.v.-infusion i 3 dagar) och fludarabin (30 mg/m<sup>2</sup> daglig i.v.-infusion i 3 dagar) med start 5 dagar före målinfusionsdatumet för Abecma. Upp till 1 cykel av behandling med DPd, DVd, IRd, Kd eller EPd för sjukdomskontroll (överbryggande behandling) var tillåten mellan aferes och fram till 14 dagar före starten av lymfocytreducerande kemoterapi.

Av de 254 patienter som randomiserades till Abecma genomgick 249 patienter (98 %) leukaferes och 225 patienter (88,6 %) fick Abecma. Av de 225 patienterna fick 192 patienter (85,3 %) överbryggande behandling. Tjugonio patienter fick inte Abecma på grund av dödsfall (N = 4), biverkning (N = 5), patientens tillbakadragande av samtycke (N = 2), läkarbeslut (N = 7), att de inte uppfyllde kriterierna för den lymfocytreducerande kemoterapibehandlingen (N = 8) eller tillverkningsfel (N = 3).

Det tillåtna dosintervallet var 150-540 x 10<sup>6</sup> CAR-positiva T-celler. Medianvärdet för den faktiska administrerade dosen var 445,3 x 10<sup>6</sup> CAR-positiva T-celler (intervall: 174,9-529,0 x 10<sup>6</sup> CAR-positiva T-celler). Mediantiden från leukaferes till produkttillgänglighet var 35 dagar (intervall: 24-102 dagar) och mediantiden från leukaferes till infusion var 49 dagar (intervall: 34-117 dagar).

Av de 132 patienter som randomiserades till standardbehandling fick 126 patienter (95,5 %) behandling. Sex patienter avbröt sitt deltagande utan att ha fått behandling på grund av sjukdomsprogression (N = 1), patientens tillbakadragande av samtycke (N = 3) eller läkares beslut (N = 2). Patienter som fick standardbehandling fick gå över till Abecma på läkarens begäran, efter att sjukdomsprogression bekräftats av den oberoende granskningskommittén (IRC) baserat på kriterierna för International Myeloma Working Group (IMWG) och bekräftad lämplighet. Av de för studien kvalificerade patienterna genomgick 69 patienter (54,8 %) leukaferes och 60 patienter (47,6 %) fick Abecma.

I tabell 4 sammanfattas baslinjekarakteristika för patienter i KarMMa-3-studien.

**Tabell 4. Baslinjekarakteristika avseende demografi/sjukdom hos patienter i studien KarMMa-3**

<b>Egenskap</b>	<b>Abecma (N = 254)</b>	<b>Standardbehandling (N = 132)</b>
<b>Ålder (år)</b>		
Median (min, max)	63 (30, 81)	63 (42, 83)
≥ 65 år, n (%)	104 (40,9)	54 (40,9)
≥ 75 år, n (%)	12 (4,7)	9 (6,8)
<b>Kön, man, n (%)</b>	156 (61,4)	79 (59,8)
<b>Etnisk tillhörighet, n (%)</b>		
Asiat	7 (2,8)	5 (3,8)
Svart	18 (7,1)	18 (13,6)
Vit	172 (67,7)	78 (59,1)
<b>ECOG funktionsstatus, n (%)<sup>a</sup></b>		
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)
<b>Patienter med extramedullärt plasmacytom, n (%)</b>	61 (24,0)	32 (24,2)

<b>Tid sedan initial diagnos (år)</b> n median (min, max)	251 4,1 (0,6, 21,8)	131 4,0 (0,7, 17,7)
<b>Tidigare stamcellstransplantation, n (%)</b>	214 (84,3)	114 (86,4)
<b>Cytogenetisk risk vid baslinjen, n (%)<sup>b</sup></b>		
Hög risk <sup>c</sup>	107 (42,1)	61 (46,2)
Ej hög risk	114 (44,9)	55 (41,7)
Ej utvärderbar/saknas	33 (13,0)	16 (12,1)
<b>Reviderat ISS-stadium vid baslinjen (härlett)<sup>d</sup>, n (%)</b>		
Stadium I	50 (19,7)	26 (19,7)
Stadium II	150 (59,1)	82 (62,1)
Stadium III	31 (12,2)	14 (10,6)
Okänd	23 (9,1)	10 (7,6)
<b>Antal tidigare myelombehandlingar, n (%)</b>		
2	78 (30,7)	39 (29,5)
3	95 (37,4)	49 (37,1)
4	81 (31,9)	44 (33,3)
<b>Refraktär status till tidigare behandlingar, n (%)</b>		
IMiD	224 (88,2)	124 (93,9)
Proteasomhämmare	189 (74,4)	95 (72,0)
Anti-CD38-antikroppar	242 (95,3)	124 (93,9)
<b>Trippelrefraktära<sup>e</sup>, N (%)</b>	164 (64,6)	89 (67,4)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IMiD = Immunmodulerande läkemedel; ISS = International Staging System; max = maximum; min = minimum

<sup>a</sup> Alla försökspersoner hade ECOG-poäng 0 eller 1 vid screening, men ECOG-poängen kunde vara >1 vid baslinjen.

<sup>b</sup> Cytogenetisk avvikelse vid baslinjen baserades på cytogenetik från centrallaboratoriet om tillgängligt. Om resultat från centrallaboratoriet inte var tillgängligt eller var okänt användes cytogenetik före screening.

<sup>c</sup> Hög risk definierades som deletion i kromosom 17p (del[17p]), translokation i kromosomerna 4 och 14 (t[4;14]) eller translokation i kromosomerna 14 och 16 (t[14;16]).

<sup>d</sup> Reviderat ISS-stadium bestämdes med användning av ISS-stadium vid baslinjen, cytogenetisk avvikelse och laktatdehydrogenas i serum.

<sup>e</sup> Trippelrefraktär definieras som refraktär mot ett immunmodulerande läkemedel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp.

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt IMWG Uniform Response Criteria for multipelt myelom som fastställdes av en oberoende granskningskommitté (IRC). Andra effektmått inkluderade total responsfrekvens (ORR), totalöverlevnad (OS) och patientrapporterade resultat. Vid en förspecificerad interimanalys med 80 % informationsfraktion och en uppföljningstid i median på 18,6 månader, visade Abecma en statistiskt signifikant förbättring av PFS jämfört med standardbehandling; riskkvot = 0,493 (95 % KI: 0,38, 0,65, tvåsidigt p-värde < 0,0001). Resultaten från den efterföljande primära analysen (visas i tabell 5 och figur 1), med en medianuppföljningstid på 30,9 månader, överensstämde med interimanalysen.

**Tabell 5. Sammanfattning av effektresultaten från KarMMa-3-studien (ITT-populationen)**

	<b>Abecma (N = 254)</b>	<b>Standardbehandling (N = 132)</b>
<b>Progressionsfri överlevnad</b>		
Antal händelser, n (%)	184 (72,4)	105 (79,5)
Median, månader [95 % KI] <sup>a</sup>	13,8 [11,8, 16,1]	4,4 [3,4, 5,8]
Risikovot [95 % KI] <sup>b</sup>	0,49 [0,38, 0,63]	
<b>Total responsfrekvens</b>		
n (%)	181 (71,3)	56 (42,4)
95 % KI (%) <sup>c</sup>	(65,7, 76,8)	(34,0, 50,9)
Komplett respons eller bättre (CR+sCR)	111 (43,7)	7 (5,3)
sCR	103 (40,6)	6 (4,5)
CR	8 (3,1)	1 (0,8)
VGPR	45 (17,7)	15 (11,4)
PR	25 (9,8)	34 (25,8)
<b>Responsduration om bästa respons är CR</b>		
<b>N</b>	<b>111</b>	<b>7</b>
Median, månader [95 % KI]	15,7 [12,1, 22,1]	24,1 [4,6, NA]
<b>Responsduration om bästa respons är PR</b>		
<b>N</b>	<b>181</b>	<b>56</b>
Median, månader [95 % KI]	16,5 [12,0, 19,4]	9,7 [5,4, 15,5]
<b>MRD-negativ status enligt NGS och ≥CR</b>		
MRD-negativ, n (%) <sup>d</sup>	57 (22,4)	1 (0,8)
95 % KI (%) <sup>c</sup>	(17,3, 27,6)	(0,0, 2,2)

