

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Abecma 260 - 500 x 10⁶ cellules dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Abecma (idecabtagene vicleucel) est une immunothérapie constituée de lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiées, transduites par un vecteur lentiviral (VLV) codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR), qui reconnaît l'antigène de maturation des lymphocytes B.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque poche de perfusion d'Abecma spécifique au patient contient une dispersion de cellules idecabtagene vicleucel à une concentration dépendante du lot de lymphocytes T autologues génétiquement modifiées de façon à exprimer un récepteur antigénique chimérique anti-BCMA (lymphocytes T viables CAR-positifs). Le produit fini est conditionné en une ou plusieurs poche(s) de perfusion contenant une dispersion cellulaire de 260 à 500 x 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs.

Chaque poche de perfusion contient 10 à 30 ml, 30 à 70 ml ou 55 à 100 ml de dispersion pour perfusion.

La composition cellulaire et le nombre de cellules final varient d'un lot à l'autre pour un patient individuel. En plus des lymphocytes T, des cellules natural killer (NK) peuvent être présentes. Les informations quantitatives concernant le nombre de lymphocytes T viables CAR-positifs/poche sont présentées dans le certificat de libération pour perfusion (certificat RfiC) situé à l'intérieur du récipient d'azote liquide utilisé pour le transport.

Excipient(s) à effet notoire

Ce médicament contient 5 % de diméthylsulfoxyde (DMSO), jusqu'à 752 mg de sodium et jusqu'à 274 mg de potassium par dose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour perfusion.

Dispersion incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Abecma est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur,

un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Abecma doit être administré dans un centre de traitement qualifié.

Le traitement par Abecma doit être initié sous la responsabilité et la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge des patients traités par Abecma.

Un minimum d'une dose de tocilizumab à utiliser en cas de syndrome de relargage des cytokines (SRC) et un équipement d'urgence doivent être disponibles avant la perfusion d'Abecma. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant chaque administration précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion.

Posologie

Abecma est strictement réservé pour une utilisation autologue (voir rubrique 4.4). La fabrication et la mise à disposition d'Abecma prennent environ 4 à 5 semaines.

Le traitement consiste en une dose unique pour perfusion de la dispersion de lymphocytes T viables CAR-positifs contenue dans une ou plusieurs poches de perfusion. La dose cible est 420×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs dans un intervalle compris entre 260 et 500×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs. Se reporter au certificat de libération pour perfusion (RfiC) joint pour toute information supplémentaire concernant la dose.

Pré-traitement (chimiothérapie lymphodéplétive)

Une chimiothérapie lymphodéplétive consistant en 300 mg/m^2 de cyclophosphamide par voie intraveineuse (IV) et 30 mg/m^2 de fludarabine IV, doit être administrée pendant 3 jours. Se reporter aux informations concernant les modalités de prescription du cyclophosphamide et de la fludarabine pour toute information sur l'ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale.

Abecma doit être administré de 2 jours à 9 jours au maximum après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive. La disponibilité d'Abecma doit être confirmée avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive. Si le délai entre la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion est supérieur à 4 semaines, le patient doit alors recevoir à nouveau une chimiothérapie lymphodéplétive avant l'administration d'Abecma.

Prémédication

Afin de réduire au maximum le risque de réactions à la perfusion, une prémédication par paracétamol (500 à $1\ 000$ mg par voie orale) et diphénhydramine ($12,5$ mg par voie IV ou 25 à 50 mg par voie orale) ou par un autre antihistaminique H_1 doit être administré au patient environ 30 à 60 minutes avant la perfusion d'Abecma.

Il convient d'éviter l'utilisation prophylactique de corticoïdes systémiques, qui sont susceptibles d'interférer avec l'activité d'Abecma. L'utilisation de doses thérapeutiques de corticoïdes doit être évitée 72 heures avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive et après la perfusion d'Abecma, excepté pour le traitement du SRC, des toxicités neurologiques et d'autres cas d'urgence engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.4).

Évaluation clinique avant la perfusion

Le traitement par Abecma doit être retardé chez certains groupes de patients à risque (voir rubrique 4.4).

Surveillance après perfusion

- Les signes et symptômes d'un syndrome de relargage des cytokines (SRC), d'événements neurologiques et d'autres toxicités doivent être surveillés chez les patients dans l'établissement de santé qualifié au cours des 10 premiers jours suivant la perfusion.
- Après les 10 premiers jours suivant la perfusion, le patient sera surveillé à la discrétion du médecin.
- Il doit être demandé aux patients de rester à proximité (à une distance de 2 heures) de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

Populations particulières

Patients présentant une infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus de l'hépatite B (VHB) et virus de l'hépatite C (VHC)

Il n'existe aucune expérience clinique chez les patients présentant une infection active à VIH, VHB ou VHC. Avant le recueil des cellules destinées à fabriquer le médicament, un dépistage du VHB, VIH actif et VHC actif devra être effectué. Les prélèvements de leucaphérèse provenant de patients ayant une infection active au VIH ou VHC ne pourront être utilisés pour la fabrication d'Abecma (voir rubrique 4.4).

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Abecma chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Abecma est destiné à l'administration intraveineuse uniquement.

Administration

- Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.
- Vérifier que du tocilizumab ou des alternatives appropriées, dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, et un équipement d'urgence sont disponibles avant la perfusion et pendant la période de récupération.
- Un abord veineux central peut être utilisé pour la perfusion d'Abecma et est encouragée chez les patients dont l'abord périphérique est difficile.
- Confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur la poche de perfusion d'Abecma.

Pour les instructions concernant la préparation, l'administration, l'exposition accidentelle et l'élimination du médicament, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les contre-indications de la chimiothérapie lymphodéplétive doivent être prises en compte.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Les obligations de traçabilité des médicaments de thérapie cellulaire innovants doivent s'appliquer. Afin d'assurer la traçabilité, le nom du produit, le numéro de lot et le nom du patient traité doivent être conservés pendant une durée de 30 ans après la date de péremption du produit.

Motifs de différer le traitement

En raison des risques associés au traitement par Abecma, la perfusion doit être retardée jusqu'à un maximum de 7 jours si un patient se trouve dans l'une des situations suivantes :

- Événements indésirables graves non résolus (en particulier événements pulmonaires, événements cardiaques ou hypotension artérielle) y compris ceux liés aux précédentes chimiothérapies.
- Infections actives ou troubles inflammatoires (comprenant pneumopathie, myocardite, hépatite).
- Maladie active du greffon contre l'hôte (GVHD).

Usage autologue

Abecma est destiné à une utilisation autologue exclusivement et il ne doit en aucun cas être administré à d'autres patients. Avant la perfusion d'Abecma, il doit être confirmé que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur la poche de perfusion, la cassette et le certificat de libération pour perfusion (RfiC). Abecma ne doit pas être administré si les informations figurant sur l'étiquette spécifique du patient ne correspondent pas au patient devant être traité.

Maladie concomitante

Les patients présentant une affection active du système nerveux central (SNC) ou une fonction rénale, hépatique, pulmonaire ou cardiaque inadéquate sont susceptibles d'être plus vulnérables aux conséquences des effets indésirables décrits ci-dessous et doivent faire l'objet d'une attention particulière.

Pathologie du système nerveux central

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'Abecma chez les patients présentant un myélome avec atteinte du SNC ou d'autres pathologies préexistantes du SNC, cliniquement significatives.

Avant une greffe de cellules souches allogéniques

Il est déconseillé d'administrer Abecma aux patients dans les 4 mois suivant une greffe de cellules souches (GCS) allogéniques en raison du risque potentiel d'aggravation de la GVHD par Abecma. Une leucaphérèse servant à la fabrication d'Abecma doit être réalisée au moins 12 semaines après une GCS allogéniques.

Traitement antérieur par thérapie anti-BCMA

Peu de données sont disponibles concernant Abecma chez des patients précédemment exposés à une thérapie anti-BCMA.

Peu de données sont disponibles concernant un re-traitement des patients avec une seconde dose d'Abecma. Les réponses après le re-traitement par Abecma étaient peu fréquentes et moins durables en comparaison au traitement initial. De plus, des issues fatales ont été observées chez les patients re-traités.

Syndrome de relargage des cytokines

Des cas de SRC, y compris des réactions fatales ou ayant engagé le pronostic vital, sont survenus après la perfusion d'Abecma. Presque tous les patients ont présenté, à des degrés divers, un SRC. Le délai médian d'apparition du SRC était de 1 jour (période de 1 à 12 jours) (voir rubrique 4.8).

Surveillance et prise en charge du SRC

Le SRC doit être identifié à partir de ses manifestations cliniques. Les patients doivent être évalués et traités pour les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension artérielle. Le SRC a été associé à l'observation d'une lymphohistiocytose hémophagocytaire/ un syndrome d'activation des macrophages (LHH/SAM) et la physiologie des syndromes peut se chevaucher. Le SAM peut engager le pronostic vital, et les signes de SAM doivent donc être étroitement surveillés chez les patients. En cas de SAM, traiter conformément aux recommandations en vigueur.

Avant la perfusion d'Abecma, une dose de tocilizumab par patient doit se trouver sur site et être disponible pour administration. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant l'administration de chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, le centre de traitement doit avoir accès à des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab. Les signes et symptômes de SRC doivent être surveillés chez les patients pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion d'Abecma dans l'établissement de santé qualifié. Après les 10 premiers jours suivant la perfusion, les patients doivent être surveillés à la discrétion du médecin. Il doit être conseillé aux patients de rester à proximité (à moins de 2 heures de transport) de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion et de consulter un médecin immédiatement en cas d'apparition, à n'importe quel moment, de signes ou symptômes du SRC.

Aux premiers signes de SRC, un traitement par soins de support, par tocilizumab ou tocilizumab associé aux corticoïdes doit être instauré, comme indiqué dans le Tableau 1. Abecma peut poursuivre son expansion et persister après l'administration de tocilizumab et de corticoïdes (voir rubrique 4.5).

La fonction cardiaque et organique des patients présentant un SRC, doit être étroitement surveillée jusqu'à la résolution des symptômes. En cas de SRC sévère ou engageant le pronostic vital, l'admission en soins intensifs pour surveillance et administration d'un soin de support doit être envisagée.

Si une toxicité neurologique concomitante est suspectée pendant un SRC, la toxicité neurologique doit être prise en charge conformément aux recommandations figurant dans le Tableau 2 ; utiliser l'intervention la plus agressive pour les deux réactions indiquées dans les Tableaux 1 et 2.

