

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abecma, 260–500 x 10<sup>6</sup> komórek, dyspersja do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### 2.1 Opis ogólny

Abecma (idekabtagen wikleucel) to zmodyfikowana genetycznie autologiczna immunoterapia złożona z ludzkich limfocytów T transdukowanych wektorem lentiwirusowym (ang. lentiviral vector, LVV) kodującym chimeryczny receptor antygenowy (ang. chimeric antigen receptor, CAR) rozpoznający antygen dojrzewania limfocytów B.

### 2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każdy przeznaczony dla konkretnego pacjenta worek infuzyjny produktu Abecma zawiera dyspersję komórek idekabtagenu wikleucelu o zależnym od serii stężeniu autologicznych limfocytów T zmodyfikowanych genetycznie w taki sposób, aby wykazywały ekspresję chimerycznego receptora antygenowego (żywe limfocyty T z ekspresją receptora CAR) skierowanego przeciwko antygenowi dojrzewania limfocytów B (ang. B cell maturation antigen, BCMA). Gotowy produkt jest pakowany w jednym albo większej liczbie worków infuzyjnych zawierających dyspersję 260 do 500 x 10<sup>6</sup> żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR.

Każdy worek infuzyjny zawiera 10–30 ml, 30–70 ml lub 55–100 ml dyspersji do infuzji.

Skład komórkowy i ostateczna liczba komórek różnią się pomiędzy seriami pochodzącymi od poszczególnych pacjentów. Oprócz limfocytów T mogą być obecne komórki naturalnej cytotoksyczności (ang. natural killer, NK). Informacje ilościowe dotyczące liczby żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR na worek są przedstawione w certyfikacie dopuszczenia do infuzji (ang. release for infusion certificate, RfIC) znajdującym się na wewnętrznej stronie pokrywy zbiornika suchego używanego do transportu.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 5% dimetylosulfotlenku (DMSO), maksymalnie 752 mg sodu i maksymalnie 274 mg potasu na dawkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji.

Bezbarwna dyspersja.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Abecma jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Abecma należy podawać wyłącznie w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym.

Leczenie produktem Abecma należy rozpocząć pod kierunkiem i prowadzić pod nadzorem pracownika służby zdrowia posiadającego doświadczenie w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego oraz przeszkolonego w zakresie podawania produktu Abecma i leczenia pacjentów z zastosowaniem tego produktu.

Przed rozpoczęciem infuzji produktu Abecma muszą być dostępne: co najmniej jedna dawka tocilizumabu do zastosowania w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS) oraz wyposażenie ratunkowe. Ośrodek leczniczy musi być w stanie uzyskać dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym wypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków, odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu muszą być dostępne przed rozpoczęciem infuzji.

#### Dawkowanie

Produkt leczniczy Abecma jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego (patrz punkt 4.4). Wytworzenie i zwolnienie do obrotu produktu Abecma trwa zazwyczaj około 4–5 tygodni.

Leczenie obejmuje infuzję jednej dawki dyspersji żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR zawartej w jednym albo większej liczbie worków infuzyjnych. Dawka docelowa wynosi  $420 \times 10^6$  żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR, przy czym zakres wynosi 260 do  $500 \times 10^6$  żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR. Dodatkowe informacje dotyczące dawki znajdują się w dołączonym do produktu certyfikacie dopuszczenia do infuzji (RfIC).

#### *Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna)*

Należy podawać przez 3 dni chemioterapię limfodeplecyjną złożoną z cyklofosfamidu w dawce  $300 \text{ mg/m}^2$  w podaniu dożylnym i fludarabiny w dawce  $30 \text{ mg/m}^2$  w podaniu dożylnym. Informacje dotyczące dostosowania dawki w przypadku zaburzenia czynności nerek znajdują się w Charakterystykach Produktów Leczniczych dotyczących cyklofosfamidu i fludarabiny.

Produkt Abecma należy podać po upływie 2 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej, najpóźniej po 9 dniach. Przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej należy potwierdzić dostępność produktu Abecma. W przypadku opóźnienia podania infuzji po zakończeniu chemioterapii limfodeplecyjnej o więcej niż 4 tygodnie należy ponownie poddać pacjenta chemioterapii limfodeplecyjnej przed podaniem produktu Abecma.

#### *Premedykacja*

W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji związanej z infuzją u pacjenta należy zastosować premedykację paracetamolem (500 do 1000 mg doustnie) i difenhydraminą (12,5 mg dożylnie albo 25 do 50 mg doustnie) albo innym lekiem przeciwhistaminowym  $H_1$  na około 30 do 60 minut przed rozpoczęciem infuzji produktu Abecma.

Należy unikać profilaktycznego stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, ponieważ mogą one wpływać na aktywność produktu Abecma. Należy unikać stosowania terapeutycznych dawek kortykosteroidów na 72 godziny przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej oraz po infuzji produktu Abecma, z wyjątkiem stosowania ich w celu leczenia zespołu uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS), toksyczności neurologicznych oraz w innych zagrażających życiu stanach nagłych (patrz punkt 4.4).

#### *Ocena kliniczna przed podaniem infuzji*

W niektórych grupach pacjentów narażonych na ryzyko należy opóźnić leczenie produktem Abecma (patrz punkt 4.4).

#### *Monitorowanie po zakończeniu infuzji*

- Przez pierwsze 10 dni po podaniu infuzji pacjentów należy monitorować w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych.
- Po upływie pierwszych 10 dni od podania infuzji pacjenta należy monitorować zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Pacjentów należy poinformować, aby przez co najmniej 4 tygodnie po podaniu infuzji przebywali w pobliżu (w odległości maksymalnie 2 godzin podróży) wykwalifikowanego ośrodka leczniczego.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci zakażeni ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV)*

Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z czynnym zakażeniem HIV, HBV ani HCV. Przed pobraniem komórek w celu wytworzenia produktu leczniczego należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku zakażenia wirusem HBV, czynnego zakażenia wirusem HIV i czynnego zakażenia wirusem HCV. Materiał pobrany metodą leukaferazy od pacjentów z czynnym zakażeniem wirusem HIV albo czynnym zakażeniem wirusem HCV nie zostanie dopuszczony do wytwarzania produktu Abecma (patrz punkt 4.4).