KI=konfidensintervall; CR=komplett respons; DOR= responsduration; MRD=minimal restsjukdom; PR=partiell respons; sCR=stringent komplett respons; VGPR=mycket god partiell respons

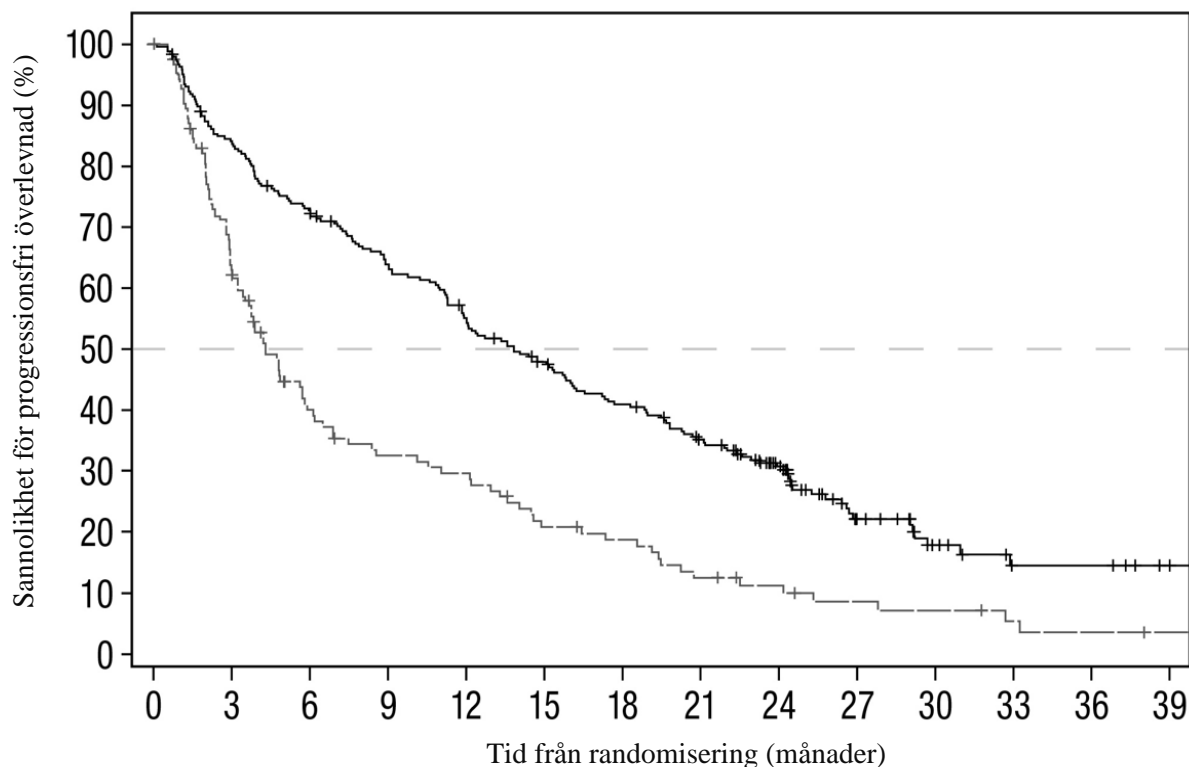
<sup>a</sup> Kaplan-Meier-uppskattning.

<sup>b</sup> Baserat på en stratifierad Cox-proportionell riskmodell.

<sup>c</sup> Tvåsidigt Wald-konfidensintervall.

<sup>d</sup> MRD-negativitet definierades som andelen av alla patienter i intention-to-treat-populationen som uppnådde CR eller stringent CR och är MRD-negativa vid vilken tidpunkt som helst inom 3 månader innan de uppnådde CR eller stringent CR fram till tidpunkten för progression eller död. Baserat på ett tröskelvärde på  $10^{-5}$  med ClonoSEQ, en nästa generations sekvenseringsanalys (NGS).

**Figur 1. Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad baserat på bedömning av oberoende granskningskommitté i KarMMa-3-studien (ITT-populationen)**



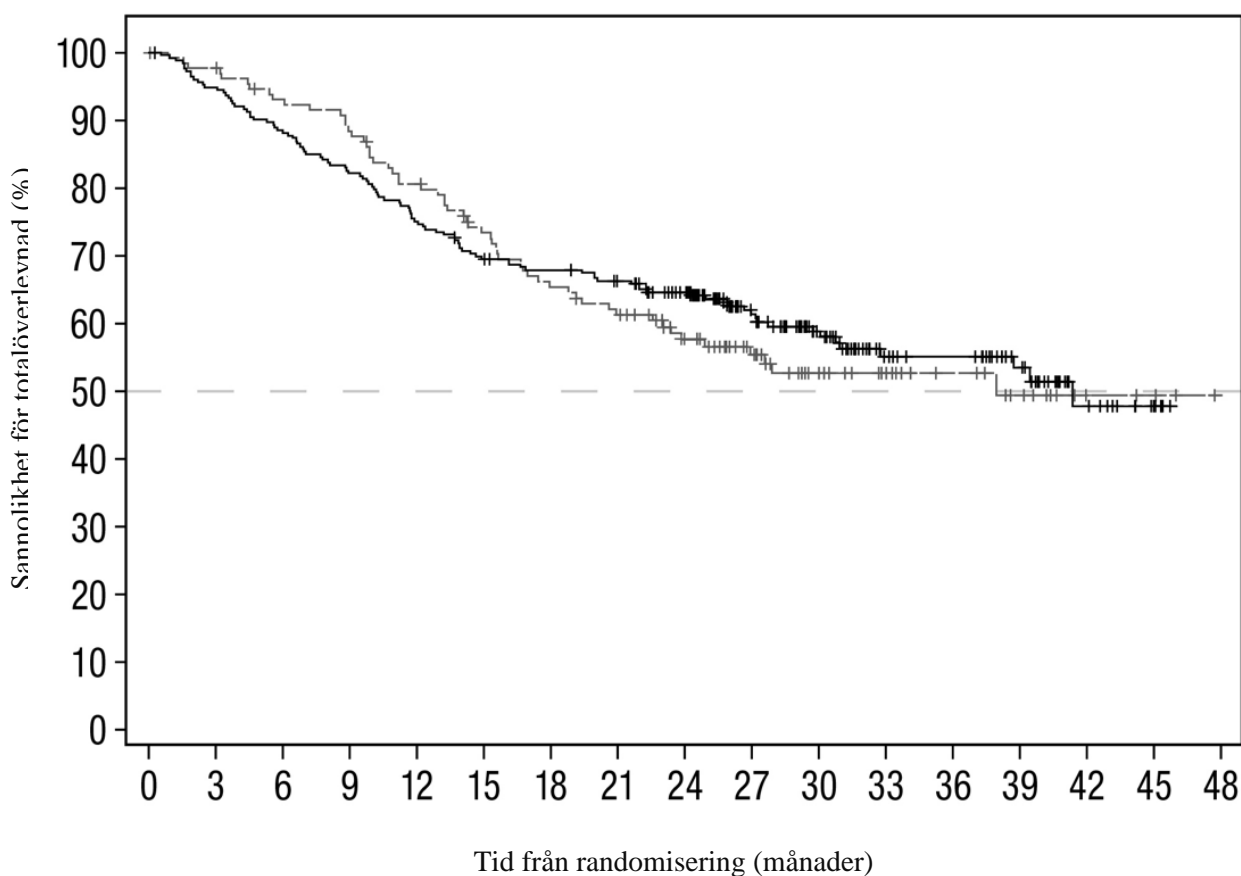
Antal patienter i studien

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

Vid tidpunkten för den finala analysen av PFS uppnåddes 74 % av planerade händelser av totalöverlevnad. Patienter som fick standardbehandling hade möjlighet att övergå till Abecma vid bekräftad sjukdomsprogression och data för totalöverlevnad påverkas därför av de 74 patienter (56,1 %) som fick Abecma som efterföljande behandling. Median totalöverlevnad var 41,4 månader (95 % KI: 30,9, NR) för Abecma jämfört med 37,9 månader (95 % KI: 23,4, NR) för standardbehandling; riskkvot = 1,01 (95 % KI: 0,73, 1,40). Figur 2 visar Kaplan-Meier-kurvan för totalöverlevnad i intention-to-treat-populationen (ej korrigerad för cross-over).