Il est recommandé d'augmenter précocement la dose (dose supérieure de corticoïdes, d'autres agents anticytokines, de thérapies anti-lymphocytes T) chez les patients présentant un SRC réfractaire dans les 72 heures suivant la perfusion d'Abecma caractérisé par une fièvre persistante, une toxicité organique terminale (par ex. hypoxie, hypotension) et/ou une LHH/SAM dont le grade ne s'améliore pas dans les 12 heures suivant les interventions de première intention.

Tableau 1. Détermination du grade des SRC et recommandations de prise en charge

Grade du SRC ^a	Tocilizumab	Corticoïdes
<p>Grade 1 Symptômes nécessitant un traitement symptomatique uniquement (par exemple, fièvre, nausées, fatigue, céphalées, myalgie, malaise).</p>	<p>En cas d'apparition 72 heures ou plus après la perfusion, traiter de façon symptomatique. En cas d'apparition moins de 72 heures après la perfusion et si les symptômes ne sont pas contrôlés par un traitement de support seul, envisager l'administration du tocilizumab à 8 mg/kg IV sur 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).</p>	<p>—</p>
<p>Grade 2 Symptômes nécessitant et répondant à une intervention modérée. Besoins en oxygène inférieurs à 40 % de FiO₂ ou hypotension artérielle répondant à un remplissage vasculaire ou à un vasopresseur à faible dose ou toxicité organique de Grade 2.</p>	<p>Administer du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (sans dépasser 800 mg).</p>	<p>Envisager l'administration de dexaméthasone 10 mg IV toutes les 12 à 24 heures.</p>
<p>Grade 3 Symptômes nécessitant et répondant à une intervention agressive. Fièvre, besoin en oxygène supérieur ou égal à 40 % FiO₂ ou hypotension nécessitant un vasopresseur à forte dose ou de multiples vasopresseurs, ou toxicité d'organe de Grade 3, ou élévation des transaminases de Grade 4.</p>	<p>Administer du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).</p>	<p>Administer de la dexaméthasone (par exemple, 10 mg IV toutes les 12 heures).</p>
<p>Pour les grades 2 et 3 : En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide, répéter l'administration de tocilizumab et augmenter la dose et la fréquence de la dexaméthasone (20 mg IV toutes les 6 à 12 heures). En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de persistance de la progression rapide, passer à la méthylprednisolone à la dose de 2 mg/kg, suivis de 2 mg/kg répartis 4 fois par jour. Si des stéroïdes sont initiés, les continuer pendant au moins 3 doses et réduire progressivement sur un maximum de 7 jours. Après 2 doses de tocilizumab, envisager d'autres agents anticytokines. Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total.</p>		

Grade du SRC ^a	Tocilizumab	Corticoïdes
<p>Grade 4 Symptômes mettant en jeu le pronostic vital. Besoin d'une assistance respiratoire, d'une hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD) ou défaillance organique de Grade 4 (à l'exception de l'élévation des transaminases).</p>	<p>Administrer du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).</p>	<p>Administrer 20 mg de dexaméthasone IV toutes les 6 heures.</p>
<p>Pour le grade 4 : Après 2 doses de tocilizumab, envisager d'autres agents anticytokines. Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total. En l'absence d'amélioration dans les 24 heures, envisager l'administration de méthylprednisolone (1 à 2 g, répété toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique) ou un traitement anti-lymphocytes T tels que le cyclophosphamide à 1,5 g/m² ou d'autres.</p>		

^a Lee *et al.*, Blood 2014.

Effets indésirables neurologiques

Des toxicités neurologiques, telles qu'une aphasie et une encéphalopathie pouvant être sévères ou engager le pronostic vital, sont survenues après le traitement par Abecma. Le délai médian d'apparition du premier événement de neurotoxicité était de 2 jours (période de 1 à 10 jours). Des cas de parkinsonisme de grade 3 ont également été rapportés, avec une apparition tardive. La neurotoxicité peut survenir de façon concomitante à un SRC, après résolution du SRC ou en l'absence de SRC (voir rubrique 4.8).

Surveillance et prise en charge des toxicités neurologiques

Les signes et symptômes de toxicités neurologiques doivent être surveillés chez les patients pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion d'Abecma dans l'établissement de santé qualifié. Après les 10 premiers jours suivant la perfusion, la surveillance des patients doit être réalisée à la discrétion du médecin. Il doit être conseillé aux patients de rester à proximité (à moins de 2 heures de transport) de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion et de consulter un médecin immédiatement en cas d'apparition, à n'importe quel moment, de signes et symptômes de toxicités neurologiques.

Si une toxicité neurologique est suspectée, elle sera prise en charge conformément aux recommandations du Tableau 2. Les autres causes de symptômes neurologiques doivent être écartées. Un traitement de support en soins intensifs peut être nécessaire en cas de toxicités neurologiques sévères ou engageant le pronostic vital.

Si un SRC concomitant est suspecté pendant la réaction de toxicité neurologique, il doit être pris en charge conformément aux recommandations du Tableau 1 ; utiliser l'intervention plus agressive pour les deux réactions indiquées dans les Tableaux 1 et 2.

Tableau 2. Détermination du grade des effets indésirables neurologiques et recommandations de prise en charge

Grade de toxicité neurologique ^a	Corticoïdes et anticonvulsivants
<p>Grade 1 Léger ou asymptomatique</p>	<p>Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions. Si 72 heures ou plus après la perfusion, surveiller le patient. Si moins de 72 heures après la perfusion et si les symptômes ne sont pas contrôlés par un traitement de support seul, envisager l'administration de 10 mg de dexaméthasone en IV toutes les 12 à 24 heures pendant 2 à 3 jours.</p>
<p>Grade 2 Modéré</p>	<p>Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention de convulsions. Commencer la dexaméthasone 10 mg IV toutes les 12 heures pendant 2 à 3 jours ou plus en cas de symptômes persistants. Envisager une réduction progressive en cas d'exposition cumulée aux stéroïdes supérieure à 3 jours. Les stéroïdes ne sont pas recommandés pour des céphalées isolées de Grade 2. En cas d'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, augmenter la dose et/ou la fréquence de la dexaméthasone jusqu'à un maximum de 20 mg IV toutes les 6 heures.</p>
<p>Grade 3 Grave ou médicalement significatif, mais n'engageant pas immédiatement le pronostic vital ; n'entraînant pas une hospitalisation ou son prolongement ; une invalidité</p>	<p>Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions. Commencer la dexaméthasone 10 à 20 mg IV toutes les 8 à 12 heures. Les stéroïdes ne sont pas recommandés pour des céphalées isolées de Grade 3. En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, passer à la méthylprednisolone (dose de charge de 2 mg/kg, suivie de 2 mg/kg répartie sur 4 fois par jour ; diminuer progressivement sur 7 jours). Si un œdème cérébral est suspecté, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g, répété toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique) et cyclophosphamide à la dose de 1,5 g/m².</p>
<p>Grade 4 Engageant le pronostic vital</p>	<p>Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions. Commencer la dexaméthasone 20 mg IV toutes les 6 heures. En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, passer à la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g, répété toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique). Envisager le cyclophosphamide à 1,5 g/m². Si un œdème cérébral est suspecté, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g, répété toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique) et du cyclophosphamide à la dose de 1,5 g/m².</p>

^a Critères NCI CTCAE v.4 de la classification des toxicités neurologiques.

Cytopénies prolongées

Les patients peuvent présenter des cytopénies prolongées pendant plusieurs semaines après la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion d'Abecma (voir rubrique 4.8). Les numérations sanguines doivent être surveillées avant et après la perfusion d'Abecma. Les cytopénies doivent être traitées par facteur de croissance myéloïde et transfusion sanguine, conformément aux lignes directrices de l'établissement.

Infections et neutropénie fébrile

Abecma ne doit pas être administré aux patients présentant des infections actives ou des troubles inflammatoires. Les infections sévères, y compris les infections ayant engagé le pronostic vital ou ayant été fatales, ont été observées chez des patients après la perfusion Abecma (voir rubrique 4.8). Les signes et symptômes d'infection doivent être recherchés chez les patients avant et après la perfusion d'Abecma et ils doivent être traités de manière appropriée. Des traitements antimicrobiens à visée prophylactique, préventive et/ou thérapeutique doivent être administrés conformément aux lignes directrices de l'établissement.

Une neutropénie fébrile a été observée chez les patients après la perfusion d'Abecma (voir rubrique 4.8) et peut survenir de manière concomitante avec un SRC. En cas de neutropénie fébrile, l'infection doit être évaluée et traitée par des antibiotiques à large spectre, des solutés de remplissage vasculaire et d'autres soins de support selon les indications médicales.

Réactivation virale

Une infection à cytomégalovirus (CMV) conduisant à une pneumonie et au décès a été observée après l'administration d'Abecma (voir rubrique 4.8). L'infection à CMV doit être surveillée et traitée conformément aux lignes directrices cliniques.

Une réactivation du VHB, entraînant dans certains cas une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès, peut se produire chez les patients traités par des médicaments dirigés contre les plasmocytes (voir rubrique 4.8).

Un dépistage du CMV, du VHB, du VIH actif et du VHC actif doit être réalisé avant le prélèvement des cellules destinées à la production (voir rubrique 4.2).

Hypogammaglobulinémie

Une aplasie des plasmocytes et une hypogammaglobulinémie peuvent survenir chez les patients recevant un traitement par Abecma (voir rubrique 4.8). Les taux d'immunoglobuline doivent être surveillés après le traitement par Abecma et gérés conformément aux lignes directrices de l'établissement, qui incluent des précautions contre les infections, une prophylaxie antibiotique ou antivirale et un traitement substitutif par immunoglobulines.

Tumeurs malignes secondaires

Les patients traités par Abecma peuvent développer des tumeurs malignes secondaires. Les tumeurs malignes secondaires doivent être recherchées chez les patients tout au long de leur vie. En cas de survenue d'une tumeur maligne secondaire issue des cellules T, le laboratoire pharmaceutique doit être contacté afin d'obtenir des instructions sur la collecte des échantillons du patient à tester.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions allergiques peuvent se produire avec la perfusion d'Abecma. Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris des réactions anaphylactiques, peuvent être dues au diméthylsulfoxyde (DMSO), un excipient présent dans Abecma. Les patients n'ayant jamais été exposés au DMSO doivent être observés attentivement. Les signes vitaux (pression artérielle,

fréquence cardiaque et saturation en oxygène) et l'apparition de tout symptôme doivent être surveillés avant le début de la perfusion, approximativement toutes les dix minutes pendant la perfusion et toutes les heures, pendant 3 heures après la perfusion.