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.1).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Abecma u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Produkt Abecma jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego.

##### *Podanie*

- NIE stosować filtra antyleukocytarnego.
- Przed rozpoczęciem infuzji i podczas rekonwalescencji należy zapewnić dostępność tocilizumabu lub – w wyjątkowym wypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków – odpowiednich alternatyw oraz wyposażenia ratunkowego.
- Na potrzeby infuzji produktu Abecma można wykorzystać centralny dostęp żylny, przy czym jest on zalecany u pacjentów z niedostatecznym dostępem obwodowym.
- Należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta jest zgodna z danymi identyfikacyjnymi pacjenta zamieszczonymi na worku infuzyjnym z produktem Abecma.

Instrukcja dotycząca przygotowania, podawania, przypadkowej ekspozycji i utylizacji produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Identyfikowalność

Należy przestrzegać wymogów dotyczących identyfikowalności produktów leczniczych stosowanych w zaawansowanych terapiach komórkowych. W celu zapewnienia identyfikowalności nazwę produktu, numer serii oraz imię i nazwisko pacjenta przyjmującego produkt należy przechowywać przez 30 lat od upłynięcia terminu ważności produktu.

#### Powody opóźnienia leczenia

Ze względu na ryzyko związane z leczeniem produktem Abecma należy opóźnić podanie infuzji o maksymalnie 7 dni w przypadku występowania u pacjenta któregokolwiek z poniższych stanów:

- nieustępujące ciężkie zdarzenia niepożądane (w szczególności zdarzenia dotyczące płuc, zdarzenia dotyczące serca albo niedociśnienie tętnicze), w tym ciężkie działania niepożądane występujące po uprzednim zastosowaniu chemioterapii;
- czynne zakażenia albo choroby zapalne (w tym zapalenie płuc, zapalenie mięśnia sercowego albo zapalenie wątroby);
- czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GVHD).

#### Zastosowanie autologiczne

Produkt Abecma jest przeznaczony wyłącznie do zastosowania autologicznego i w żadnym wypadku nie może być podawany innym pacjentom. Przed infuzją należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta jest zgodna z danymi identyfikacyjnymi pacjenta zamieszczonymi na worku infuzyjnym, kasecie z produktem Abecma i certyfikacie dopuszczenia do infuzji (RfIC). Nie wolno podawać produktu Abecma, jeżeli informacje na etykiecie pacjenta nie są zgodne z danymi pacjenta, który ma otrzymać infuzję.

#### Choroby współistniejące

Pacjenci z czynnym zaburzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) albo nieprawidłową czynnością nerek, wątroby, płuc albo serca są prawdopodobnie bardziej narażeni na następstwa opisanych poniżej działań niepożądanych i wymagają szczególnej uwagi.

#### Choroby ośrodkowego układu nerwowego

Brak doświadczenia w zakresie stosowania produktu Abecma u pacjentów z zajęciem OUN przez szpiczaka oraz innymi występującymi wcześniej, klinicznie istotnymi chorobami w obrębie OUN.

#### Przebyte w przeszłości allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych

Nie zaleca się podawania produktu Abecma pacjentom w ciągu 4 miesięcy po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. stem cell transplant, SCT) ze względu na potencjalne ryzyko zaostrzenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) przez produkt Abecma. Leukaferezę na potrzeby wytwarzania produktu Abecma należy przeprowadzić po upływie co najmniej 12 tygodni od allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

## Wczesniejsze leczenie produktami skierowanymi przeciwko BCMA

Doświadczenie w zakresie stosowania produktu Abecma u pacjentów wcześniej leczonych produktami ukierunkowanymi na BCMA jest ograniczone.

Doświadczenie w zakresie ponownego leczenia pacjentów drugą dawką produktu Abecma jest ograniczone. Odpowiedzi po ponownym leczeniu produktem leczniczym Abecma były niezbyt częste i mniej trwałe niż w przypadku pierwszego leczenia. Ponadto u pacjentów poddawanych ponownemu leczeniu obserwowano zgony.

### Zespół uwalniania cytokin

Po podaniu infuzji produktu Abecma występowały przypadki zespołu uwalniania cytokin (CRS), w tym reakcje prowadzące do zgonu albo zagrażające życiu. U niemal wszystkich pacjentów wystąpił w pewnym stopniu CRS. Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 1 dzień (zakres: 1 do 12) (patrz punkt 4.8).

#### *Monitorowanie i postępowanie w przypadku CRS*

CRS należy stwierdzić na podstawie obrazu klinicznego. Pacjentów należy poddać ocenie pod kątem innych przyczyn gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia tętniczego oraz zastosować odpowiednie leczenie. Zgłaszano, że CRS jest związany z objawami limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)/zespołu aktywacji makrofagów (ang. macrophage activation syndrome, MAS), a przebieg obu tych zespołów może częściowo się pokrywać pod względem fizjologicznym. MAS jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu i należy uważnie monitorować pacjentów, czy nie występują u nich objawy MAS. Leczenie MAS należy prowadzić zgodnie z wytycznymi instytucji.

Przed rozpoczęciem infuzji produktu Abecma w ośrodku musi znajdować się i być dostępna do podania jedna dawka tocilizumabu dla każdego pacjenta. Ośrodek leczniczy musi być w stanie uzyskać dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym wypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków, ośrodek leczniczy musi mieć dostęp do odpowiednich alternatywnych środków zamiast tocilizumabu do leczenia CRS. Przez pierwsze 10 dni po podaniu infuzji produktu Abecma pacjentów należy monitorować w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS. Po upływie pierwszych 10 dni od podania infuzji pacjenta należy monitorować zgodnie z zaleceniami lekarza. Należy zalecić pacjentom, aby przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji przebywali w pobliżu (w odległości maksymalnie 2 godzin podróży) wykwalifikowanego ośrodka leczniczego i aby w razie wystąpienia w dowolnym momencie objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS natychmiast wezwali pomoc medyczną.