En högre andel av patienterna i armen med Abecma avled inom 6 månader efter randomiseringen (30/254; 11,8 %) jämfört med de patienter som fick standardbehandling (9/132; 6,8 %). Av de 30 patienter som avled tidigt i Abecma-armen fick 17 patienter aldrig någon behandling med Abecma, varav 13 av de 17 patienterna avled på grund av sjukdomsprogression. Högriskfaktorer såsom cytogenetiska högriskavvikelser, R-ISS stadium III, förekomst av extramedullärt plasmacytom eller hög tumörbörda är förknippade med en högre risk för tidig död (se avsnitt 4.4 om snabbt progredierande sjukdom).

**Figur 2. Kaplan-Meier-kurva för totalöverlevnad baserat på bedömning av oberoende granskningskommitté i KarMMA-3-studien (ITT-populationen)**



Antal patienter i studien

— Abecma

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

- - - Standardbehandling

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

#### *KarMMA*

KarMMA var en öppen, enarmad, multicenterstudie, som utvärderade effekten och säkerheten av Abecma hos vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, som hade fått minst 3 tidigare antimyelombehandlingar, inklusive ett immunmodulerande läkemedel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som var refraktära mot den senaste behandlingsregimen. Patienter med myelom med CNS-engagemang, en historik av annan målinriktad behandling med BCMA, med allogent SCT, eller tidigare genterapibaserad, eller annan genetiskt modifierad T-cellsbehandling, exkluderades från studien. Patienter med en historik av CNS-sjukdomar (t.ex. krampanfall), otillräcklig leverfunktion, njurfunktion, benmärgsfunktion, hjärtfunktion, lungfunktion eller pågående behandling med immunsuppressiva medel exkluderades från studien.

Studien bestod av förbehandling (screening, leukaferes samt [vid behov] överbyggande behandling); behandling (lymfocytreducerande kemoterapi och infusion med Abecma); samt efterbehandling (pågående) i minst 24 månader efter infusion med Abecma, eller tills dokumenterad sjukdomsprogression, beroende på vilket som var längst. Den lymfocytreducerande kemoterapiperioden bestod av en 3-dagars cykel med cyklofosamid (300 mg/m<sup>2</sup>, daglig i.v.-infusion i 3 dagar) och fludarabin (30 mg/m<sup>2</sup>, daglig i.v.-infusion i 3 dagar), som började 5 dagar före måldatumet för infusion med Abecma. Patienterna lades in på sjukhus under 14 dagar efter infusion med Abecma, för att övervaka och hantera potentiell CRS och neurotoxicitet.

Av de 140 patienterna som inkluderades (dvs. genomgick leukaferes) fick 128 patienter infusion med Abecma. Av de 140 patienterna fick endast en inte produkten på grund av tillverkningsfel. Elva andra patienter behandlades inte med Abecma, på grund av läkares beslut (N = 3), att patienten drog sig ur studien (N = 4), på grund av biverkningar (N = 1), progressiv sjukdom (N = 1) eller dödsfall (N = 2) innan de fick Abecma.

Anticancerbehandling för sjukdomskontroll (överbyggande behandling) var tillåtet mellan aferes och lymfocytreducerande behandling, om den sista dosen administrerades minst 14 dagar före initiering av lymfocytreducerande kemoterapi. Av de 128 patienter som behandlades med Abecma fick de flesta patienterna (87,5 %) anticancerbehandling för sjukdomskontroll enligt prövarens bedömning.

Doserna i den kliniska studien var 150, 300 eller 450 x 10<sup>6</sup> CAR-positiva T-celler per infusion. Det tillåtna dosintervallet var 150-540 x 10<sup>6</sup> CAR-positiva T-celler. Tabell 6 nedan visar måldosnivåerna som användes i den kliniska studien baserat på totala antalet CAR-positiva T-celler, och motsvarande intervall av den faktiska administrerade dosen definierad som CAR-positiva viabla T-celler.

**Tabell 6. Total dos av CAR-positiva T-celler och motsvarande dosintervall av CAR-positiva viabla T-celler (x10<sup>6</sup>) – KarMMA-studien**

Måldos baserat på totala antalet CAR-positiva T-celler, inkluderande både viabla och icke-viabla celler (x10 <sup>6</sup> )	CAR-positiva viabla T-celler (x10 <sup>6</sup> ) (min, max)
150	133 - 181
300	254 - 299
450	307 - 485

I tabell 7 sammanfattas baslinjekarakteristika för den inkluderade och behandlade studiepopulationen.

**Tabell 7. Baslinjekarakteristika hos studiepopulationen avseende demografi/sjukdom – KarMMA-studien**

Egenskap	Totalt antal inkluderade (N = 140)	Totalt antal behandlade (N = 128)
<b>Ålder (år)</b>		
Median (min, max)	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)
<b>Kön, man, n (%)</b>	82 (58,6)	76 (59,4)
<b>Etnisk tillhörighet, n (%)</b>		
Asiat	3 (2,1)	3 (2,3)
Svart	8 (5,7)	6 (4,7)
Vit	113 (80,7)	103 (80,5)
<b>ECOG funktionsstatus, n (%)</b>		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 <sup>a</sup>	3 (2,1)	3 (2,3)
<b>Patienter med extramedullärt plasmacytom, n (%)</b>	52 (37,1)	50 (39,1)
<b>Tid sedan initial diagnos (år), median (min, max)</b>	6 (1,0, 17,9)	6 (1,0, 17,9)
<b>Tidigare</b>	131 (93,6)	120 (93,8)



Egenskap	Totalt antal inkluderade (N = 140)	Totalt antal behandlade (N = 128)
<b>stamcellstransplantation, n (%)</b>		
<b>Cytogenetisk hög risk vid baslinjen<sup>b,c</sup></b>	46 (32,9)	45 (35,2)
<b>Reviderat ISS-stadium vid baslinjen (härlett)<sup>d</sup>, n (%)</b>		
Stadium I	14 (10,0)	14 (10,9)
Stadium II	97 (69,3)	90 (70,3)
Stadium III	26 (18,6)	21 (16,4)
Okänd	3 (2,1)	3 (2,3)
<b>Antal tidigare anti-myelombehandlingar<sup>e</sup>, median (min, max)</b>	6 (3, 17)	6 (3, 16)
<b>Trippelrefraktär<sup>f</sup>, n (%)</b>	117 (83,6)	108 (84,4)
<b>Kreatininclearance (ml/min), n (%)</b>		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 till < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 till < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 till < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

max = högsta; min = minsta

<sup>a</sup> Dessa patienter hade ECOG < 2 vid screeningen, men vid baslinjen innan behandling med lymfocytreducerande kemoterapi påbörjades hade det försämrats till ECOG ≥ 2.

<sup>b</sup> Cytogenetisk avvikelse vid baslinjen baserades på cytogenetik från centrallaboratoriet om tillgängligt. Om ett centrallaboratorium inte fanns tillgängligt eller var okänt användes cytogenetik fastställd före screening.

<sup>c</sup> Hög risk definierades som deletion i kromosom 17p (del[17p]), translokation i kromosomerna 4 och 14 (t[4;14]) eller translokation i kromosomerna 14 och 16 (t[14;16]).

<sup>d</sup> Reviderat ISS-stadium bestämdes med användning av ISS-stadium vid baslinjen, cytogenetisk avvikelse och laktatdehydrogenas i serum.