Interférence avec les tests sérologiques

Le VIH et le lentivirus utilisé pour fabriquer Abecma possèdent des séquences courtes et limitées de matériel génétique (ARN) identique. Par conséquent, certains tests commerciaux de dépistage du VIH utilisant les acides nucléiques peuvent conduire à des résultats faussement positifs chez les patients ayant reçu Abecma.

Don de sang, d'organes, de tissus et de cellules

Les patients traités par Abecma ne doivent pas effectuer de dons de sang, d'organes, de tissus ou de cellules pour greffe.

Suivi à long terme

Les patients doivent être inclus dans un registre et feront l'objet d'un suivi à partir du registre afin de mieux comprendre la sécurité et l'efficacité à long terme d'Abecma.

Excipients

Ce médicament contient jusqu'à 33 mmol (752 mg) de sodium par dose, ce qui équivaut à 37,6 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Ce médicament contient jusqu'à 7 mmol (274 mg) de potassium par dose. À prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante d'agents connus pour inhiber la fonction des lymphocytes T n'a pas fait l'objet d'études formelles. L'administration concomitante d'agents connus pour stimuler la fonction des lymphocytes T n'a pas été étudiée et on ne connaît pas ses effets.

Utilisation de tocilizumab et de corticoïdes

Certains patients ont nécessité l'utilisation du tocilizumab et/ou des corticoïdes pour la prise en charge du SRC (voir rubrique 4.8). L'utilisation du tocilizumab et/ou de stéroïdes pour la prise en charge des SRC était plus fréquente chez les patients présentant un taux d'expansion cellulaire plus élevée.

Les patients avec un SRC traités par tocilizumab présentaient des taux d'expansion cellulaire d'Abecma supérieurs, mesurés par une C_{\max} (N = 66) et une $ASC_{0-28\text{jours}}$ (N = 65) médianes multipliées par un facteur de respectivement 1,4 et 1,6 par rapport aux patients n'ayant pas reçu le tocilizumab (N = 61 pour la C_{\max} et N = 60 pour $ASC_{0-28\text{jours}}$). De même, les patients avec un SRC traités par corticoïdes présentaient des taux d'expansion cellulaire d'Abecma supérieurs, mesurés par une C_{\max} (N = 18) et une $ASC_{0-28\text{jours}}$ (N = 18) médianes multipliées par respectivement 1,7 et 2,2 par rapport aux patients n'ayant pas reçu de corticoïdes (N = 109 pour C_{\max} et N = 107 pour $ASC_{0-28\text{jours}}$).

Vaccins vivants

La sécurité de l'immunisation par des vaccins viraux vivants pendant ou après le traitement par Abecma n'a pas été étudiée. La vaccination par des vaccins vivants n'est pas recommandée pendant au moins 6 semaines avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive, pendant le traitement par Abecma et jusqu'à la restauration immunitaire après le traitement par Abecma.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse doit être réalisé avant de commencer le traitement par Abecma.

Se reporter aux informations concernant les modalités de prescription du cyclophosphamide et de la fludarabine pour toute information sur la nécessité d'une contraception efficace chez les patients recevant une chimiothérapie lymphodéplétive.

Les données d'exposition sont insuffisantes pour fournir une recommandation sur la durée de contraception après un traitement par Abecma.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de l'idecabtagene vicleucel chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été effectuée chez l'animal permettant d'évaluer si l'idecabtagene vicleucel peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 5.3).

Le risque de transmission de l'idecabtagene vicleucel au fœtus n'est pas connu. En se basant sur le mécanisme d'action, si les cellules transduites traversent le placenta, elles peuvent causer une toxicité fœtale, notamment une lymphopénie à plasmocytes ou une hypogammaglobulinémie. Par conséquent, Abecma n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes enceintes doivent être informées des risques potentiels pour le fœtus. Toute grossesse après traitement par Abecma doit être discutée avec le médecin traitant.

Une évaluation des taux d'immunoglobulines chez les nouveau-nés dont la mère a été traitée par Abecma doit être envisagée.

Allaitement

L'excrétion des cellules d'idecabtagene vicleucel dans le lait maternel ou leur transmission à l'enfant allaité n'est pas connue. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. Les femmes qui allaitent doivent être averties du risque potentiel pour l'enfant allaité.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet de l'idecabtagene vicleucel sur la fertilité. Les effets de l'idecabtagene vicleucel sur la fertilité mâle et femelle n'ont pas été évalués lors des études réalisées chez l'animal.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Abecma peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

En raison des effets indésirables neurologiques potentiels, incluant une altération de l'état mental ou des crises épileptiques, les patients recevant Abecma doivent éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant au moins 8 semaines après la perfusion d'Abecma ou jusqu'à la disparition des effets indésirables neurologiques.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité d'emploi fournies dans cette rubrique reflètent l'exposition à Abecma dans les études KarMMA et CRB-401, dans lesquelles 184 patients présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire ont reçu Abecma. La durée de suivi médiane était de 15,5 mois. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la neutropénie (91,3 %), le SRC (81,0 %), l'anémie (70,7 %), la thrombopénie (66,8 %), les infections – agent pathogène non spécifié (53,8 %), la leucopénie (48,4 %), la fatigue (39,1 %), la diarrhée (36,4 %), l'hypokaliémie (34,2 %), l'hypophosphatémie (32,6 %), les nausées (32,6 %), la lymphopénie (31,5 %), la pyrexie (28,8 %), la toux (27,2 %), l'hypocalcémie (26,6 %), les infections – virales (26,1 %), les céphalées (23,9 %), l'hypomagnésémie (22,3 %), les infections des voies respiratoires hautes (21,7 %), l'arthralgie (20,7 %), l'œdème périphérique (20,1 %), la perte d'appétit (19,6 %), l'hypogammaglobulinémie (19,6 %) et la neutropénie fébrile (16,3 %) ; les autres événements indésirables fréquents, survenant à des fréquences inférieures et considérés comme cliniquement importants comprenaient la pneumonie (10,3 %), les tremblements (8,2 %), la somnolence (5,4 %), l'aphasie (4,3 %), l'encéphalopathie (4,3 %) et la syncope (4,3 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 70,1 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient le SRC (17,4 %), la pneumonie (7,1 %), la neutropénie fébrile (6,0 %) et la pyrexie (6,0 %) ; d'autres événements indésirables graves survenant à une fréquence inférieure et considérés comme étant cliniquement importants comprennent la neutropénie (4,3 %), la septicémie (3,8 %), la thrombopénie (3,8 %), un état confusionnel (2,2 %), la dyspnée (2,2 %), l'hypoxie (1,6 %), des modifications de l'état mental (1,6 %) et l'encéphalopathie (1,6 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents étaient la neutropénie (88,6 %), l'anémie (58,2 %), la thrombopénie (53,5 %), la leucopénie (45,1 %), la lymphopénie (30,4 %), les infections – agent pathogène non précisé (17,9 %), l'hypophosphatémie (17,4 %), la neutropénie fébrile (14,7 %), l'hypocalcémie (7,1 %), les infections virales (7,1 %), la pneumonie (6,0 %), le SRC (5,4 %), l'hypertension (5,4 %) et l'hyponatrémie (5,4 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été observés plus fréquemment dans les 8 premières semaines après la perfusion (97,8 %) par rapport à la période suivant les 8 premières semaines après la perfusion (60,8 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment observés, rapportés au cours des 8 premières semaines après la perfusion étaient la neutropénie (87,0 %), l'anémie (56,0 %), la thrombopénie (48,4 %), la leucopénie (44,0 %), la lymphopénie (27,7 %) et l'hypophosphatémie (16,3 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le Tableau 3 résume les effets indésirables observés chez 128 et 56 patients traités par Abecma sur les fourchettes de dose cible allant de 150 à 450 x 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs (voir Tableau 4 à la rubrique 5.1 pour l'intervalle de dose correspondant de lymphocytes T viables CAR-positifs) dans les études KarMMA et CRB-401, respectivement. Les effets indésirables sont présentés par classes de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3. Effets indésirables observés chez les patients traités par Abecma

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effet indésirable	Fréquence, tous grades
Infections et infestations ^a	Infections – bactériennes Infections – virales Infections – agent pathogène non précisé Infections – fongiques	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie Leucopénie Thrombopénie Neutropénie fébrile Lymphopénie Anémie Coagulation intravasculaire disséminée	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent
Affections du système immunitaire	Syndrome de relargage des cytokines Hypogammaglobulinémie Lymphohistiocytose hémophagocytaire*	Très fréquent Très fréquent Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypophosphatémie Hypokaliémie Hyponatrémie Hypocalcémie Hypoalbuminémie Perte d'appétit diminué Hypomagnésémie	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent
Affections psychiatriques	Délire ^b Insomnie	Fréquent Fréquent
Affections du système nerveux	Encéphalopathie ^c Céphalées* Sensations vertigineuses ^d Convulsions Hémi-parésie Aphasie ^e Ataxie ^f Déficit moteur ^g Tremblements	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie* Fibrillation auriculaire*	Très fréquent Fréquent
Affections vasculaires	Hypertension Hypotension* ^h	Très fréquent Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée Toux Œdème pulmonaire Hypoxie*	Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissements Diarrhée Nausées Constipation Hémorragie gastro-intestinale ⁱ	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie Myalgie	Très fréquent Fréquent

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effet indésirable	Fréquence, tous grades
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie*	Très fréquent
	Fatigue* ^j	Très fréquent
	Asthénie	Très fréquent
	Œdème ^k	Très fréquent
	Frissons*	Très fréquent
Investigations	Augmentation de l'alanine aminotransférase	Très fréquent
	Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Très fréquent
	Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Très fréquent
	Augmentation de la protéine C-réactive *	Fréquent

* Événement ayant été rapporté comme une manifestation du SRC.

^a Les événements indésirables appartenant à la classe de systèmes d'organes Infections et infestations sont regroupés par type d'agent pathogène.

^b Le délire inclut le délire, la désorientation, l'hallucination.