W momencie wystąpienia pierwszego objawu przedmiotowego CRS należy włączyć leczenie wspomagające, tocilizumab albo tocilizumab i kortykosteroidy, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 1. Produkt Abecma może w dalszym ciągu ulegać ekspansji i utrzymywać się po podaniu tocilizumabu i kortykosteroidów (patrz punkt 4.5).

U pacjentów, u których wystąpił CRS, należy uważnie monitorować czynność serca i narządów do momentu ustąpienia objawów. W przypadku ciężkiego albo zagrażającego życiu CRS należy rozważyć monitorowanie na oddziale intensywnej terapii i leczenie wspomagające.

W razie podejrzenia wystąpienia równocześnie z CRS toksyczności neurologicznej należy leczyć toksyczność neurologiczną zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 2 i zastosować bardziej agresywną spośród interwencji określonych w Tabelach 1 i 2 w odniesieniu do tych dwóch reakcji.

U pacjentów z opornym na leczenie CRS, który wystąpił w ciągu 72 godzin po podaniu infuzji produktu Abecma, charakteryzującym się utrzymującą się gorączką, toksycznym działaniem na narządy końcowe (np. niedotlenienie, niedociśnienie tętnicze) i (lub) HLH/MAS, którego stopień

nasilenia nie zmniejsza się w ciągu 12 godzin po zastosowaniu interwencji pierwszego rzutu, zaleca się wcześniejsze zwiększenie dawki (tj. podanie większej dawki kortykosteroidów, alternatywnych leków przeciwcytokinowych, leczenia skierowanego przeciwko limfocytom T).

**Tabela 1. Wytyczne dotyczące oceny stopnia nasilenia i leczenia CRS**

Stopień nasilenia CRS <sup>a</sup>	Tocilizumab	Kortykosteroidy
<p><b>Stopień 1</b> Objawy podmiotowe wymagają wyłącznie leczenia objawowego (np. gorączka, nudności, zmęczenie, ból głowy, ból mięśni, złe samopoczucie).</p>	<p>W przypadku wystąpienia po upływie 72 godzin lub więcej od podania infuzji leczyć objawowo. W przypadku wystąpienia przed upływem 72 godzin od podania infuzji i niedostatecznej kontroli objawów przy zastosowaniu jedynie leczenia wspomagającego, rozważyć podanie tocilizumabu w dawce 8 mg/kg dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczać 800 mg).</p>	<p>—</p>
<p><b>Stopień 2</b> Objawy podmiotowe wymagają umiarkowanej interwencji i wykazują odpowiedź na nią. Zapotrzebowanie na tlen mniejsze niż 40% FiO<sub>2</sub>, niedociśnienie tętnicze wykazujące odpowiedź na podaż płynów albo małą dawkę jednego leku wazopresyjnego, albo toksyczność narządowa stopnia 2.</p>	<p>Podać tocilizumab w dawce 8 mg/kg dożylnie przez godzinę (nie przekraczać 800 mg).</p>	<p>Rozważyć podawanie deksametazonu w dawce 10 mg dożylnie co 12 do 24 godzin.</p>
<p><b>Stopień 3</b> Objawy podmiotowe wymagają agresywnej interwencji i wykazują odpowiedź na nią. Gorączka, zapotrzebowanie na tlen większe lub równe 40% FiO<sub>2</sub>, niedociśnienie tętnicze wymagające zastosowania dużych dawek albo wielu leków wazopresyjnych, toksyczność narządowa stopnia 3 albo zwiększona aktywność aminotransferaz stopnia 4.</p>	<p>Podać tocilizumab w dawce 8 mg/kg dożylnie przez godzinę (nie przekraczać 800 mg).</p>	<p>Podawać deksametazon (np. 10 mg dożylnie co 12 godzin).</p>

Stopień nasilenia CRS <sup>a</sup>	Tocilizumab	Kortykosteroidy
<p><b>Dotyczy stopni 2 i 3:</b>            W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin albo gwałtownej progresji podać ponownie tocilizumab oraz zwiększyć dawkę i częstość podawania deksametazonu (20 mg dożylnie co 6 do 12 godzin).            W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin albo dalszej gwałtownej progresji zmienić lek na metyloprednizolon w dawce 2 mg/kg, a następnie podawać dawkę 2 mg/kg podzieloną na 4 dawki na dobę.            W przypadku włączenia steroidów kontynuować podawanie steroidów przez co najmniej 3 dawki i zmniejszać dawkę stopniowo przez maksymalnie 7 dni.            Po podaniu 2 dawek tocilizumabu rozważyć podanie alternatywnych leków przeciwcytokinowych.            Nie podawać więcej niż 3 dawek tocilizumabu w ciągu 24 godzin albo 4 dawek łącznie.</p>		
<p><b>Stopień 4</b>            Objawy podmiotowe zagrażające życiu.            Konieczność wspomagania oddychania, zastosowania ciągłej żylny-żylny hemodializy (ang. continuous veno-venous hemodialysis, CVVHD) albo toksyczności narządowe stopnia 4 (z wyjątkiem zwiększonej aktywności aminotransferaz).</p>	<p>Podać tocilizumab w dawce 8 mg/kg dożylnie przez godzinę (nie przekraczać 800 mg).</p>	<p>Podawać deksametazon w dawce 20 mg dożylnie co 6 godzin.</p>
<p><b>Dotyczy stopnia 4:</b>            Po podaniu 2 dawek tocilizumabu rozważyć podanie alternatywnych leków przeciwcytokinowych. Nie podawać więcej niż 3 dawek tocilizumabu w ciągu 24 godzin albo 4 dawek łącznie.            W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin rozważyć stosowanie metyloprednizolonu (1 do 2 g, w razie potrzeby powtarzać podanie dawki co 24 godziny; zmniejszać dawkę stopniowo według wskazań klinicznych) albo leczenie skierowane przeciwko limfocytom T, na przykład cyklofosfamid w dawce 1,5 g/m<sup>2</sup> albo inne leki.</p>		

<sup>a</sup> Lee i wsp., 2014

### Neurologiczne działania niepożądane

Po zastosowaniu leczenia produktem Abecma występowały działania neurotoksyczne, takie jak afazja i encefalopatia, które mogą być ciężkie lub zagrażać życiu. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia neurotoksyczności wynosiła 2 dni (zakres: 1 do 10 dni). Działania neurotoksyczne mogą występować jednocześnie z CRS, po ustąpieniu CRS albo w przypadku braku CRS (patrz punkt 4.8).