<sup>e</sup> Induktion med eller utan hematopoetisk stamcellstransplantation och med eller utan underhållsbehandling ansågs vara en enkeldos behandling.

<sup>f</sup> Trippelrefraktär definieras som refraktär mot ett immunmodulerande läkemedel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp.

Mediantiden från leukaferes till produkttillgänglighet var 32 dagar (intervall: 24-55 dagar) och mediantiden från leukaferes till infusion var 40 dagar (intervall: 33-79 dagar). Den faktiska mediandosen när man tar hänsyn till alla doser som användes i den kliniska studien var  $315,3 \times 10^6$  CAR-positiva T-celler (intervall 150,5-518,4).

En oberoende granskningskommitté fastställde effekten utifrån total responsfrekvens (ORR), komplett responsfrekvens (CR) och varaktighet av respons (DOR). Andra effektmått var minimal resterande sjukdom (MRD) med användning av nästa generations sekvensering (NGS).

Effektresultat mellan doser som användes i den kliniska studien ( $150-450 \times 10^6$  CAR-positiva T-celler) visas i tabell 8. Medianuppföljning var 19,9 månader för alla Abecma-behandlade patienter.

**Tabell 8. Sammanfattning av effekt, baserat på KarMMA-studien**

	Inkluderade <sup>a</sup> (N = 140)	Behandlad population Måldos av Abecma (CAR-positiva T-celler)			
		150 x 10 <sup>6b</sup> (N = 4)	300 x 10 <sup>6</sup> (N = 70)	450 x 10 <sup>6</sup> (N = 54)	Totalt 150–450 x 10 <sup>6</sup> (N = 128)
<b>Total responsfrekvens (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)</b>	<b>94 (67,1)</b>	<b>2 (50,0)</b>	<b>48 (68,6)</b>	<b>44 (81,5)</b>	<b>94 (73,4)</b>
95 % KI <sup>c</sup>	59,4, 74,9	6,8, 93,2	56,4, 79,1	68,6, 90,7	65,8, 81,1
<b>CR eller bättre, n (%)</b>	<b>42 (30,0)</b>	<b>1 (25,0)</b>	<b>20 (28,6)</b>	<b>21 (38,9)</b>	<b>42 (32,8)</b>
95 % KI <sup>c</sup>	22,4, 37,6	0,6, 80,6	18,4, 40,6	25,9, 53,1	24,7, 40,9
<b>VGPR eller bättre, n (%)</b>	<b>68 (48,6)</b>	<b>2 (50,0)</b>	<b>31 (44,3)</b>	<b>35 (64,8)</b>	<b>68 (53,1)</b>
95 % KI <sup>c</sup>	40,3, 56,9	6,8, 93,2	32,4, 56,7	50,6, 77,3	44,5, 61,8
<b>MRD-negativ status<sup>d</sup> och ≥ CR</b>					
<b>Baserat på behandlade patienter</b>	–	<b>4</b>	<b>70</b>	<b>54</b>	<b>128</b>
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
<b>Tid till respons, n</b>	<b>94</b>	<b>2</b>	<b>48</b>	<b>44</b>	<b>94</b>
Median (månader)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Min, max	0,5, 8,8	1,0, 1,0	0,5, 8,8	0,9, 2,0	0,5, 8,8
<b>Responsduration (PR eller bättre)<sup>e</sup>, n</b>	<b>94</b>	<b>2</b>	<b>48</b>	<b>44</b>	<b>94</b>
Median (månader)	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 = chimär antigenreceptor; KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; MRD = minimal restsjukdom; NE = kan ej uppskattas; PR = partiell respons; sCR = stringent komplett respons; VGPR = mycket bra partiell respons.

<sup>a</sup> Alla patienter som genomgick leukaferes.

<sup>b</sup> Dosen 150 x 10<sup>6</sup> CAR-positiva T-celler ingår inte i det godkända dosintervallet.

<sup>c</sup> För "Total (Behandlad population" och "Inkluderad population"): Wald KI; för enskilda måldosnivåer: Clopper-Pearson exakt KI.

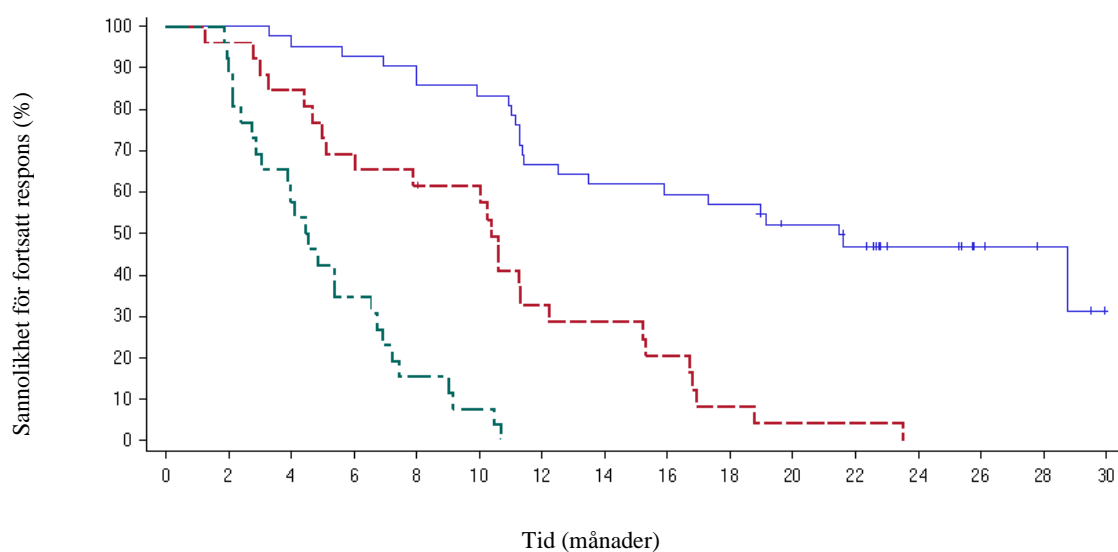
<sup>d</sup> Baserat på ett tröskelvärde på 10<sup>-5</sup>, vid användning av en nästa generations sekvenseringsanalys. För 95 % KI vid procentandelen med MRD-negativitet används Clopper-Pearson exakt test vid beräkning av KI för såväl individuella dosnivåer som den totala behandlade populationen.

<sup>e</sup> Median och 95 % KI baseras på Kaplan-Meiers metod.

Obs! Måldosen är 450 x 10<sup>6</sup> CAR-positiva T-celler inom ett intervall på 150-540 x 10<sup>6</sup> CAR-positiva T-celler. Dosen 150 x 10<sup>6</sup> CAR-positiva T-celler ingår inte i det godkända dosintervallet.

Kaplan-Meier-kurva för varaktighet av respons enligt bästa totala responsfrekvens, visas i figur 3.

**Figur 3. Kaplan-Meier-kurva för varaktighet av respons, baserat på oberoende granskning av responskommitté enligt kriterierna i IMWG – enligt bästa totala responsfrekvens (Abecma-behandlad population – KarMMA-studien)**



CR eller bättre	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	
PR	26	23	15	9	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

— CR eller bättre: Patienter: 42; Händelser: 23; Median: 21,45 (95 % KI: 12,52, NE)  
- - - VGPR: Patienter: 26; Händelser: 25; Median: 10,38 (95 % KI: 5,09, 12,22)  
- - - PR: Patienter: 26; Händelser: 26; Median: 4,50 (95 % KI: 2,86, 6,54)

KI = konfidensintervall; IMWG = International Myeloma Working Group; NE = kan ej uppskattas. I figur 3 ingår två patienter med dosen  $150 \times 10^6$  CAR-positiva T-celler, vilket inte är inom det godkända dosintervallet.