^c L'encéphalopathie inclut l'amnésie, la bradyphrénie, les troubles cognitifs, l'état confusionnel, les troubles de l'attention, la dyscalculie, la dysgraphie, l'encéphalopathie, la léthargie, les troubles de la mémoire, les changements de l'état mental, l'encéphalopathie métabolique, la somnolence, l'encéphalopathie toxique.

^d Les sensations vertigineuses incluent les sensations vertigineuses, la pré-syncope, la syncope, le vertige.

^e L'aphasie inclut l'aphasie, la dysarthrie.

^f L'ataxie inclut l'ataxie, les troubles de la démarche.

^g Le déficit moteur inclut le déficit moteur, les spasmes musculaires, la faiblesse musculaire, le parkinsonisme.

^h L'hypotension inclut l'hypotension artérielle, l'hypotension orthostatique.

ⁱ L'hémorragie gastro-intestinale inclut l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie hémorroïdaire, le méléna, l'hémorragie buccale.

^j La fatigue inclut la fatigue, le malaise.

^k L'œdème inclut l'œdème, l'œdème de la face, l'œdème généralisé, l'œdème périphérique, le gonflement périphérique.

Description d'effets indésirables spécifiques

Syndrome de relargage des cytokines

Dans les études groupées (KarMMA et CRB-401), le SRC est survenu chez 81,0 % des patients recevant Abecma. Un SRC de grade 3 ou plus (Lee *et al.*, 2014) est survenu chez 5,4 % des patients, et un SRC fatal (grade 5) a été rapporté chez 0,5 % patient. Le délai médian d'apparition, quel que soit le grade, était de 1 jour (intervalle : 1 à 17) et la durée médiane du SRC était de 5 jours (intervalle : 1 à 63).

Les manifestations les plus fréquentes du SRC incluaient la pyrexie (78,3 %), l'hypotension (32,1 %), la tachycardie (25,5 %), les frissons (23,4 %), l'hypoxie (16,3 %), l'augmentation de la protéine C-réactive (16,3 %), les céphalées (14,7 %) et la fatigue (10,9 %). Les événements de grade 3 ou plus pouvant être observés en association au SRC incluaient la fibrillation auriculaire, le syndrome de fuite capillaire, l'hypotension artérielle, l'hypoxie et la LHH/SAM.

Sur les 184 patients, 45,1 % ont reçu du tocilizumab ; 32,6 % ont reçu une dose unique tandis que 12,5 % ont reçu plus d'une dose de tocilizumab pour le traitement du SRC. D'une manière générale, parmi les différents niveaux de dose cible, 15,8 % des patients ont reçu au moins 1 dose de corticoïdes pour le traitement du SRC. Parmi les 92 patients, à la dose cible de 450×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs, 54,3 % ont reçu du tocilizumab et 22,8 % ont reçu au moins 1 dose de corticoïdes pour le traitement du SRC. Se reporter à la rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

Effets indésirables neurologiques

Dans les études groupées, sur les 184 patients, indépendamment de l'attribution de neurotoxicité par l'investigateur, les effets indésirables neurologiques ou psychiatriques les plus fréquents comprenaient les céphalées (28,8 %), les vertiges (15,2 %), l'état confusionnel (13,0 %), l'insomnie (9,8 %), l'anxiété (8,2 %), les tremblements (8,2 %) et la somnolence (6,5 %). D'autres effets indésirables

neurologiques survenus à une fréquence inférieure et considérés comme cliniquement importants comprenaient l'aphasie (4,3 %) et une encéphalopathie (4,3 %).

Une neurotoxicité identifiée par les investigateurs, qui était la principale méthode d'évaluation de la neurotoxicité associée aux cellules CAR-T dans l'étude KarMMa uniquement, est survenue chez 18,0 % des 128 patients recevant Abecma, elle était de grade 3 chez 3,1 % des patients (aucun événement de grade 4 ou 5). Le délai médian d'apparition du premier événement était de 2 jours (intervalle : 1 à 10). La durée médiane était de 3 jours (intervalle : 1 à 26). D'une manière générale, 7,8 % des patients ont reçu au moins 1 dose de corticoïdes pour le traitement d'une neurotoxicité associée aux lymphocytes T CAR-positifs, tandis qu'à la dose cible de 450×10^6 lymphocytes T CAR-positifs, 14,8 % des patients ont reçu au moins 1 dose de corticoïdes. Les manifestations les plus fréquentes de neurotoxicité identifiée par l'investigateur comprenaient un état confusionnel (9,4 %), une encéphalopathie (5,5 %), l'aphasie (4,7 %), des hallucinations (3,1 %) et des modifications de l'état mental (3,1 %). Se reporter à la rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

Neutropénie fébrile et infections

Dans les études regroupées, des infections sont survenues chez 71,2 % de patients. Des infections de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 23,4 % des patients. Des infections de grade 3 ou 4 avec un agent pathogène non précisé sont survenues chez 17,9 % des patients, des infections virales chez 7,1 %, des infections bactériennes chez 3,8 % et des infections fongiques chez 0,5 % des patients. Des infections fatales avec agent pathogène non spécifié ont été rapportées chez 1,6 % des patients et 0,5 % des patients a présenté une infection fongique ou virale fatale. Se reporter à la rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

Une neutropénie fébrile (de grade 3 ou 4) a été observée chez 14,7 % des patients après la perfusion d'Abecma. Une neutropénie fébrile peut être concomitante avec un SRC. Se reporter à la rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

Cytopénie prolongée

Les patients peuvent présenter des cytopénies prolongées après la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion d'Abecma. Dans des études groupées, 34,8 % des 178 patients présentaient une neutropénie de grade 3 ou 4 et 72,7 % des 110 patients présentaient une thrombopénie de grade 3 ou 4 qui n'étaient pas résolues pendant le premier mois suivant la perfusion d'Abecma lors de la dernière évaluation effectuée le premier mois. Parmi les 62 patients n'ayant pas récupéré d'une neutropénie au mois 1, 82,3 % ont récupéré d'une neutropénie de grade 3 ou 4, le délai médian avant récupération après la perfusion d'Abecma étant de 1,9 mois. Sur les 80 patients qui n'ont pas récupéré d'une thrombopénie au mois 1, 71,3 % ont récupéré d'une thrombopénie de grade 3 ou 4, le délai médian avant récupération étant de 2,2 mois. Se reporter à la rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez 19,6 % des patients traités par Abecma dans les études groupées avec un temps médian d'apparition de 100 jours (intervalle de 15 à 326 jours). Se reporter à la rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

Immunogénicité

Abecma peut induire la production d'anticorps anti-CAR. Dans les études cliniques, l'immunogénicité humorale d'Abecma a été mesurée en déterminant le taux d'anticorps anti-CAR sérique avant et après administration. Dans des études groupées, 4,3 % des patients ont été testés positifs pour les anticorps anti-CAR avant la perfusion et des anticorps anti-CAR après la perfusion ont été détectés chez 50,5 % des patients. Il n'existe aucune donnée montrant que la présence d'anticorps anti-CAR préexistants ou après la perfusion influe sur l'expansion cellulaire, la sécurité ou l'efficacité d'Abecma.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté **via le système national de déclaration – voir Annexe V.**

4.9 Surdosage

Les données sont limitées concernant un surdosage avec Abecma.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : non encore attribuée, Code ATC : **non encore attribué**

Mécanisme d'action

Abecma est constitué de lymphocytes T positifs pour le récepteur antigénique chimérique (CAR) ciblant l'antigène de maturation des cellules B (BCMA), qui est exprimé à la surface des plasmocytes normaux et malins. La construction CAR de l'anticorps comprend un domaine scFv (fragment variable à chaîne unique) ciblant le BCMA pour la spécificité antigénique, un domaine transmembranaire, un domaine d'activation des lymphocytes T CD3-zêta et un domaine de costimulation 4-1BB. L'activation d'Abecma, spécifique de l'antigène, conduit à la prolifération des lymphocytes T CAR-positifs, à la sécrétion de cytokines et à la mort par cytolysse des cellules exprimant BCMA.

Efficacité et sécurité cliniques

KarMMA est une étude multicentrique ouverte en un seul bras, qui a évalué l'efficacité et la sécurité d'Abecma chez des patients adultes présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins 3 précédents traitements du myélome, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et qui étaient réfractaires au dernier de traitement. Les patients présentant un myélome avec atteinte du SNC, des antécédents d'autres thérapies ciblant le BCMA, de GCS allogéniques ou ayant reçu un traitement antérieur par thérapie génique ou d'autre thérapie cellulaire à base de lymphocytes T génétiquement modifiées ont été exclus. Les patients présentant des antécédents de troubles du SNC (tels que crises d'épilepsie), un dysfonctionnement hépatique, rénale, des troubles de la moelle osseuse, des troubles cardiaques, pulmonaire ou sous traitement en cours avec des immunosuppresseurs ont été exclus.

L'étude consistait en une période de prétraitement (sélection, leucaphérèse et traitement de transition [si nécessaire]) ; une période de traitement (chimiothérapie e lymphodéplétive et perfusion d'Abecma) et d'une période post-traitement (en cours) d'un minimum de 24 mois après la perfusion d'Abecma ou jusqu'à la progression documentée de la maladie, selon la période la plus longue. La période de chimiothérapie lymphodéplétive était un cycle de 3 jours de cyclophosphamide (300 mg/m² en perfusion IV quotidiennement pendant 3 jours) et de fludarabine (30 mg/m² en perfusion IV quotidiennement pendant 3 jours) en commençant 5 jours avant la date cible de perfusion d'Abecma. Les patients étaient hospitalisés pendant 14 jours après la perfusion d'Abecma afin de surveiller et de gérer le SRC et la neurotoxicité éventuels.

Sur les 140 patients inclus (c'est-à-dire ayant eu une leucaphérèse), 128 patients ont reçu la perfusion d'Abecma. Sur les 140 patients, un seul n'a pas reçu le produit en raison d'un problème de production. Onze autres patients n'ont pas été traités par Abecma, en raison de la décision du médecin (n = 3), du retrait du patient (n = 4), d'événements indésirables (n = 1), d'une progression de la maladie (n = 1) ou d'un décès (n = 2) avant l'administration d'Abecma.

Un traitement anticancéreux pour contrôler la maladie (traitement d'attente) était autorisé entre l'aphérèse et la lymphodéplétion avant la dernière dose administrée au moins 14 jours avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive. Sur les 128 patients traités par Abecma, la plupart (87,5 %) ont reçu un traitement anticancéreux pour contrôler la maladie à la discrétion de l'investigateur.