#### *Monitorowanie i leczenie działań neurotoksycznych*

Przez pierwsze 10 dni po podaniu infuzji produktu Abecma pacjentów należy monitorować w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe neurotoksyczności. Po upływie pierwszych 10 dni od podania infuzji pacjenta należy monitorować zgodnie z zaleceniami lekarza. Należy zalecić pacjentom, aby przez co najmniej 4 tygodnie po podaniu infuzji przebywali w pobliżu (w odległości maksymalnie 2 godzin podróży) wykwalifikowanego ośrodka leczniczego i aby w razie wystąpienia w dowolnym momencie objawów przedmiotowych lub podmiotowych neurotoksyczności natychmiast wezwali pomoc medyczną.



W razie podejrzenia wystąpienia działania neurotoksycznego należy wdrożyć leczenie zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 2. Należy wykluczyć inne przyczyny wystąpienia objawów neurologicznych. W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu objawów neurologicznych należy zastosować leczenie wspomagające w warunkach intensywnej opieki.

W razie podejrzenia wystąpienia CRS równocześnie z działaniem neurotoksycznym należy leczyć go zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 1 i zastosować bardziej agresywną spośród interwencji określonych w Tabelach 1 i 2 w odniesieniu do tych dwóch reakcji.

**Tabela 2. Wytyczne dotyczące oceny stopnia nasilenia i leczenia działania neurotoksycznego**

<b>Stopień nasilenia działania neurotoksycznego<sup>a</sup></b>	<b>Kortykosteroidy i leki przeciwpadaczkowe</b>
<p><b>Stopień 1</b> Łagodne albo bezobjawowe</p>	<p>Rozpocząć podawanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. W przypadku wystąpienia po upływie 72 godzin lub więcej od podania infuzji obserwować pacjenta. W przypadku wystąpienia przed upływem 72 godzin od podania infuzji i niedostatecznej kontroli objawów przy zastosowaniu jedynie leczenia wspomagającego rozważyć podawanie deksametazonu w dawce 10 mg dożylnie co 12 do 24 godzin przez 2 do 3 dni.</p>
<p><b>Stopień 2</b> Umiarkowane</p>	<p>Rozpocząć podawanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. Rozpocząć podawanie deksametazonu w dawce 10 mg dożylnie co 12 godzin przez 2 do 3 dni albo dłużej w przypadku utrzymujących się objawów. W przypadku łącznej ekspozycji na steroidy dłuższej niż 3 dni rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki. Nie zaleca się stosowania steroidów w przypadku izolowanych bólów głowy stopnia 2. W przypadku braku poprawy po 24 godzinach albo zaostrzenia działania neurotoksycznego zwiększyć dawkę i (lub) częstość podawania deksametazonu do maksymalnie 20 mg dożylnie co 6 godzin.</p>
<p><b>Stopień 3</b> Ciężkie albo istotne z medycznego punktu widzenia, ale niezagrażające bezpośrednio życiu; wymagające hospitalizacji albo przedłużenia hospitalizacji; powodujące niepełnosprawność.</p>	<p>Rozpocząć podawanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. Rozpocząć podawanie deksametazonu w dawce od 10 do 20 mg dożylnie co 8 do 12 godzin. Nie zaleca się stosowania steroidów w przypadku izolowanych bólów głowy stopnia 3. W przypadku braku poprawy po 24 godzinach albo zaostrzenia działania neurotoksycznego zmienić lek na metyloprednizolon (dawka nasycająca 2 mg/kg, a następnie dawka 2 mg/kg podzielona na 4 dawki na dobę; zmniejszać dawkę stopniowo w ciągu 7 dni). W razie podejrzenia obrzęku mózgu rozważyć hiperwentylację i leczenie z zastosowaniem leków hiperosmolarnych. Podać metyloprednizolon w dużej dawce (1 do 2 g, w razie potrzeby powtarzać podanie dawki co 24 godziny; zmniejszać dawkę stopniowo według wskazań klinicznych) i cyklofosfamid w dawce 1,5 g/m<sup>2</sup>.</p>

Stopień nasilenia działania neurotoksycznego <sup>a</sup>	Kortykosteroidy i leki przeciwpadaczkowe
<p><b>Stopień 4</b> Zagrażające życiu.</p>	<p>Rozpocząć podawanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych.</p> <p>Rozpocząć podawanie deksametazonu w dawce 20 mg dożylnie co 6 godzin.</p> <p>W przypadku braku poprawy po 24 godzinach albo zaostrzenia działania neurotoksycznego zmienić lek na metyloprednizolon w dużej dawce (1 do 2 g, w razie potrzeby powtarzać podawanie dawki co 24 godziny; zmniejszać dawkę stopniowo według wskazań klinicznych). Rozważyć podanie cyklofosfamidu w dawce 1,5 g/m<sup>2</sup>.</p> <p>W razie podejrzenia obrzęku mózgu rozważyć hiperwentylację i leczenie z zastosowaniem leków hiperosmolarnych. Podać metyloprednizolon w dużej dawce (1 do 2 g, w razie potrzeby powtarzać podanie dawki co 24 godziny; zmniejszać dawkę stopniowo według wskazań klinicznych) i cyklofosfamid w dawce 1,5 g/m<sup>2</sup>.</p>

<sup>a</sup> Ocena stopnia nasilenia działań neurotoksycznych według Powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) w wersji 4.

#### Utrzymujące się cytopenie

Po chemioterapii limfodeplecyjnej i podaniu infuzji produktu Abecma u pacjentów mogą wystąpić utrzymujące się cytopenie (patrz punkt 4.8). Przed podaniem i po podaniu infuzji produktu Abecma należy monitorować liczbę krwinek. Cytopenie należy leczyć z zastosowaniem mieloidalnego czynnika wzrostu i przetoczeń krwi zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce.