### Särskilda populationer

#### Äldre

I de kliniska studierna med Abecma var 163 patienter (39,9 %) 65 år eller äldre och 17 (4,2 %) var 75 år eller äldre. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i säkerhet eller effekt av Abecma observerades mellan dessa patienter och patienter som var yngre än 65 år.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Abecma för alla grupper av den pediatrika populationen vid behandlingen av mogna B-cellsneoplasmer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter infusion med Abecma förökar sig de CAR-positiva T-cellerna och genomgår en snabb multi-logaritmisk expansion följt av en biexponentiell nedgång. Mediantiden för maximal expansion i perifert blod ( $T_{max}$ ) inträffade 11 dygn efter infusionen.

Abecma kan kvarstå i perifert blod i upp till 1 år efter infusionen.

Abecmas transgennivåer var positivt förknippade med den objektiva turmörresponsen (partiell respons eller bättre). Hos patienter som fick Abecma i KarMMA-3-studien var medianvärdena av  $C_{max}$  hos patienter som svarade på behandlingen (N = 180) ca 5,4 gånger högre jämfört med motsvarande nivåer hos patienter som inte svarade på behandlingen (N = 40). Median-AUC<sub>0-28 dagar</sub> hos patienter som svarade på behandlingen (N = 180) var ca 5,5 gånger högre än hos patienter som inte svarade på behandlingen (N = 38). Hos patienter som fick Abecma i KarMMA-studien var medianvärdena för

$C_{\max}$  hos patienter som svarade på behandlingen (N = 93) ca 4,5-faldigt högre jämfört med motsvarande nivåer hos patienter som inte svarade på behandlingen (N = 34). Median-AUC<sub>0-28 dagar</sub> hos patienter som svarade på behandlingen (N = 93) var ca 5,5 gånger högre än hos patienter som inte svarade på behandlingen (N = 32).

### Särskilda populationer

#### *Nedsatt njur- och leverfunktion*

Studier av nedsatt lever- och njurfunktion med Abecma har inte utförts.

#### *Effekter av ålder, vikt, kön eller etnisk tillhörighet*

Ålder (intervall: 30-81 år) hade ingen påverkan på Abecmas expansionsparametrar. Farmakokinetiken för Abecma hos patienter yngre än 18 år har inte utvärderats.

Patienter med lägre kroppsvikt hade högre cellulär expansion. På grund av stor skillnad i farmakokinetisk cellulär expansion, anses den övergripande effekten av vikt på Abecmas expansionsparametrar inte vara kliniskt relevant.

Kön hade ingen påverkan på Abecmas expansionsparametrar.

Ras och etnisk tillhörighet hade ingen signifikant påverkan på Abecmas expansionsparametrar.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Eftersom Abecma består av modifierade, humana T-celler finns inga representativa *in vitro*-metoder, *ex vivo*-modeller eller *in vivo*-modeller som på ett korrekt sätt kan belysa de toxikologiska egenskaperna för denna humana produkt. Därför har traditionella toxikologiska studier under läkemedelsutveckling inte utförts. Studier av gentoxicitet och karcinogenicitet har inte utförts.

*In vitro*-expansionsstudier från friska givare och patienter uppvisade inga tecken på transformering och/eller immortalisering, och inte på någon selektiv integrering i närheten av kristiska gener i Abecma-T-celler.

Med tanke på produktens beskaffenhet, har icke-kliniska studier av fertilitet, reproduktion och utveckling inte utförts.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

CryoStor CS10 (innehåller dimetylsulfoxid)  
Natriumklorid  
Natriumglukonat  
Natriumacetattrihydrat  
Kaliumklorid  
Magnesiumklorid  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

1 år.

Varje påse måste administreras inom 1 timme från start av upptiningen. Efter upptining ska produkt som ska användas till infusionen förvaras vid rumstemperatur (20-25 °C).

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Abecma måste förvaras i gasfasen av flytande kväve ( $\leq -130$  °C och måste förbli fruset tills patienten är redo för behandling för att tillse att det finns viabla celler som kan administreras till patienten. Upptinat läkemedel får inte frysas ned på nytt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining finns i avsnitt 6.3.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Kryokonserveringspåsar av etylenvinylacetat med förseglad tillförselslang, innehållande 10-30 ml (50 ml påsar), 30-70 ml (250 ml påsar) eller 55-100 ml (500 ml påsar) celldispersion.

Varje kryokonserveringspåse är individuellt förpackad i en metallkassett.

En enskild behandlingsdos består av en eller flera infusionspåsar av samma storlek och fyllningsvolym.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

##### Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Abecma måste transporteras inom kliniken i förslutna, okrossbara, läckagesäkra behållare.

Detta läkemedel innehåller humanceller från blod. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Abecma måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.

##### Förberedelse före administrering

Före Abecma-infusion, måste man bekräfta att patientens identitet överensstämmer med patientidentifieringsnumren på Abecma-kassetten/kassetterna, infusionspåsen/påsarna och frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC). Infusionspåsen får inte tas bort från kassetten om informationen på den patientspecifika etiketten inte överensstämmer med den avsedda patienten. Företaget måste kontaktas omedelbart om det finns några avvikelser mellan etiketterna och patientidentifieringsnumren.

Om fler än en infusionspåse har tagits emot för behandling ska varje infusionspåse tinas för sig. Tidpunkten för upptining av Abecma och infusion bör samordnas. Infusionens starttid ska bekräftas i förväg och justeras för upptining, så att Abecma är tillgängligt för infusion när patienten är redo.

##### Upptining

- Ta ut infusionspåsen med Abecma ur kassetten och inspektera infusionspåsen före upptining med avseende på behållarens integritet, såsom skador eller sprickor. Om infusionspåsen verkar vara skadad eller läcker ska lösningen inte infunderas och måste kasseras enligt lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.
- Placera infusionspåsen inuti en annan steril påse enligt lokala riktlinjer.
- Tina Abecma vid ca 37 °C genom att använda en godkänd upptiningsenhet eller vattenbad tills det inte finns någon synlig is i infusionspåsen. Blanda försiktigt innehållet i påsen för att lösa upp klumpar av cellulärt material. Om synliga cellklumpar finns kvar ska du fortsätta att försiktigt blanda innehållet i påsen. Små klumpar av cellulärt material bör lösas upp med försiktig manuell blandning. Tvätta inte, centrifugera inte och/eller resuspendera inte Abecma i nya medier före infusionen.

### Administrering

- Fyll slangen på infusionssetet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, före infusion.
- Infundera Abecma inom 1 timme från start av upptiningen, så snabbt som gravitationen tillåter.
- När hela innehållet i infusionspåsen har infunderats ska slangen sköljas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska vid samma infusionshastighet, för att säkerställa att all produkt administrerats.
- Följ samma procedur för alla efterföljande infusionspåsar för den identifierade patienten.

### Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för hantering av material av humant ursprung följas. Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med Abecma måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel.

### Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Oanvänt läkemedel och allt material som har varit i kontakt med Abecma (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/21/1539/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 18 Augusti 2021

Datum för den senaste förnyelsen: 08 juni 2023

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten;
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.



- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

### **Viktiga delar:**

#### Tillgänglighet av tocilizumab och klinikkvalificering via det kontrollerade distributionsprogrammet

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att sjukhus och tillhörande kliniker som dispenserar Abecma är kvalificerade i enlighet med överenskommet, kontrollerat distributionsprogram, genom att:

- Säkerställa direktåtkomst på kliniken till en dos av tocilizumab per patient före infusion med Abecma. Behandlingskliniken måste ha tillgång till ytterligare en dos av tocilizumab inom 8 timmar efter varje tidigare dos. I de undantagsfall där tocilizumab inte är tillgängligt på grund av en bristsituation och därmed är upptagen på Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restnoterade läkemedel, måste kliniken säkerställa att lämpliga alternativ för att behandla CRS istället för tocilizumab finnas tillgängliga.
- Sjukvårdspersonal, som är involverad i behandlingen av patienter, har slutfört utbildningsprogrammet.

#### Utbildningsprogram

Före lanseringen av Abecma i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om innehållet och formatet av utbildningsmaterialen med behörig nationell myndighet.