Les doses ciblées dans l'étude clinique étaient de 150, 300 ou 450 x 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs par perfusion. La posologie autorisée était comprise entre 150 à 540 x 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs. Le Tableau 4 ci-dessous présente les niveaux de dose cible utilisés dans l'étude clinique selon le total de lymphocytes T CAR-positifs et la fourchette correspondante de la dose réelle administrée définie comme lymphocytes T viables CAR-positifs.

Tableau 4. Dose totale de lymphocytes T CAR-positifs et fourchette correspondante de lymphocytes T viables CAR-positifs (x10⁶)

Dose cible basée sur le total de lymphocytes T CAR-positifs, incluant les cellules viables et les cellules non viables (x10 ⁶)	Lymphocytes T viables CAR-positifs (x10 ⁶) (min., max.)
150	133 à 181
300	254 à 299
450	307 à 485

Le Tableau 5 résume les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion dans l'étude, pour la population incluse et traitée.

Tableau 5. Caractéristiques démographiques/de la maladie à l'inclusion pour la population de l'étude

Caractéristiques	Total recrutés (N = 140)	Total traités (N = 128)
Âge (ans)		
Médiane (mini, max.)	60,5 (33 ; 78)	60,5 (33 ; 78)
≥ 65 ans, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 ans, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Sexe masculin, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Origine ethnique, n (%)		
Asiatiques	3 (2,1)	3 (2,3)
Noirs	8 (5,7)	6 (4,7)
Caucasiens	113 (80,7)	103 (80,5)
Indice de performance ECOG, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2a	3 (2,1)	3 (2,3)
Patients avec un plasmacytome extramédullaire, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Temps écoulé depuis le diagnostic initial (ans), médiane (mini ; max)	6 (1,0 ; 17,9)	6 (1,0 ; 17,9)
Antécédent de greffe de cellules souches, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Haut risque cytogénétique à l'inclusion ^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Stade ISS révisé initialement (dérivé) ^d , n (%)		

Caractéristiques	Total recrutés (N = 140)	Total traités (N = 128)
Stade I	14 (10,0)	14 (10,9)
Stade II	97 (69,3)	90 (70,3)
Stade III	26 (18,6)	21 (16,4)
Inconnu	3 (2,1)	3 (2,3)
Nombre de traitements anti-myélome antérieurs ^c , médiane (mini ; max)	6 (3 ; 17)	6 (3 ; 16)
Triple réfractaire ^f , n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Clairance de la créatinine (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 à < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 à < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 à < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

max = maximum ; mini = minimum

a Ces patients présentaient des scores ECOG < 2 lors de la sélection, mais leurs scores s'étaient par la suite détériorés à ≥ 2 à l'inclusion avant le démarrage de la chimiothérapie LD.

b Les anomalies cytogénétiques à l'inclusion reposaient sur l'analyse du laboratoire central si elle était disponible. Si les résultats du laboratoire central n'étaient pas disponibles ou étaient inconnus, la cytogénétique obtenue avant la sélection était utilisée.

c Haut risque défini comme une délétion dans le chromosome 17p (del[17p]), une translocation impliquant les chromosomes 4 et 14 (t[4;14]) ou une translocation impliquant les chromosomes 14 et 16 (t[14;16]).

d Le stade ISS révisé a été dérivé en utilisant un stade ISS initial, les anomalies cytogénétique et la lactate déshydrogénase sérique.

e L'induction avec ou sans transplantation de cellules souches hématopoïétiques et avec ou sans traitement d'entretien était considérée comme un traitement unique.

f Un patient « triple réfractaire » est défini comme étant réfractaire à un agent immunomodulateur, à un inhibiteur du protéasome, et à un anticorps anti-CD38.

Le délai médian entre la leucaphérèse et la disponibilité du produit était de 32 jours (période de 24 à 55 jours) et le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion était de 40 jours (période de 33 à 79 jours). La dose réelle médiane reçue toutes doses confondues dans l'étude clinique était de $315,3 \times 10^6$ lymphocytes T CAR-positifs (intervalle de 150,5 à 518,4).

L'efficacité a été évaluée sur la base du taux de réponse globale (TRG), du taux de réponse complète (RC) et de la durée de réponse (DR), déterminés par un Comité d'évaluation indépendant. L'autre critère d'évaluation de l'efficacité était la maladie résiduelle minimale (MRM), en utilisant un séquençage nouvelle génération (SNG).

Les résultats d'efficacité pour les doses ciblées dans l'étude clinique (150 à 450×10^6 lymphocytes T CAR-positifs) sont présentés au Tableau 6. Le suivi médian était de 19,9 mois pour tous les patients traités par Abecma.

Tableau 6. Résumé de l'efficacité basée sur l'étude KarMMa

	Inclus ^a (N = 140)	Population traitée Dose cible d'Abecma (lymphocytes T CAR-positifs)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Total 150 à 450 x 10 ⁶ (N = 128)
Taux de réponse globale (RCs+RC+TBRP+RP), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
IC à 95 % ^c	59,4 ; 74,9	6,8 ; 93,2	56,4 ; 79,1	68,6 ; 90,7	65,8 ; 81,1
RC ou mieux, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
IC à 95 % ^c	22,4 ; 37,6	0,6 ; 80,6	18,4 ; 40,6	25,9 ; 53,1	24,7 ; 40,9
TBRP ou mieux, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
IC à 95 % ^c	40,3 ; 56,9	6,8 ; 93,2	32,4 ; 56,7	50,6 ; 77,3	44,5 ; 61,8
Statut MRM négatif^d et ≥ RC					
Sur la base des patients traités	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
IC à 95 %	–	06 ; 80,6	14,8 ; 36,0	15,0 ; 39,7	17,8 ; 33,4
Délai de réponse, n	94	2	48	44	94
Médiane (mois)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Mini ; max	0,5 ; 8,8	1,0 ; 1,0	0,5 ; 8,8	0,9 ; 2,0	0,5 ; 8,8
Durée de réponse (RP ou mieux)^e, n	94	2	48	44	94
Médiane (mois)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
IC à 95 %	8,0 ; 11,4	2,8 ; 28,8	5,4 ; 11,0	10,3 ; 17,0	8,0 ; 11,4

CAR = récepteur antigénique chimérique ; IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; MRM = maladie résiduelle minimale ; NE = non estimable ; RP = réponse partielle ; RCs = réponse complète stricte ; TBRP = très bonne réponse partielle.

^a Tous les patients ont fait l'objet d'une leucaphérèse.

^b La dose de 150 x 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs ne fait pas partie de l'intervalle de dose autorisé.

^c Pour « Total (« population traitée » et « population recrutée ») » : IC de Wald ; pour niveaux de dose cible individuels : IC exact de Clopper-Pearson.

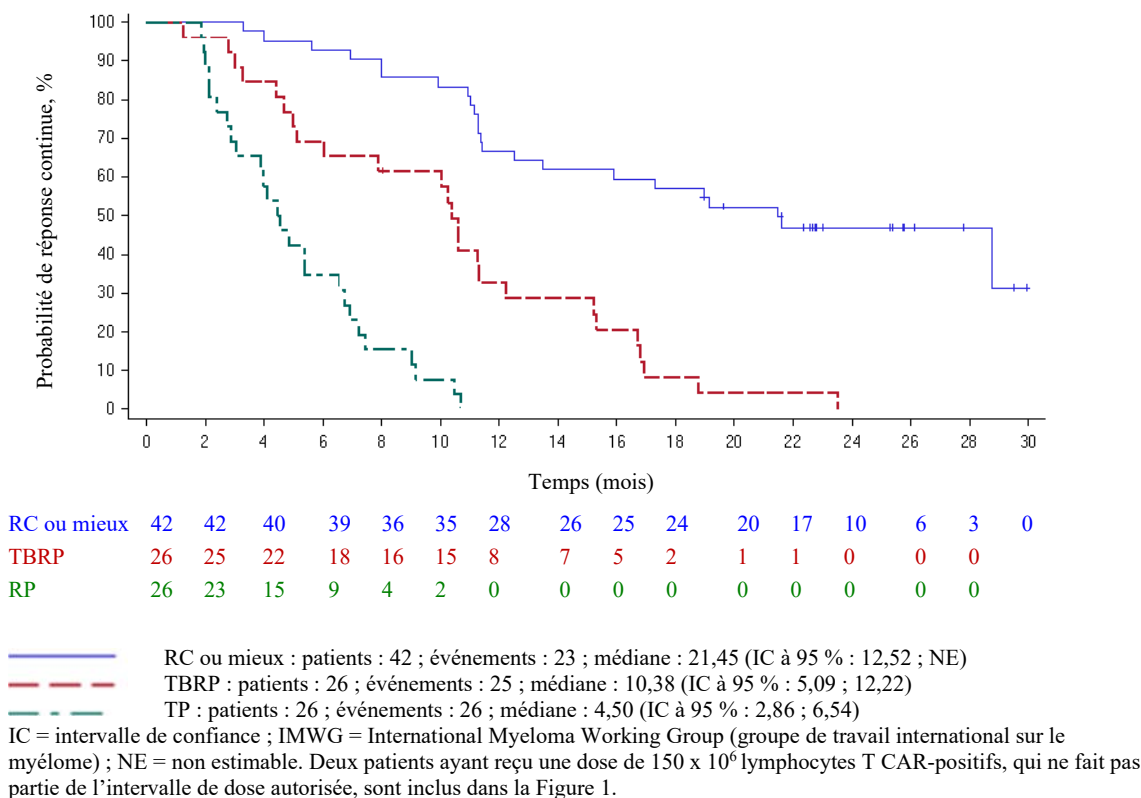
^d Sur la base d'un seuil de 10⁻⁵ en utilisant un essai de séquençage nouvelle génération. IC à 95 % pour le pourcentage de MRM négative : IC exact de Clopper-Pearson pour les niveaux de dose cible individuels ainsi que pour la population traitée.

^e La médiane et l'IC à 95 % reposent sur l'approche de Kaplan-Meier.

Remarque : la dose cible est 450 x 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs, dans un intervalle de 150 à 540 x 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs. La dose de 150 x 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs ne fait pas partie de l'intervalle de dose autorisée.