#### Zakażenia i gorączka neutropeniczna

Produktu Abecma nie należy podawać pacjentom z czynnymi zakażeniami ani chorobami zapalnymi. Po przyjęciu produktu Abecma u pacjentów występowały ciężkie zakażenia, w tym zakażenia zagrażające życiu albo prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8). Przed podaniem i po podaniu infuzji produktu Abecma należy monitorować pacjentów pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia i wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy podawać leki przeciwdrobnoustrojowe w ramach profilaktyki, zapobiegania lub w celu leczenia zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce.

Po podaniu infuzji produktu Abecma u pacjentów obserwowano gorączkę neutropeniczną (patrz punkt 4.8), która może występować jednocześnie z CRS. W razie wystąpienia gorączki neutropenicznej należy przeprowadzić ocenę zakażenia i zastosować leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania, płynoterapię oraz inne metody leczenia wspomagającego według wskazań medycznych.

#### Reaktywacja zakażenia wirusowego

Po podaniu produktu Abecma występowały przypadki zakażenia cytomegalowirusem (CMV) prowadzącego do zapalenia płuc i zgonu (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem zakażenia CMV i leczyć zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

U pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanymi przeciwko komórkom plazmatycznym może wystąpić reaktywacja zakażenia wirusem HBV, prowadząca w niektórych przypadkach do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu (patrz punkt 4.8).

Przed pobraniem komórek w celu wytworzenia produktu należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku zakażenia CMV, zakażenia HBV, czynnego zakażenia HIV i czynnego zakażenia HCV (patrz punkt 4.2).

### Hipogammaglobulinemia

U pacjentów leczonych produktem Abecma może wystąpić aplazja komórek plazmatycznych i hipogammaglobulinemia (patrz punkt 4.8). Po zastosowaniu leczenia produktem Abecma należy kontrolować stężenie immunoglobulin i wdrożyć postępowanie zgodne z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce, w tym środki ostrożności w celu zapobiegania zakażeniom, profilaktykę antybiotykową albo przeciwwirusową i leczenie przetoczeniami immunoglobulin.

### Nowotwory wtórne

U pacjentów leczonych produktem Abecma mogą wystąpić wtórne nowotwory złośliwe. Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia nowotworów wtórnych przez całe życie. W razie wystąpienia nowotworu wtórnego z limfocytów T należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania instrukcji dotyczących pobrania od pacjenta próbek do badań.

### Reakcje nadwrażliwości

Podczas infuzji produktu Abecma mogą wystąpić reakcje alergiczne. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, mogą być spowodowane dimetylosulfotlenkiem (DMSO), substancją pomocniczą obecną w produkcie Abecma. Należy uważnie obserwować pacjentów, którzy wcześniej nie byli narażeni na DMSO. Należy monitorować parametry życiowe (ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca i saturację) oraz występowanie wszelkich objawów przed rozpoczęciem infuzji, co około 10 minut w czasie infuzji oraz co godzinę przez 3 godziny po infuzji.

### Wpływ na wyniki badań serologicznych

Wirus HIV i lentiwirus wykorzystywany do wytwarzania produktu Abecma posiadają ograniczone, krótkie odcinki identycznego materiału genetycznego (RNA). W związku z tym pacjenci, którym podano produkt Abecma, mogą uzyskać fałszywie dodatnie wyniki badania przy użyciu określonych dostępnych w sprzedaży testów służących do wykrywania kwasu nukleinowego wirusa HIV.

### Krwiodawstwo, dawstwo narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem Abecma nie powinni być dawcami krwi, narządów, tkanek ani komórek przeznaczonych do przeszczepienia.

### Długoterminowa obserwacja

Przewidywane jest włączanie pacjentów do badania rejestrowego i poddawanie ich obserwacji kontrolnej w ramach badania rejestrowego w celu uzyskania dodatkowych informacji na temat długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Abecma.

### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera do 33 mmole (752 mg) sodu na dawkę, co odpowiada 37,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera do 7 mmoli (274 mg) potasu na dawkę, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie prowadzono formalnych badań dotyczących jednoczesnego podawania leków hamujących czynność limfocytów T. Nie prowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania leków pobudzających aktywność limfocytów T, a ich wpływ jest nieznan.

### Stosowanie tocilizumabu i kortykosteroidów

U niektórych pacjentów konieczne było podawanie tocilizumabu i (lub) kortykosteroidów w celu leczenia CRS (patrz punkt 4.8). Stosowanie tocilizumabu i (lub) steroidów w leczeniu CRS było częstsze u pacjentów z większą ekspansją komórek.

U pacjentów z CRS leczonych tocilizumabem komórki produktu Abecma ulegały ekspansji w większym stopniu, co stwierdzono na podstawie odpowiednio 1,4-krotnie i 1,6-krotnie większej mediany dla wartości  $C_{max}$  (N = 66) i  $AUC_{0-28 \text{ dni}}$  (N = 65) w porównaniu z pacjentami, którzy nie przyjmowali tocilizumabu (N = 61 dla  $C_{max}$  i N = 60 dla  $AUC_{0-28 \text{ dni}}$ ). W podobny sposób, u pacjentów z CRS leczonych kortykosteroidami komórki produktu Abecma ulegały ekspansji w większym stopniu, co stwierdzono na podstawie odpowiednio 1,7-krotnie i 2,2-krotnie większej mediany dla wartości  $C_{max}$  (N = 18) i  $AUC_{0-28 \text{ dni}}$  (N = 18) w porównaniu z pacjentami, którzy nie przyjmowali kortykosteroidów (N = 109 dla  $C_{max}$  i N = 107 dla  $AUC_{0-28 \text{ dni}}$ ).

### Szczepionki zawierająca żywe drobnoustroje

Nie badano bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie leczenia produktem Abecma lub po leczeniu. Nie zaleca się szczepienia z zastosowaniem szczepionek zawierających żywe wirusy przez co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej, w trakcie leczenia produktem Abecma i do momentu przywrócenia czynności układu odpornościowego po zakończeniu leczenia produktem Abecma.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

U kobiet w wieku rozrodczym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Abecma, należy potwierdzić, że nie są one w ciąży, przy użyciu testu ciążowego.