#### *Utbildningsprogram för sjukvårdspersonal*

All sjukvårdspersonal som förväntas förskriva, dispensera och administrera Abecma, ska erhålla ”Utbildningsmaterial för vårdpersonal” med information om:

- identifiering av CRS och allvarliga, neurologiska biverkningar inklusive ICANS
- hantering av CRS och allvarliga, neurologiska biverkningar inklusive ICANS
- adekvat övervakning av CRS och allvarliga, neurologiska reaktioner inklusive ICANS
- att tillhandahålla relevant information till patienterna
- Att kliniken måste säkerställa direktåtkomst till en dos av tocilizumab per patient före infusion med Abecma. Och att kliniken måste säkerställa tillgång till ytterligare en dos av tocilizumab inom 8 timmar efter varje tidigare dos. I de undantagsfall där tocilizumab inte är tillgängligt på grund av en bristsituation och därmed upptagen på Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restnoterade läkemedel, måste kliniken säkerställa att lämpliga alternativ för att behandla CRS finnas tillgängliga.
- kontaktinformation för testning av tumörprover efter utveckling av en sekundär malignitet av T-cellsursprung
- produktens säkerhet samt vikten av att bidra till uppföljningsstudien av dess långtidseffekter
- att biverkningar ska rapporteras
- att detaljerade instruktioner för tining tillhandahålls.

#### *Utbildningsprogram för patienter*

Alla patienter som behandlas med Abecma ska förses med ett patientkort innehållande följande huvudbudskap:

- riskerna med CRS och allvarliga, neurologiska biverkningar som förknippas med Abecma
- behovet av att omedelbart rapportera symtom på misstänkt CRS och neurologiska toxiciteter till deras behandlande läkare
- behovet av att fortsätta att vara i närheten av den klinik där de fick Abecma, under minst fyra veckor efter infusion med Abecma
- behovet av att alltid ha med sig patientkortet
- en påminnelse till patienter om att visa patientkortet för alla vårdgivare, även i nödsituationer, eftersom kortet innehåller ett meddelande till vårdgivarna om att patienten använder Abecma
- fält för kontaktuppgifter till förskrivaren och batchnummer.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
För att ytterligare karakterisera den långsiktiga effekten och säkerheten av Abecma hos vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, som fått minst två tidigare behandlingar, inklusive ett immunmodulerande läkemedel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten av en prospektiv studie baserad på data från ett register enligt ett överenskommet protokoll.	Delrapporter ska skickas in i enlighet med Riskhanteringsplanen.  Slutlig rapport: Kvartal 1 2043

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERBEHÅLLARE (KASSETT)

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Abecma 260 - 500 x 10<sup>6</sup> celler infusionsvätska, dispersion  
idekabtagen-vikleucel (CAR+ viabla T-celler)

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Autologa humana T-celler, genetisk modifierade *ex vivo* med en lentiviral vektor, kodar för en chimär antigenreceptor (CAR) som känner igen BCMA.

Innehåller 260 - 500 x 10<sup>6</sup> CAR+ viabla T-celler.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: CryoStor CS10 (innehåller dimetylsulfoxid), natriumklorid, natriumglukonat, natriumacetattrihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion

10–30 ml per påse

30–70 ml per påse

55–100 ml per påse

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Får ej bestrålas.

Intravenös användning.

Blanda försiktigt innehållet i påsen under upptiningen.

Använd INTE ett leukocytreducerande filter.

Säkerställ att avsedd mottagare och produkt är korrekta.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i djupfrost tillstånd i gasfasen av flytande kväve ( $\leq -130$  °C).  
Tina ej produkten förrän den ska användas.  
Får ej frysas ned igen.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Detta läkemedel innehåller humanceller från blod.  
Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/21/1539/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER****SEC:**

Förnamn:

Efternamn:

Födelsedatum:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

Infusionspåsens ID:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Ej relevant.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

Ej relevant.

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

### INFUSIONSPÅSE

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Abecma 260 - 500 x 10<sup>6</sup> celler infusionsvätska, dispersion  
idekabtagen-vikleucel (CAR+ viabla T-celler)

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Autologa humana T-celler, genetiskt modifierade *ex vivo* med en lentiviral vektor, kodar för en chimär antigenreceptor (CAR) som känner igen BCMA.  
Innehåller 260 - 500 x 10<sup>6</sup> CAR+ viabla T-celler.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: CryoStor CS10 (innehåller dimetylsulfoxid), natriumklorid, natriumglukonat, natriumacetattrihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion  
10–30 ml per påse  
30–70 ml per påse  
55–100 ml per påse

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Får ej bestrålas.  
Intravenös användning.  
Blanda försiktigt innehållet i påsen under upptiningen.  
Använd INTE ett leukocytreducerande filter.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.



**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i djupfrost tillstånd i gasfasen av flytande kväve ( $\leq -130$  °C).  
Tina ej produkten förrän den ska användas.  
Får ej frysas ned igen.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Detta läkemedel innehåller humanceller från blod. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/21/1539/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS - OCH PRODUKTKODER****SEC:**

Förnamn:

Efternamn:

Födelsedatum:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

Infusionspåsens ID:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Ej relevant.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

Ej relevant.

**UPPGIFTER SOM SKA STÅ PÅ FRISLÄPPNINGSCERTIFIKATET FÖR INFUSION (RFIC) SOM MEDFÖLJER VARJE LEVERANS FÖR EN PATIENT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Abecma 260 - 500 x 10<sup>6</sup> celler infusionsvätska, dispersion  
idekabtagen-vikleucel (CAR+ viabla T-celler)

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Autologa humana T-celler, genetisk modifierade *ex vivo* med en lentiviral vektor, kodar för en chimär antigenreceptor (CAR) som känner igen BCMA.

**3. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET OCH DOS AV LÄKEMEDLET**

ID för infusionspåsar till administration	Faktisk volym (ml)*	Antal CAR+ viabla T-celler per infusionspåse
Infusionspåsens ID:		
Infusionspåsens ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Infusionspåsens ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Infusionspåsens ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Infusionspåsens ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Infusionspåsens ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Infusionspåsens ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Infusionspåsens ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Totalt antal infusionspåsar för administration	Total dosvolym	Dos (totalt antal CAR+ viabla T-celler)

\*Faktisk volym är volymen av läkemedelsprodukt i varje infusionspåse och överensstämmer eventuellt inte med målvolymer som anges på infusionspåsens etikett.

**4. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

**5. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

SPARA DETTA DOKUMENT OCH SE TILL ATT HA DET TILLGÄNGLIGT UNDER FÖRBEREDELSEN FÖR ADMINISTRERING AV ABECMA.

Endast för autolog användning.

**6. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Ej relevant.

**7. UTGÅNGSDATUM OCH ANNAN INFORMATION OM TILLVERKNINGSSATSERNA**

Produkt- och dosinformation

Tillverkare:	
Tillverkningsdatum:	
Utgångdatum:	
Andel viabla celler i procent:	

**8. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Detta läkemedel innehållerhumanceller från blod.  
Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

**9. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS - OCH PRODUKTKODER**

Patientinformation

Förnamn:		Efternamn:	
Födelsedatum:		Lot:	
JOIN:		Land:	
Aph ID/DIN:			
SEC:			

**10. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**11. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/21/1539/001

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Abecma 260 - 500 x 10<sup>6</sup> celler infusionsvätska, dispersion** idekabtagen-vikleucel (CAR+ viabla T-celler)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Din läkare kommer att ge dig ett patientinformationskort. Läs det noggrant och följ instruktionerna i det.
- Visa alltid patientinformationskortet för läkaren eller sköterskan när du ser dem eller om du söker dig till sjukhus.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande**

1. Vad Abecma är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Abecma
3. Hur Abecma ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Abecma ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Abecma är och vad det används för**

##### **Vad Abecma är**

Abecma är en typ av läkemedel som kallas "genetiskt modifierad cellbehandling". Den aktiva substansen i läkemedlet är idekabtagen-vikleucel, som är tillverkad av dina egna vita blodkroppar, så kallade T-celler.