La courbe de Kaplan-Meier de la durée de réponse en fonction de la meilleure réponse globale est présentée sur la Figure 1.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la durée de la réponse d'après la revue du comité indépendant d'évaluation de la réponse selon les critères de l'IMWG – en fonction de la meilleure réponse globale (population traitée par Abecma)



Populations particulières

Personnes âgées

Dans l'étude clinique sur Abecma, 48 (34,3 %) patients dans l'étude KarMMa avaient au moins 65 ans et 5 (3,6 %) avaient au moins 75 ans (voir le Tableau 5). Aucune différence cliniquement importante en termes de sécurité ou l'efficacité d'Abecma n'a été observée entre ces patients et ceux âgés de moins de 65 ans.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Abecma dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de néoplasmes à cellules B matures (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence Européenne des Médicaments réévaluera toute nouvelle information concernant ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après la perfusion d'Abecma, les lymphocytes T CAR-positifs prolifèrent et subissent une rapide expansion multi-logarithmique, suivie d'un déclin bi-exponentiel. Le temps médian d'expansion maximale dans le sang périphérique (T_{max}) est de 11 jours après la perfusion.

Abecma peut persister dans le sang périphérique jusqu'à 1 an après la perfusion.

Une association positive entre les taux de transgène d'Abecma et la réponse tumorale objective (réponse partielle ou meilleure) a été observée. Les niveaux médians de C_{max} chez les répondeurs (N = 93) étaient environ 4,5 fois plus élevés que les niveaux correspondants chez les non-répondeurs (N = 34). L'ASC_{0-28jours} médiane chez les patients répondeurs (N = 93) était environ 5,5 fois plus élevée que chez les non-répondeurs (N = 32).

Populations particulières

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune étude n'a été réalisée avec Abecma chez des patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale.

Effets de l'âge, du poids, du sexe ou de l'origine ethnique

L'âge (intervalle de 33 à 78 ans) n'a pas eu d'impact sur les paramètres d'expansion d'Abecma. La pharmacocinétique d'Abecma chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été évaluée.

Plus le poids corporel des patients était faible, plus l'expansion cellulaire était importante. En raison de la grande variabilité de l'expansion cellulaire pharmacocinétique, l'effet global du poids sur les paramètres d'expansion d'Abecma est considéré comme non cliniquement pertinent.

Le sexe n'a pas eu d'impact sur les paramètres d'expansion d'Abecma.

La race et l'origine ethnique n'ont pas eu d'impact significatif sur les paramètres d'expansion d'Abecma.

5.3 Données de sécurité préclinique

Abecma est composé de lymphocytes T humains génétiquement modifiés ; par conséquent, il n'y a pas d'essais *in vitro*, ni de modèles *ex vivo* ou *in vivo*, permettant de déterminer précisément le profil toxicologique de ce produit autologue. De ce fait, les études conventionnelles de toxicologie n'ont pas été réalisées.

Aucune étude de génotoxicité ou de cancérogénèse n'a été réalisée avec Abecma.

Des études d'expansion *in vitro* menées à partir de cellules de donneurs sains et de patients n'ont révélé aucun signe de transformation et/ou d'immortalisation, ni d'intégration préférentielle près de gènes à risque dans les lymphocytes T humains génétiquement modifiés.

Compte tenu de la nature du produit, il n'y a pas eu d'études conduites sur la fertilité, ni sur la toxicologie de la reproduction et du développement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

CryoStor CS10
Chlorure de sodium
Gluconate de sodium
Acétate de sodium trihydraté
Chlorure de potassium
Chlorure de magnésium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Abecma est stable pendant 1 an lorsqu'il est stocké dans la phase vapeur de l'azote liquide (≤ -130 °C).

Chaque poche doit être perfusée dans un délai d'1 heure après le début de la décongélation. Après décongélation, le volume du produit destiné à être perfusé doit être conservé à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver et transporter le produit congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide (≤ -130 °C) et le maintenir congelé jusqu'à ce que le patient soit prêt à recevoir le traitement afin de s'assurer que les cellules autologues vivantes viables soient disponibles pour administration au patient. NE PAS recongeler après décongélation.

Pour connaître les conditions de conservation du médicament après décongélation, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poche(s) de cryoconservation en éthylène-acétate de vinyle avec tubulure supplémentaire scellée, contenant 10 - 30 ml (poche de 50 ml), 30 - 70 ml (poche de 250 ml) ou 55 - 100 ml (poche de 500 ml) de dispersion cellulaire.

Chaque poche de cryoconservation est conditionnée individuellement dans une cassette métallique.

Une dose de traitement individuelle est constituée d'une ou de plusieurs poches de perfusion de même taille et de même volume de remplissage.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Abecma doit être transporté dans le centre de traitement dans des récipients fermés, résistants et étanches.

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de santé manipulant Abecma doivent prendre les précautions appropriées (port de gants et protection oculaire) afin d'éviter une transmission éventuelle de maladies infectieuses.

Préparation avant l'administration

Avant la perfusion d'Abecma, il doit être confirmé que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur la ou les cassette(s), sur la ou les poche(s) de perfusion d'Abecma et sur le certificat de libération pour perfusion (RfC). La poche de perfusion d'Abecma ne doit pas être retirée de la cassette si les informations figurant sur l'étiquette spécifique du patient ne correspondent pas au patient devant être traité. En cas de non-concordance entre les étiquettes et les identifiants du patient, le laboratoire pharmaceutique devra être contacté immédiatement.

Si plusieurs poches de perfusion ont été reçues pour le traitement, elles doivent être décongelées une par une. La décongélation et la perfusion d'Abecma doivent être coordonnées. L'heure de début de la perfusion doit être confirmée à l'avance et la décongélation doit être adaptée de manière à ce qu'Abecma soit disponible pour la perfusion lorsque le patient est prêt.

Décongélation

- Sortir la poche de perfusion d'Abecma de la cassette et l'inspecter afin de s'assurer de l'intégrité du contenant (absence de déchirures ou d'entailles) avant la décongélation. Si la poche de perfusion a été endommagée ou si elle fuit, elle ne doit pas être administrée et elle doit être éliminée conformément aux recommandations locales pour le traitement des déchets d'origine humaine.
- Placer la poche de perfusion à l'intérieur d'une deuxième poche stérile.
- Décongeler Abecma à environ 37 °C dans un dispositif de décongélation agréé ou au bain-marie jusqu'à ce la poche de perfusion ne contienne plus de glace visible. Mélanger délicatement le contenu de la poche pour disperser les amas de matériel cellulaire. Si des amas cellulaires visibles persistent, continuer de mélanger délicatement le contenu de la poche. Les petits amas de matériel cellulaire se dispersent normalement avec un mélange manuel doux. Ne pas laver, centrifuger et/ou remettre Abecma en suspension dans un nouveau milieu avant la perfusion.

Administration d'Abecma

- Amorcer la tubulure du set de perfusion avec une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) avant la perfusion.
- Abecma doit être perfusé dans l'heure suivant le début de la décongélation, aussi rapidement que l'écoulement par gravité le permet.
- Une fois que tout le contenu de la poche de perfusion a été perfusé, rincer la tubulure avec la solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) au même débit de perfusion, afin de garantir que la totalité du produit a été administrée.
- Suivre la même procédure pour toutes les poches de perfusion prévues pour le patient identifié.

Précautions à prendre pour la manipulation, le transport et l'élimination du médicament

Le médicament non utilisé et tous les matériels ayant été en contact avec Abecma (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux conformément aux recommandations locales pour le traitement des déchets d'origine humaine.

Exposition accidentelle

Les recommandations locales pour la manipulation des déchets d'origine humaine doivent être suivies en cas d'exposition accidentelle. Les surfaces de travail et les matériels susceptibles d'avoir été en contact avec Abecma doivent être décontaminés en utilisant un désinfectant approprié.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1539/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 août 2021.

Date du dernier renouvellement : 24 juin 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant de la (des) substance active d'origine biologique

Celgene Corporation
Building S12
556 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
États-Unis

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande des autorités compétentes ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Éléments clés :

Disponibilité du tocilizumab et qualification du centre via le programme de distribution contrôlé

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'assurera que les hôpitaux et les centres associés qui dispensent Abecma, soient qualifiés conformément au programme de distribution contrôlé en :

- garantissant un accès immédiat et sur place à une dose de tocilizumab par patient avant la perfusion d'Abecma. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant chaque dose. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, s'assurant que des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab sont disponibles sur site.
- s'assurant que les professionnels de santé (PDS) impliqués dans le traitement d'un patient ont suivi intégralement le programme éducatif.

Programme pédagogique

Avant le lancement d'Abecma dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format du matériel pédagogique avec l'autorité nationale compétente.

Programme éducatif PDS

Tous les professionnels de santé censés prescrire, dispenser et administrer Abecma doivent recevoir un guide destiné aux professionnels de santé contenant des informations sur :

- l'identification du SRC et des effets indésirables neurologiques graves ;
- la prise en charge du SRC et des effets indésirables neurologiques graves ;
- la surveillance adéquate du SRC et des effets neurologiques graves ;
- la délivrance de toutes les informations pertinentes aux patients ;
- garantir un accès immédiat et sur place à une dose de tocilizumab par patient avant la perfusion d'Abecma. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant chaque dose dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, s'assurer que des mesures alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC sont disponibles sur site.
- les coordonnées pour le test d'échantillonnage de la tumeur après la survenue d'un cancer secondaire d'origine lymphocytaire T ;
- l'étude de suivi de la sécurité et de l'efficacité à long terme et l'importance de contribuer à cette étude ;
- la nécessité de s'assurer que les effets indésirables sont déclarés de façon appropriée et en temps opportun ;
- la nécessité de s'assurer que des instructions détaillées concernant la procédure de décongélation sont fournies.

Programme éducatif patients

Tous les patients traités par Abecma doivent recevoir une carte patient comportant les messages clés suivants :

- les risques de SRC et des effets indésirables neurologiques graves associés à Abecma ;
- la nécessité de signaler immédiatement les symptômes de suspicion de SRC et de NT à leur médecin traitant ;
- la nécessité de rester à proximité du lieu où Abecma a été administré pendant au moins 4 semaines après la perfusion d'Abecma ;
- la nécessité de conserver à tout moment la carte patient ;

- une mention rappelant au patient qu'il doit présenter la carte patient à tous les professionnels de santé, y compris dans les situations d'urgence, et un message destiné aux PDS indiquant que le patient a été traité par Abecma ;
 - des champs destinés à noter les coordonnées du médecin prescripteur et le numéro de lot.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Afin de caractériser de façon plus approfondie l'efficacité et la sécurité à long terme d'Abecma chez les patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener une étude prospective basée sur les données d'un registre, conformément à un protocole approuvé, et en soumettre les résultats.	Rapports intermédiaires à soumettre conformément au PGR Rapport final : Q1 2043

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-bis du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit, mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'Abecma chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre les résultats de l'étude de phase III KarMMa--3 (MM-003) comparant l'efficacité et la sécurité d'Abecma par rapport aux standards chez des sujets atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire.	Janvier 2024

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR (CASSETTE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Abecma 260 - 500 x 10⁶ cellules dispersion pour perfusion
idecabtagene vicleucel (lymphocytes T viables CAR-positifs)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés *ex vivo* en utilisant un vecteur lentiviral codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) qui reconnaît l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA).