Informacje dotyczące konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji u pacjentów poddawanych chemioterapii limfodeplecyjnej znajdują się w Charakterystykach Produktów Leczniczych dotyczących fludarabiny i cyklofosfamidu.

Brak jest wystarczających danych o ekspozycji, aby określić zalecenia dotyczące czasu stosowania antykoncepcji po zakończeniu leczenia produktem Abecma.

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania idekabtagenu wikleucelu u kobiet w okresie ciąży. Nie prowadzono badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu idekabtagenu wikleucelu na reprodukcję i rozwój, aby ocenić, czy podawanie produktu Abecma kobietom w okresie ciąży może powodować uszkodzenie płodu (patrz punkt 5.3).

Nie wiadomo, czy idekabtagen wikleucel może przenikać do płodu. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, jeśli komórki poddane transdukcji przenikną przez łożysko, mogą wykazywać szkodliwe działanie na płód, w tym powodować aplazję komórek plazmatycznych albo hipogammaglobulinemię. Dlatego też produkt Abecma nie jest zalecany do stosowania u kobiet w okresie ciąży ani kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. Kobiety w okresie ciąży należy poinformować

o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Ewentualne zajście w ciążę po zakończeniu leczenia produktem Abecma należy omówić z lekarzem prowadzącym.

Należy rozważyć ocenę stężenia immunoglobulin u noworodków, których matki stosowały produkt Abecma.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy komórki idekabtagenu wikleucelu przenikają do mleka ludzkiego albo są przenoszone z matki na dziecko karmione piersią. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka. Kobiety karmiące piersią należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla karmionego piersią dziecka.

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu idekabtagenu wikleucelu na płodność. W badaniach na zwierzętach nie oceniano wpływu idekabtagenu wikleucelu na płodność samców i samic.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Abecma może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na możliwość wystąpienia neurologicznych działań niepożądanych, w tym zmian stanu psychicznego albo napadów drgawkowych po zastosowaniu produktu Abecma, pacjenci przyjmujący ten produkt powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie ciężkich albo potencjalnie niebezpiecznych maszyn przez co najmniej 8 tygodni po podaniu infuzji produktu Abecma lub do czasu ustąpienia neurologicznych działań niepożądanych.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w tym punkcie uwzględniają narażenie na działanie produktu Abecma w ramach badań KarMMa i CRB-401, w których produkt Abecma został podany 184 pacjentom z nawrotową i oporną na leczenie postacią szpiczaka mnogiego. Mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej wynosiła 15,5 miesiąca. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: neutropenia (91,3%), zespół uwalniania cytokin (CRS) (81,0%), niedokrwistość (70,7%), małopłytkowość (66,8%), zakażenia nieswoistymi patogenami (53,8%), leukopenia (48,4%), zmęczenie (39,1%), biegunka (36,4%), hipokaliemia (34,2%), hipofosfatemia (32,6%), nudności (32,6%), limfopenia (31,5%), gorączka (28,8%), kaszel (27,2%), hipokalcemia (26,6%), zakażenia wirusowe (26,1%), ból głowy (23,9%), hipomagnezemia (22,3%), zakażenia górnych dróg oddechowych (21,7%), bóle stawów (20,7%), obrzęk obwodowy (20,1%), zmniejszenie apetytu (19,6%), hipogammaglobulinemia (19,6%) i gorączka neutropeniczna (16,3%); innymi częstymi działaniami niepożądanymi, które występowały z mniejszą częstością i zostały uznane za klinicznie istotne, były: zapalenie płuc (10,3%), drżenie (8,2%), senność (5,4%), afazja (4,3%), encefalopatia (4,3%) i omdlenia (4,3%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 70,1% pacjentów. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zespół uwalniania cytokin (CRS) (17,4%), zapalenie płuc (7,1%), gorączka neutropeniczna (6,0%) i gorączka (6,0%); innymi częstymi ciężkimi działaniami niepożądanymi, które występowały z mniejszą częstością i zostały uznane za klinicznie istotne, były: neutropenia (4,3%), posocznica (3,8%), małopłytkowość (3,8%), dezorientacja (2,2%), duszności (2,2%), niedotlenienie (1,6%), zmiany stanu psychicznego (1,6%) i encefalopatia (1,6%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. albo 4. były: neutropenia (88,6%), niedokrwistość (58,2%), małopłytkowość (53,5%), leukopenia (45,1%), limfopenia (30,4%),

zakażenia nieswoistymi patogenami (17,9%), hipofosfatemia (17,4%), gorączka neutropeniczna (14,7%); hipokalcemia (7,1%), zakażenia wirusowe (7,1%), zapalenie płuc (6,0%), zespół uwalniania cytokin (CRS) (5,4%), nadciśnienie tętnicze (5,4%) i hiponatremia (5,4%).

Działania niepożądane stopnia 3. albo 4. były częściej stwierdzone w pierwszych 8 tygodniach po podaniu infuzji (97,8%) niż po upływie 8 tygodni po podaniu infuzji (60,8%). Działaniami niepożądanymi stopnia 3. albo 4. najczęściej zgłaszanymi w ciągu pierwszych 8 tygodni po podaniu infuzji były: neutropenia (87,0%), niedokrwistość (56,0%), małopłytkowość (48,4%), leukopenia (44,0%), limfopenia (27,7%) i hipofosfatemia (16,3%).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 3 zawiera podsumowanie działań niepożądanych stwierdzonych u 128 i 56 pacjentów leczonych produktem Abecma w dawkach docelowych od 150 do 450 x 10<sup>6</sup> limfocytów T z ekspresją receptora CAR (odpowiadające im zakresy dawek żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR podano w Tabeli 4 w punkcie 5.1), odpowiednio w badaniach KarMMA i CRB-401. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedRA i częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 3. Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów leczonych produktem Abecma**