##### **Vad Abecma används för**

Abecma används för att behandla vuxna med multipelt myelom, som är en form av benmärgscancer. Det ges när tidigare behandlingar för din cancer inte har fungerat eller canceren har kommit tillbaka.

##### **Hur Abecma fungerar**

Vita blodkroppar isoleras från ditt blod och modifieras genetiskt så att de kan rikta sig mot cancercellerna i din kropp.

När Abecma förs in i ditt blod kommer de modifierade blodcellerna att döda cancercellerna.

#### **2. Vad du behöver veta innan du ges Abecma**

##### **Du ska inte ges Abecma**

- om du är allergisk mot något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du kan vara allergisk ska du rådfråga din läkare.
- om du är allergisk mot något innehållsämne i de läkemedel som du kommer att få för lymfocytreducerande kemoterapi (minskning av antalet vita blodkroppar), som används för att förbereda din kropp för behandling med Abecma.

## Varningar och försiktighet

### Tala med läkare innan du ges Abecma om:

- du har några lung- eller hjärtproblem.
- du har lågt blodtryck.
- du har genomgått en stamcellstransplantation under de senaste 4 månaderna.
- du har tecken eller symtom på transplanterat-mot-värd-sjukdom. Detta inträffar när transplanterade celler attackerar din kropp, och orsakar symtom såsom hudutslag, illamående, kräkningar, diarré och blod i avföringen.
- du har en infektion. Infektionen kommer att behandlas innan du ges Abecma.
- du märker att symtomen på din cancer blir värre. Vid myelom kan detta inkludera feber, svaghetskänsla, skelettsmärta, oförklarlig viktnedgång.
- du har haft cytomegalovirusinfektion (CMV), hepatit B eller C eller humant immunbristvirus- (hiv) infektion.
- du har fått en vaccination under de föregående 6 veckorna eller planerar att få en vaccination under de kommande månaderna.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker) ska du tala med din läkare innan du tar Abecma.

## Prover och kontroller

### Innan du får Abecma kommer din läkare att:

- Kontrollera dina lungor, hjärta och blodtryck.
- Leta efter tecken på infektion; alla infektioner kommer att behandlas innan du får Abecma.
- Kontrollera om din cancer blivit värre.
- Kontrollera om du har CMV-infektion, hepatit B, hepatit C eller hiv-infektion.

## När du har fått Abecma

- Det finns allvarliga biverkningar, som du omedelbart måste tala om för din läkare eller sjuksköterska, och som kan kräva att du omedelbart får läkarvård. Se ”Allvarliga biverkningar” i avsnitt 4.
- Din läkare kommer regelbundet att kontrollera dina blodvärden, eftersom antalet blodkroppar kan minska.
- Håll dig nära behandlingskliniken, där du fick Abecma, i minst 4 veckor. Se avsnitt 3 och 4.
- Donera inte blod, organ, vävnad eller celler för transplantation.

## Barn och ungdomar

Abecma ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

## Andra läkemedel och Abecma

Tala om för din läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive receptfria läkemedel.

## Läkemedel som påverkar immunsystemet

Innan du ges Abecma ska du tala om för din läkare eller sjuksköterska om du tar några läkemedel som försvagar immunsystemet, såsom kortikosteroider.

Anledningen till detta är att dessa läkemedel kan påverka effekten av Abecma.

Se avsnitt 3 för information om de läkemedel du kommer att få innan du får Abecma.

## Vaccinationer

Du får inte motta vissa vacciner som kallas levande vacciner:

- 6 veckor innan du får en kort behandling med kemoterapi (som kallas lymfocytreducerande kemoterapi) för att förbereda din kropp för Abecma.
- under Abecma-behandling.
- efter behandling medan immunsystemet återhämtar sig.

Tala med din läkare om du behöver eventuella vaccinationer.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjuksköterskainnan du använder detta läkemedel. Detta på grund av att effekterna av Abecma hos gravida eller ammande kvinnor inte är kända, och det skulle kunna skada ditt foster eller ammande barn.

- Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid efter behandling med Abecma ska du omedelbart kontakta din läkare.
- Innan behandlingen påbörjas görs ett graviditetstest. Abecma bör endast ges om resultaten visar att du inte är gravid.

Diskutera graviditet med din läkare om du har fått Abecma.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du ska inte köra bil, använda maskiner eller delta i aktiviteter där du måste vara uppmärksam, under minst 8 veckor efter behandlingen eller tills din läkare säger att du har återhämtat dig helt. Abecma kan göra att du känner dig sömning, kan orsaka förvirring eller kramper.

### **Abecma innehåller natrium, kalium och dimetylsulfoxid (DMSO)**

Detta läkemedel innehåller 752 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per dos. Detta motsvarar 37,6 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Detta läkemedel innehåller upp till 274 mg kalium per dos. Detta bör beaktas av patienter med reducerad njurfunktion, eller patienter som ordinerats en kaliumfattig kost.

Om du inte tidigare har exponerats för DMSO bör du observeras noggrant under de första minuterna av infusionen.

## **3. Hur Abecma ges**

### **Lämna blod för tillverkning av Abecma från dina vita blodkroppar**

- Din läkare kommer att samla in en del av ditt blod med hjälp av ett rör (kateter) i en ven. Vissa av de vita blodkropparna kommer att separeras från ditt blod och resten av ditt blod återförs till din kropp. Detta kallas ”leukaferes” och kan ta 3-6 timmar. Denna process kan behöva upprepas.
- Dina vita blodkroppar fryses sedan ned och skickas för att tillverka Abecma.

### **Andra läkemedel du kommer att få före Abecma**

- Några dagar innan du får Abecma kommer du att få en kort behandling med kemoterapi. Detta är för att rensa bort dina befintliga vita blodkroppar.
- Strax innan du får Abecma kommer du att få paracetamol och ett antihistaminläkemedel. Detta för att minska risken för infusionsreaktioner och feber.

### **Hur Abecma ges**

- Din läkare kommer att kontrollera att Abecma tillverkats från ditt eget blod genom att kontrollera att patientuppgifterna på läkemedelsetiketterna överensstämmer med dina uppgifter.
- Abecma ges som ett infusionsdropp genom ett rör i en ven.

### **Efter att Abecma har getts**

- Håll dig nära behandlingskliniken, där du fick Abecma – i minst 4 veckor.
- Du kan komma att övervakas dagligen på behandlingskliniken i minst 10 dagar för att kontrollera om din behandling fungerar – och hjälpa dig om du får några biverkningar. Se avsnitt 2 och 4.
- Donera inte blod, organ, vävnad eller celler för transplantation.



## **Om du missar ett avtalat besök**

Ring din läkare eller behandlingskliniken så snart som möjligt för att få en ny tid.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Allvarliga biverkningar**

Tala omedelbart om för din läkare om du får någon av följande biverkningar efter att du fått Abecma. De uppträder vanligtvis under de första åtta veckorna efter infusionen, men kan också komma senare:

#### **Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)**

- feber, frossa, andningssvårigheter, yrsel, illamående, huvudvärk, snabb hjärtrytm, lågt blodtryck eller trötthet (kan vara symtom på cytokinfrisättningssyndrom (CRS), ett allvarligt och eventuellt livshotande tillstånd)
- eventuella tecken på en infektion, som kan inkludera feber, frossa, hosta, andfåddhet, snabb andning och snabb puls
- känsla av att vara mycket trött eller svag eller andfåddhet, som kan vara tecken på låga nivåer av röda blodkroppar (anemi)
- blöder eller får blåmärken lättare utan orsak, inklusive näsblod eller blödning från munnen eller tarmarna, vilket kan vara ett tecken på låga nivåer av trombocyter i blodet.

#### **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)**

- skakningar, svaghet med rörelseförlust på kroppens ena sida, darrningar, långsamma rörelser eller stelhet – kan vara symtom på parkinsonism.