Contient 260 - 500 x 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi :

CryoStor CS10, chlorure de sodium, gluconate de sodium, acétate de sodium trihydraté, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

10-30 ml par poche

30-70 ml par poche

55-100 ml par poche

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas irradier.

Utilisation intraveineuse.

Mélangez délicatement le contenu de la poche pendant la décongélation.

Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.

STOP. Vérifier l'identité du patient.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le produit congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide (≤ -130 °C).
Ne pas décongeler le produit avant son utilisation.
Ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux recommandations locales pour le traitement des déchets d'origine humaine.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1539/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

SEC :

Prénom :

Nom :

DDN du patient :

ID Aph / DIN :

JOIN :

Lot :

ID poche :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES -
POCHE DE PERFUSION**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Abecma 260 - 500 x 10⁶ cellules dispersion pour perfusion
idecabtagene vicleucel (lymphocytes T viables CAR-positifs)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés *ex vivo* en utilisant un vecteur lentiviral codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) qui reconnaît l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA).
Contient 260 - 500 x 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi : CryoStor CS10, chlorure de sodium, gluconate de sodium, acétate de sodium trihydraté, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion
10-30 ml par poche
30-70 ml par poche
55-100 ml par poche

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Ne pas irradier.
Utilisation intraveineuse.
Mélanger délicatement le contenu de la poche pendant la décongélation.
Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le produit congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide (≤ -130 °C).

Ne pas décongeler le produit avant utilisation.

Ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux recommandations locales pour le traitement des déchets d'origine humaine.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1539/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Prénom :

Nom :

Date de naissance du patient :

ID Aph / DIN :

JOIN :

Lot :

ID poche :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CERTIFICAT DE LIBÉRATION POUR
PERFUSION (RfC) INCLUS AVEC CHAQUE ENVOI POUR UN SEUL PATIENT**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Abecma 260 - 500 x 10⁶ cellules dispersion pour perfusion
idecabtagene vicleucel (lymphocytes T viables CAR-positifs)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés *ex vivo* en utilisant un vecteur lentiviral codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) qui reconnaît l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA).

3. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ ET DOSE DU MÉDICAMENT

ID poche pour administration	Volume de remplissage réel (ml)*	Nombre de lymphocytes T viables CAR-positifs par poche
ID poche :		
ID poche : <input type="checkbox"/> s.o.		
ID poche : <input type="checkbox"/> s.o.		
ID poche : <input type="checkbox"/> s.o.		
ID poche : <input type="checkbox"/> s.o.		
ID poche : <input type="checkbox"/> s.o.		
ID poche : <input type="checkbox"/> s.o.		
ID poche : <input type="checkbox"/> s.o.		
Nombre total de poches pour administration	Volume total de la dose	Dose (nombre total de lymphocytes T viables CAR-positifs)

*Le volume réel correspond au volume de médicament réparti dans chaque poche, qui peut ne pas être identique au volume cible indiqué sur l'étiquette de la poche du médicament.

4. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

5. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

CONSERVER CE DOCUMENT ET L'AVOIR À DISPOSITION PENDANT LA PRÉPARATION POUR L'ADMINISTRATION D'ABECMA.

Pour usage autologue uniquement.

6. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Sans objet.

7. DATE DE PÉREMPTION ET AUTRES INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU LOT

Informations concernant le médicament et la dose

Fabriqué par :	
Date de fabrication :	
Date de péremption :	
Pourcentage de viabilité cellulaire :	

8. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux recommandations locales pour le traitement des déchets d'origine humaine

9. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Informations sur le patient

Prénom :		Nom :	
Date de naissance :		Lot :	
JOIN :		Pays :	
ID Aph / DIN :			
SEC :			

10. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

11. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1539/001

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Abecma 260 - 500 x 10⁶ cellules dispersion pour perfusion idecabtagene vicleucel (lymphocytes T viables CAR-positifs)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra une carte d'alerte du patient. Lisez-la attentivement et suivez les instructions indiquées.
- Montrez toujours la carte patient à votre médecin ou à l'infirmier/ère lorsque vous le/la consultez ou si vous êtes hospitalisé.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Abecma et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Abecma
3. Comment est administré Abecma
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Abecma
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Abecma et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Abecma

Abecma est un type de médicament appelé « thérapie cellulaire avec des cellules génétiquement modifiées ». La substance active du médicament est l'idecabtagene vicleucel, qui est fabriqué à partir de vos propres globules blancs, appelés lymphocytes T.

Dans quel cas Abecma est-il utilisé

Abecma est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un myélome multiple, qui est un cancer de la moelle osseuse.

Ce traitement est administré lorsque les précédents traitements contre votre cancer n'ont pas été efficaces ou que le cancer a récidivé après les précédents traitements.

Comment agit Abecma

Les globules blancs sont extraits de votre sang et sont génétiquement modifiés de sorte qu'ils puissent cibler les cellules myélomateuses de votre corps.

Lorsque Abecma est perfusé dans votre sang, les globules blancs modifiés vont tuer les cellules myélomateuses.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Abecma

Ne recevez jamais Abecma

- si vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez être allergique, demandez l'avis de votre médecin.
- si vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans les médicaments qui vous seront administrés pour la chimiothérapie lymphodéplétive, qui est utilisé pour préparer votre corps à recevoir le traitement par Abecma.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Abecma si :

- Vous avez des problèmes pulmonaires ou cardiaques.
- Vous souffrez d'une hypotension.
- Vous avez subi une greffe de cellules souches au cours des 4 derniers mois.
- Vous présentez des signes ou symptômes de la réaction du greffon contre l'hôte. Cela se produit lorsque les cellules transplantées attaquent votre corps, entraînant des symptômes tels qu'un rash, des nausées, des vomissements, une diarrhée et des selles sanglantes.
- Vous avez une infection. L'infection sera traitée avant de vous administrer Abecma.
- Vous remarquez que les symptômes de votre cancer s'aggravent. Dans le myélome, ces symptômes peuvent inclure de la fièvre, une sensation de faiblesse, des douleurs osseuses, une perte de poids inexplicquée.
- Vous avez eu une infection par le cytomégalovirus (CMV), par le virus de l'hépatite B ou C ou par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Vous avez été vacciné(e) au cours des 6 semaines précédant le traitement ou prévoyez de l'être au cours des prochains mois.

Si vous êtes concerné(e) par l'un des cas ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Abecma.

Examens et contrôles

Avant que vous receviez Abecma, votre médecin :

- Vérifiera vos poumons, votre cœur et votre pression artérielle.
- Cherchera des signes d'infection ; toute infection sera traitée avant que vous ne receviez Abecma.
- Vérifiera si votre cancer s'aggrave.
- Vérifiera si vous avez une infection par le cytomégalovirus (CMV), le virus de l'hépatite B ou C ou le VIH.

Après que vous aurez reçu Abecma

- Il existe des effets indésirables graves dont vous devez informer immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère et qui nécessitent une consultation médicale immédiate. Voir rubrique 4 « Effets indésirables graves ».
- Votre médecin vérifiera régulièrement votre numération sanguine car le nombre de cellules sanguines peut diminuer.
- Restez à proximité du centre de l'établissement de santé où vous avez reçu Abecma pendant au moins 4 semaines. Voir rubriques 3 et 4.
- Ne donnez pas votre sang, vos organes, vos tissus ou vos cellules pour transplantation.

Enfants et adolescents

Abecma ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Abecma

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Médicaments affectant votre système immunitaire

Avant de recevoir Abecma, informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, tels que des corticoïdes. En effet, ces médicaments peuvent interférer l'effet d'Abecma.

Voir rubrique 3 pour les informations sur les médicaments qui vous seront administrés avant que vous receviez Abecma.

Vaccins vivants

Vous ne devez pas recevoir certains vaccins appelés vaccins vivants :

- dans les 6 semaines qui précèdent la cure de chimiothérapie de courte durée (appelée chimiothérapie lymphodéplétive) pour préparer votre organisme à recevoir Abecma.
- au cours du traitement par Abecma.
- après le traitement pendant la restauration de votre système immunitaire.

Si vous devez être vacciné(e), parlez-en à votre médecin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament. En effet, les effets d'Abecma chez la femme enceinte ou allaitante ne sont pas connus, et Abecma pourrait être dangereux pour le fœtus ou votre nouveau-né/enfant allaité.

- Si vous êtes ou pensez être enceinte après le traitement par Abecma, parlez-en immédiatement à votre médecin.
- Vous devez réaliser un test de grossesse avant le début du traitement. Abecma ne devrait être administré que si le résultat indique que vous n'êtes pas enceinte.

Parlez de la grossesse avec votre médecin si vous avez reçu Abecma.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines, et n'effectuez pas d'activités nécessitant une vigilance particulière pendant au moins 8 semaines après avoir reçu le traitement ou tant que votre médecin ne vous a pas dit que vous n'avez pas totalement récupéré après le traitement. Abecma peut provoquer des somnolences, une confusion ou des convulsions (crises d'épilepsie).

Abecma contient du sodium, du potassium et du diméthylsulfoxyde (DMSO)

Ce médicament contient jusqu'à 752 mg sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par dose. Cela équivaut à 37,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Ce médicament contient jusqu'à 274 mg de potassium par dose. À prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

Si vous n'avez jamais été exposé(e) au DMSO, vous devez rester sous observation étroite pendant les premières minutes de la perfusion.

3. Comment Abecma vous sera administré

Don de sang pour la préparation d'Abecma à partir de vos globules blancs

- Votre médecin prélèvera une certaine quantité de votre sang à l'aide d'un tube (cathéter) placé dans votre veine. Certains de vos globules blancs seront séparés de votre sang et le reste de votre sang sera réinjecté dans votre corps. Ceci est appelé la « leucaphérèse » et peut durer de 3 à 6 heures. Cette procédure peut nécessiter d'être répétée.
- Vos globules blancs seront congelés et envoyés en vue de la préparation d'Abecma.