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych każdego stopnia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <sup>a</sup>	Zakażenia bakteryjne Zakażenia wirusowe Zakażenia nieswoistymi patogenami Zakażenia grzybicze	Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Leukopenia Małopłytkowość Gorączka neutropeniczna Limfopenia Niedokrwistość Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego	Bardzo często Bardzo często Bardzo często Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin Hipogammaglobulinemia Limfohistiocytoza hemofagocytarna*	Bardzo często Bardzo często Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipofosfatemia Hipokaliemia Hiponatremia Hipokalcemia Hipoalbuminemia Zmniejszenie łaknienia Hipomagnezemia	Bardzo często Bardzo często Bardzo często Bardzo często Bardzo często Bardzo często Bardzo często
Zaburzenia psychiczne	Majaczenie <sup>b</sup> Bezsenność	Często Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych każdego stopnia
Zaburzenia układu nerwowego	Encefalopatia <sup>c</sup> Ból głowy* Zawroty głowy <sup>d</sup> Napady drgawkowe Niedowład połowiczny Afazja <sup>e</sup> Ataksja <sup>f</sup> Zaburzenia motoryczne <sup>g</sup> Drżenie	Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Często Często Często Często Często
Zaburzenia serca	Częstoskurcz* Migotanie przedsionków*	Bardzo często Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze* <sup>h</sup>	Bardzo często Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność Kaszel Obrzęk płuc Niedotlenienie*	Bardzo często Bardzo często Często Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty Biegunka Nudności Zaparcia Krwawienie z przewodu pokarmowego <sup>i</sup>	Bardzo często Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów Ból mięśni	Bardzo często Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka* Zmęczenie* <sup>j</sup> Astenia Obrzęk <sup>k</sup> Dreszcze*	Bardzo często Bardzo często Bardzo często Bardzo często Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego*	Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często

\* Zdarzenie zgłoszone jako objaw zespołu uwalniania cytokin.

<sup>a</sup> Zdarzenia niepożądane uwzględnione w klasyfikacji układów i narządów w punkcie Zakażenia i zarażenia pasożytnicze zostały uporządkowane według rodzaju patogenu.

<sup>b</sup> Majaczenie obejmuje majaczenie, dezorientację i omamy.

<sup>c</sup> Encefalopatia obejmuje amnezję, bradyfrenię, zaburzenia poznawcze, dezorientację, zaburzenia uwagi, dyskalkulię, dysgrafię, encefalopatię, letarg, zaburzenia pamięci, zmiany stanu psychicznego, encefalopatię metaboliczną, sennosć, encefalopatię toksyczną.

<sup>d</sup> Zawroty głowy obejmują zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, stan przedomdleniowy, omdlenie i zawroty głowy pochodzenia obwodowego.

<sup>e</sup> Afazja obejmuje afazję i dyzartrię.

<sup>f</sup> Ataksja obejmuje ataksję i zaburzenia chodu.

<sup>g</sup> Zaburzenia motoryczne obejmują zaburzenia motoryczne, skurcze mięśni i osłabienie mięśni.

<sup>h</sup> Niedociśnienie tętnicze obejmuje niedociśnienie i niedociśnienie ortostatyczne.

<sup>i</sup> Krwotok z przewodu pokarmowego obejmuje krwotok z przewodu pokarmowego, krwawienie z żyłaków odbytu, smoliste stolce i krwotok z jamy ustnej.

<sup>j</sup> Zmęczenie obejmuje zmęczenie i złe samopoczucie.

<sup>k</sup> Obrzęk obejmuje obrzęk, obrzęk twarzy, obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy i opuchliznę obwodową.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Zespół uwalniania cytokin*

Według zbiorczych danych z badań KarMMa i CRB-401 zespół uwalniania cytokin wystąpił u 81,0% pacjentów, którym podano produkt Abecma. Zespół uwalniania cytokin stopnia 3. albo wyższego (Lee i wsp., 2014) wystąpił u 5,4% pacjentów, a zespół uwalniania cytokin prowadzący do zgonu (stopień 5.) zgłoszono w przypadku 0,5% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wszystkich stopni wynosiła 1 dzień (zakres: 1 do 17), a mediana czasu trwania zespołu uwalniania cytokin wynosiła 5 dni (zakres: 1 do 63).

Najczęstszymi objawami zespołu uwalniania cytokin były: gorączka (78,3%), niedociśnienie tętnicze (32,1%), tachykardia (25,5%), dreszcze (23,4%), niedotlenienie (16,3%), zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego (16,3%), ból głowy (14,7%) i zmęczenie (10,9%). Zdarzenia stopnia 3. albo wyższego związane z zespołem uwalniania cytokin, które można było stwierdzić, obejmowały migotanie przedsionków, zespół przesiąkania włóśnierek, niedociśnienie tętnicze, niedotlenienie i limfohistiocytozę hemofagocytarną/zespół aktywacji makrofagów.

Spośród 184 pacjentów 45,1% podano tocilizumab; 32,6% podano jedną dawkę, a 12,5% podano więcej niż 1 dawkę tocilizumabu w ramach leczenia zespołu uwalniania cytokin. Łącznie, w zakresie stosowanych dawek docelowych, 15,8% pacjentów przyjęło co najmniej 1 dawkę kortykosteroidów w ramach leczenia zespołu uwalniania cytokin. Spośród 92 pacjentów, którzy otrzymali dawkę docelową  $450 \times 10^6$  limfocytów T z ekspresją receptora CAR, 54,3% podano tocilizumab, a 22,8% podano co najmniej 1 dawkę kortykosteroidów w ramach leczenia zespołu uwalniania cytokin. Wytyczne dotyczące monitorowania i leczenia znajdują się w punkcie 4.4.

### *Neurologiczne działania niepożądane*

Według zbiorczych danych z badań, w których uczestniczyło 184 pacjentów, niezależnie od przypisania przez badacza neurotoksyczności, najczęstszymi działaniami niepożądanymi o charakterze neurologicznym albo psychicznym były: ból głowy (28,8%), zawroty głowy (15,2%), dezorientacja (13,0%), bezsensacja (9,8%), niepokój (8,2%), drżenie (8,2%) i senność (6,5%). Innymi neurologicznymi działaniami niepożądanymi, które występowały rzadziej i zostały uznane za klinicznie istotne, były afazja (4,3%) i encefalopatia (4,3%).