#### **Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)**

- förvirring, minnessvårigheter, svårt att tala eller långsammare tal, svårt att förstå tal, sämre balans eller koordination, desorientering, nedsatt vakenhet (sänkt medvetande) eller överdriven dåsighet, förlorat medvetande, sinnesförvirring, krampanfall – kan vara symtom på ett tillstånd som kallas immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS).

Tala omedelbart om för din läkare om du får någon av ovanstående biverkningar eftersom du kan behöva akut behandling.

### **Andra möjliga biverkningar**

#### **Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)**

- brist på energi
- högt blodtryck
- minskad aptit
- förstoppning
- svullnad i fotleder, armar, ben och ansikte
- ledsmärta
- sömnsvårigheter
- lågt antal vita blodkroppar (neutrofiler, leukocyter och lymfocyter), vilket kan öka riskerna för infektion
- infektioner, inklusive lunginflammation eller infektioner i luftvägarna, munnen, huden, urinvägarna eller blodet, som kan orsakas av bakterier, virus eller svampar
- laboratorietestresultat som visar på låga nivåer av antikroppar, så kallade immunglobuliner (hypogammaglobulinemi) som är viktiga för att bekämpa infektioner

- laboratorietestresultat som visar på minskade nivåer av kalcium, natrium, magnesium, kalium, fosfat eller albumin, vilket kan orsaka trötthet, muskelsvaghet eller kramper eller oregelbundna hjärtslag
- laboratorietestresultat som visar på ökade nivåer av leverenzymmer (onormala leverfunktionstester) eller högre nivåer av ett protein i blodet, som kan indikera inflammation (C-reaktivt protein).

#### **Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)**

- allvarlig inflammation på grund av aktivering av ditt immunsystem, vilket kan leda till allvarliga kroppsskador
- muskelsmärta
- onormala kroppsrörelser eller bristande koordinationsförmåga
- ojämna eller oregelbundna hjärtslag
- vätska i lungorna
- låg syrehalt i blodet, vilket kan orsaka andfåddhet, förvirring eller dåsighet.

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt **via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Abecma ska förvaras**

### **Följande uppgifter är endast avsedda för läkare.**

Används före utgångsdatum som anges på kassetten och infusionspåsens etikett efter EXP.

Förvaras och transporteras i fryst tillstånd i gasfasen av flytande kväve ( $\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Tina ej produkten förrän den är redo för användning. Upptinat läkemedel får inte frysas ned på nytt.

Använd inte detta läkemedel om infusionspåsen är skadad eller läcker.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är idekabtagen-vikleucel. Varje infusionspåse med Abecma innehåller en dispersion av idekabtagen-vikleucel-celler i en tillverkningsattsberoende koncentration. Dessa autologa T-celler är genetiskt modifierade för att uttrycka en anti-BCMA chimär antigenreceptor (CAR-positiva viabla T-celler). En eller flera infusionspåsar kan behövas för dosen  $260 - 500 \times 10^6$  CAR-positiva viabla T-celler.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är CryoStor CS10, natriumklorid, natriumglukonat, natriumacetattrihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, vatten för injektionsvätskor. Se avsnitt 2, "Abecma innehåller natrium, kalium och dimetylsulfoxid (DMSO)".

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade humanceller från blod.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Abecma är en färglös celldispersion för infusion, som levereras i en eller flera infusionspåsar, som är individuellt förpackade i en metallkassett. Varje påse innehåller 10-100 ml celldispersion.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867  
Irland

### **Tillverkare**

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

### **Denna bipacksedel ändrades senast**

### **Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

---

### **Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

Det är viktigt att du läser hela innehållet i denna procedur före administrering av Abecma.

#### Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

- Abecma måste transporteras inom kliniken i förslutna, okrossbara, läckagesäkra behållare.
- Detta läkemedel innehåller humanceller från blod. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Abecma måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.

#### Förberedelse före administrering

- Före Abecma-infusion, måste man bekräfta att patientens identitet överensstämmer med patientidentifieringsnumren på Abecma-kassetten/kassetterna, infusionspåsen/påsarna och frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC).
- Infusionspåsen får inte tas ut ur kassetten om informationen på den patientspecifika etiketten inte överensstämmer med den avsedda patienten. Företaget måste kontaktas omedelbart om det finns några avvikelser mellan etiketterna och patientidentifieringsnumren.
- Om fler än en infusionspåse har tagits emot för behandling ska varje infusionspåse tinas för sig. Tidpunkten för upptining av Abecma och infusion bör samordnas. Infusionens starttid ska bekräftas i förväg och justeras för upptining, så att Abecma är tillgängligt för infusion när patienten är redo.

#### Upptining

- Ta ut infusionspåsen med Abecma ur kassetten och inspektera infusionspåsen före upptining med avseende på behållarens integritet, såsom skador eller sprickor. Om infusionspåsen verkar vara skadad eller läcker ska lösningen inte infunderas och måste kasseras enligt lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.
- Placera infusionspåsen inuti en annan steril påse enligt lokala riktlinjer.
- Tina Abecma vid ca 37 °C genom att använda en godkänd upptiningsenhet eller vattenbad tills det inte finns någon synlig is i infusionspåsen. Blanda försiktigt innehållet i påsen för att lösa upp klumpar av cellulärt material. Om synliga cellklumpar finns kvar ska du fortsätta att försiktigt blanda innehållet i påsen. Små klumpar av cellulärt material bör lösas upp med försiktig manuell blandning. Tvätta inte, centrifugera inte och/eller resuspendera inte Abecma i nya medier före infusionen.

#### Administrering

- Använd INTE ett leukocytreducerande filter.

- Intravenös infusion av Abecma ska endast administreras av sjukvårdspersonal med erfarenhet av immunsupprimerade patienter och som är beredda att hantera anafylaxi.
- Se till att tocilizumab och akututrustning finns tillgängligt innan infusionen och under återhämtningsperioden. I de undantagsfall där tocilizumab inte är tillgängligt på grund av en bristsituation och därmed upptagen på Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restnoterade läkemedel, måste kliniken se till att lämpliga alternativa åtgärder istället för tocilizumab finns tillgängliga för att behandla CRS.
- Centralvenösa katetrar kan användas för infusion av Abecma och uppmuntras hos patienter med dålig, perifer åtkomst.
- Före administrering måste det säkerställas att patientens identitet överensstämmer med de unika patientuppgifterna på infusionspåsen med Abecma och medföljande dokumentation. Även för det totala antalet infusionspåsar som ska administreras måste patientspecifik information på frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC) säkerställas (se avsnitt 4.4).
- Fyll slangen på infusionssetet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, före infusion.
- Infundera Abecma inom 1 timme från start av upptiningen, så snabbt som gravitationen tillåter.
- När hela innehållet i infusionspåsen har infunderats ska slangen sköljas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska vid samma infusionshastighet, för att säkerställa att all produkt administrerats.
- Följ samma procedur för alla efterföljande infusionspåsar för den identifierade patienten.

#### Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

- Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för hantering av material av humant ursprung följas. Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med Abecma måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel.

#### Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

- Oanvänt läkemedel och allt material som har varit i kontakt med Abecma (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humabiologiskt avfall.

#### **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDET (GODKÄNNANDENA) FÖR FÖRSÄLJNING**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för idekabtagen-vikleucel är PRAC:s slutsatser följande:

Utifrån tillgängliga data om ICANS från spontanrapporter och med hänsyn till en sannolik verkningsmekanism anser PRAC att ett orsakssamband mellan idekabtagen-vikleucel (ide-cel) och ICANS åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC:s slutsats är att produktinformationen för produkter som innehåller idekabtagen-vikleucel (ide-cel) ska ändras i enlighet med detta. Dessutom måste patienter även få information om frekvensen för allvarliga biverkningar. Avsnitt 4 i bipacksedeln har uppdaterats i enlighet med detta. Slutligen har Bilaga II, som beskriver de viktiga delarna av utbildningsmaterialet, uppdaterats i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

### **Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för idekabtagen-vikleucel anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller idekabtagen-vikleucel är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.