Autres médicaments donnés avant le traitement par Abecma

- Quelques jours avant le traitement par Abecma, votre médecin vous donnera un traitement court appelé chimiothérapie lymphodéplétive, afin d'éliminer vos globules blancs existants.
- Peu de temps avant de recevoir Abecma, vous recevrez du paracétamol et un antihistaminique afin de prévenir les réactions à la perfusion et de diminuer le risque de fièvre.

Comment Abecma vous est-il donné

- Votre médecin vérifiera qu'Abecma a été préparé à partir de votre propre sang en vérifiant que les informations permettant d'identifier le patient sur les étiquettes des médicaments correspondent à vos coordonnées.
- Abecma est administré par perfusion goutte-à-goutte à travers un tube placé dans votre veine.

Après avoir reçu Abecma

- Restez à proximité de l'établissement de santé où vous avez reçu Abecma pendant au moins 4 semaines.
- Vous pouvez être surveillé(e) quotidiennement dans le centre de traitement pendant au moins 10 jours afin que l'on vérifie si votre traitement fonctionne - et que vous ne receviez de l'aide si vous avez des effets indésirables. Voir rubriques 2 et 4.
- Ne pas faire de don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules destinées à une greffe.

Si vous manquez un rendez-vous

Appelez votre médecin ou l'établissement de santé dès que possible pour prendre un autre rendez-vous.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants après la perfusion d'Abecma. Ils surviennent généralement au cours des 8 premières semaines qui suivent la perfusion, mais peuvent également se développer ultérieurement :

- de la fièvre, des frissons, des difficultés respiratoires, des vertiges ou des étourdissements, des nausées, des maux de tête, des battements cardiaques rapides, une pression artérielle basse ou de la fatigue ; ce sont peut-être les symptômes du syndrome de relargage des cytokines ou SRC, qui peut être grave ou potentiellement mortel.
- confusion, difficultés à mémoriser, difficultés à parler ou ralentissement de la parole, difficulté à comprendre lorsqu'une personne parle, perte d'équilibre ou de coordination, désorientation, être moins alerte (diminution de l'état de conscience) ou somnolence excessive, perte de conscience, délire, crises d'épilepsie (convulsions), tremblements ou faiblesse avec perte de mouvement d'un côté du corps. Des symptômes de parkinsonisme, tels que des tremblements, des mouvements lents et de la raideur.
- tout signe d'infection, qui peut comprendre de la fièvre, des frissons ou des tremblements, une toux, un essoufflement, une respiration rapide et un pouls rapide.
- sensation de grande fatigue ou de faiblesse ou d'essoufflement, ce qui peut être le signe d'un faible taux de globules rouges (anémie).
- Des saignements ou des bleus survenant plus facilement sans cause apparente, y compris des saignements de nez ou des saignements de la bouche ou des intestins, qui peuvent être un signe de faibles taux de plaquettes dans votre sang.

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables ci-dessus car vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent.

Autres effets indésirables possibles

Très fréquents : pouvant toucher plus d'une personne sur 10

- manque d'énergie
- tension artérielle élevée
- diminution de l'appétit
- constipation
- gonflement des chevilles, des bras, des jambes et du visage
- douleur articulaire
- faible nombre de globules blancs (neutrophiles, leucocytes et lymphocytes), qui peut augmenter le risque d'infection
- infections, y compris pneumonie ou infections des voies respiratoires, de la bouche, de la peau, des voies urinaires ou du sang, qui peuvent être bactériennes, virales ou fongiques
- résultats de tests de laboratoire montrant de faibles niveaux d'anticorps, appelés immunoglobulines (hypogammaglobulinémie), qui sont importants dans la lutte contre les infections
- résultats des tests de laboratoire montrant une diminution des niveaux de calcium, sodium, magnésium, potassium, phosphate ou albumine, ce qui peut provoquer de la fatigue, une faiblesse musculaire ou des crampes ou un rythme cardiaque irrégulier.
- résultats des tests de laboratoire montrant des taux élevés d'enzymes hépatiques (test de la fonction hépatique anormal) ou un niveau plus élevé d'une protéine (protéine C-réactive) dans le sang qui peut indiquer une inflammation.

Fréquents : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- inflammation sévère due à l'activation de votre système immunitaire, qui pourrait entraîner des dommages graves dans le corps
- difficulté à dormir
- douleur musculaire
- mouvements anormaux du corps ou manque de coordination
- rythme cardiaque irrégulier ou inégal
- liquide dans les poumons
- faible taux d'oxygène dans le sang, ce qui peut provoquer un essoufflement, une confusion ou une somnolence

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou à pharmacien. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Abecma

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux médecins.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la cassette et de la poche de perfusion après EXP.

À conserver et transporter congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide (≤ -130 °C). Ne pas décongeler le produit tant que tout n'est pas prêt pour l'utilisation. Ne pas recongeler.

N'utilisez pas ce médicament si la poche de perfusion a été endommagée ou si elle fuit.

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux recommandations locales pour le traitement des déchets d'origine humaine.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Abecma

- La substance active est l'idecabtagene vicleucel. Chaque poche de perfusion d'Abecma contient une dispersion de cellules idecabtagene vicleucel à une concentration dépendante du lot de lymphocytes T autologues génétiquement modifiés de façon à exprimer un récepteur antigénique chimérique anti-BCMA (lymphocytes T viables CAR-positifs). Une ou plusieurs poches de perfusion contiennent au total de 260 à 500 x 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs.
- Les autres composants (excipients) sont : Cryostor CS10, chlorure de sodium, gluconate de sodium, acétate de sodium trihydraté, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2 « Abecma contient du sodium, du potassium et du diméthylsulfoxyde (DMSO) ».

Comment se présente Abecma et contenu de l'emballage extérieur

Abecma est une dispersion pour perfusion incolore, fournie dans une ou plusieurs poches de perfusion emballées individuellement dans une cassette en métal. Chaque poche contient de 10 ml à 100 ml de suspension cellulaire.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Il est important de lire l'intégralité de ces instructions avant l'administration d'Abecma.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

- Abecma doit être transporté dans le centre de traitement dans des récipients fermés résistants et étanches.
- Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de santé manipulant Abecma doivent prendre des précautions appropriées (port de gants et protection oculaire) afin d'éviter une transmission éventuelle de maladies infectieuses.

Préparation avant l'administration

- Avant la perfusion d'Abecma, il doit être confirmé que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient qui figurent sur la ou les cassette(s), sur la ou les poche(s) de perfusion d'Abecma et sur le certificat de libération pour perfusion (RfiC).
- La poche de perfusion d'Abecma ne doit pas être retirée de la cassette si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient prévu. En cas de non-concordance entre les étiquettes et les identifiants du patient, le laboratoire pharmaceutique devra être contacté immédiatement.
- Si plusieurs poches de perfusion ont été reçues pour le traitement, elles doivent être décongelées une par une. La décongélation et la perfusion d'Abecma doivent être coordonnées. L'heure de début de la perfusion doit être confirmée à l'avance, et l'heure de début de la décongélation doit être ajustée de sorte qu'Abecma soit disponible pour la perfusion lorsque le patient est prêt.

Décongélation

- Sortir la poche de perfusion d'Abecma et l'inspecter pour détecter toute atteinte à l'intégrité du récipient telle que des cassures ou des fissures avant la décongélation. Si la poche de perfusion semble avoir été endommagée ou si elle fuit, elle ne doit pas être perfusée et doit être éliminée conformément aux recommandations locales pour le traitement des déchets d'origine humaine.
- Placer la poche de perfusion à l'intérieur d'une seconde poche stérile.
- Décongeler Abecma à environ 37 °C à l'aide d'un dispositif de décongélation approuvé ou d'un bain-marie jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de glace visible dans la poche de perfusion. Mélanger délicatement le contenu de la poche pour disperser les amas de cellules. S'il reste des amas de cellules visibles, continuer de mélanger doucement le contenu de la poche. Les petits amas de cellules doivent être dispersés en les mélangeant manuellement délicatement. Abecma ne doit pas être lavé, centrifugé et/ou remis en suspension dans un nouveau milieu avant la perfusion.

Administration d'Abecma

- Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.
- La perfusion intraveineuse d'Abecma doit uniquement être administrée par un professionnel de la santé présentant une expérience avec les patients immunodéprimés et prêt à gérer toute anaphylaxie.
- Vérifier que du tocilizumab et un équipement d'urgence sont disponibles avant la perfusion et pendant la période de récupération. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant sur la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, s'assurer que des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC sont disponibles sur site en remplacement du tocilizumab.
- Un abord veineux central peut être utilisé pour la perfusion d'Abecma et il est encouragé chez les patients dont l'abord périphérique est difficile.
- Confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur la poche de perfusion d'Abecma.
- Amorcer la tubulure du set de perfusion avec une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) avant la perfusion.
- Abecma doit être perfusé dans l'heure suivant le début de la décongélation, aussi rapidement que l'écoulement par gravité le permet.

- Une fois que tout le contenu de la poche de perfusion a été perfusé, rincer la tubulure avec la solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) au même débit de perfusion, afin de s'assurer que la totalité du produit a été administrée.
- Suivre la même procédure pour toutes les poches de perfusion prévues pour le patient identifié.

Élimination d'Abecma

- Le médicament non utilisé et tous les déchets ayant été en contact avec Abecma (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux conformément aux recommandations locales pour le traitement des déchets d'origine humaine.

Exposition accidentelle

- Les recommandations locales pour la manipulation des matières d'origine humaine doivent être suivies en cas d'exposition accidentelle, Les surfaces de travail et les matériels susceptibles d'avoir été en contact avec Abecma doivent être décontaminés en utilisant un désinfectant approprié.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant idecabtagene vicleucel, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Compte tenu de l'ensemble des données soumises dans le cadre de la revue cumulative pour le parkinsonisme, il existe au moins une possibilité raisonnable de causalité entre Abecma et le parkinsonisme, sur la base d'un mécanisme d'action plausible et d'un cas issu d'un essai clinique d'Abecma (BB2121-MM-002) avec un cas de parkinsonisme de grade 3 concomitant à d'autres symptômes de neurotoxicité au jour 18 considéré comme pertinent.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à idecabtagene vicleucel, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant idecabtagene vicleucel demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.