Neurotoksyczność stwierdzona przez badaczy wystąpiła u 18,0% z 128 pacjentów, którym podano produkt Abecma, w tym neurotoksyczność stopnia 3. wystąpiła u 3,1% pacjentów (bez zdarzeń stopnia 4. albo 5.); stwierdzenie neurotoksyczności stanowiło główną metodę oceny neurotoksyczności związanej z limfocytami T z ekspresją receptora CAR jedynie w badaniu KarMMa. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosiła 2 dni (zakres: 1 do 10). Mediana czasu trwania wynosiła 3 dni (zakres: 1 do 26). Łącznie 7,8% pacjentów podano co najmniej 1 dawkę kortykosteroidów w ramach leczenia neurotoksyczności związanej z limfocytami T z ekspresją receptora CAR, a spośród pacjentów przyjmujących dawkę docelową  $450 \times 10^6$  limfocytów T z ekspresją receptora CAR co najmniej 1 dawkę kortykosteroidów podano 14,8% pacjentów. Najczęstszymi objawami neurotoksyczności stwierdzonej przez badacza były: dezorientacja (9,4%), encefalopatia (5,5%), afazja (4,7%), omamy (3,1%) oraz zmiany stanu psychicznego (3,1%). Wytyczne dotyczące monitorowania i leczenia znajdują się w punkcie 4.4.

### *Gorączka neutropeniczna i zakażenia*

Według zbiorczych danych z badań, zakażenia wystąpiły u 71,2% pacjentów. Zakażenia stopnia 3. albo 4. wystąpiły u 23,4% pacjentów. Zakażenia stopnia 3. albo 4. wywołane nieswoistym patogenem wystąpiły u 17,9% pacjentów, zakażenia wirusowe – u 7,1%, zakażenia bakteryjne – u 3,8%, a zakażenia grzybicze – u 0,5% pacjentów. Zakończone zgonem zakażenia wywołane nieswoistym patogenem zgłoszono u 1,6% pacjentów, a zakończone zgonem zakażenia grzybicze albo wirusowe zgłoszono u 0,5% pacjentów. Wytyczne dotyczące monitorowania i leczenia znajdują się w punkcie 4.4.



Po podaniu infuzji produktu Abecma u 14,7% pacjentów stwierdzono gorączkę neutropeniczną (stopnia 3. lub 4.). Gorączka neutropeniczna może występować jednocześnie z CRS. Wytyczne dotyczące monitorowania i leczenia znajdują się w punkcie 4.4.

#### *Utrzymująca się cytopenia*

U pacjentów po chemioterapii limfodeplecyjnej i podaniu infuzji produktu Abecma mogą wystąpić utrzymujące się cytopenie. Według zbiorczych danych z badań, u 34,8% z 178 pacjentów, u których wystąpiła neutropenia stopnia 3. lub 4. oraz u 72,7% z 110 pacjentów, u których wystąpiła małopłytkowość stopnia 3. lub 4. w ciągu pierwszego miesiąca po podaniu infuzji produktu Abecma, zaburzenia te nie ustąpiły do momentu przeprowadzenia ostatniej oceny w pierwszym miesiącu. Spośród 62 pacjentów z neutropenią, która nie ustąpiła po pierwszym miesiącu, u 82,3% pacjentów neutropenia stopnia 3. lub 4. ustąpiła, z medianą czasu do ustąpienia wynoszącą 1,9 miesiąca od podania infuzji produktu Abecma. Spośród 80 pacjentów z małopłytkowością, która nie ustąpiła po pierwszym miesiącu, u 71,3% pacjentów małopłytkowość stopnia 3. lub 4. ustąpiła, z medianą czasu do ustąpienia wynoszącą 2,2 miesiąca. Wytyczne dotyczące monitorowania i leczenia znajdują się w punkcie 4.4.

#### *Hipogammaglobulinemia*

Według zbiorczych danych z badań, hipogammaglobulinemię zgłoszono u 19,6% pacjentów leczonych produktem Abecma, przy czym mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 100 dni (zakres: od 15 do 326 dni). Wytyczne dotyczące monitorowania i leczenia znajdują się w punkcie 4.4.

#### Immunogenność

Produkt Abecma może powodować wytwarzanie przeciwciał przeciwko receptorom CAR. W badaniach klinicznych dokonano pomiaru wywołującej odpowiedź humoralną immunogenności produktu Abecma poprzez oznaczenie przeciwciał przeciwko receptorom CAR w surowicy przed podaniem produktu i po jego podaniu. Według zbiorczych danych, wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorom CAR przeprowadzonego przed podaniem infuzji był pozytywny u 4,3% pacjentów, a po podaniu infuzji przeciwciała te wykryto u 50,5% pacjentów. Nie ma dowodów wskazujących na to, że obecność przeciwciał przeciwko receptorom CAR przed podaniem infuzji albo po jej podaniu ma wpływ na namnażanie komórek, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Abecma.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.**

### **4.9 Przedawkowanie**

Dane dotyczące przedawkowania produktu Abecma są ograniczone.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: jeszcze nie przydzielona, kod ATC: **jeszcze nie przydzielony**

## Mechanizm działania

Produkt Abecma to preparat zawierający limfocyty T z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (ang. chimeric antigen receptor, CAR) ukierunkowane na antygen dojrzewania limfocytów B (ang. B-cell maturation antigen, BCMA), który ulega ekspresji na powierzchni zdrowych i złośliwych komórek plazmatycznych. Składnik CAR zawiera domenę przeciwko BCMA ukierunkowaną na scFv w celu nadania swoistości wobec antygeny, domenę transbłonową, domenę CD3-zeta aktywującą limfocyty T oraz domenę ko-stymulującą 4-1BB. Aktywacja przez produkt Abecma limfocytów ukierunkowanych na określone antygeny powoduje namnażanie się limfocytów T z ekspresją receptora CAR, wydzielanie cytokin i, w rezultacie, aktywność cytotoliczną niszczącą komórki z ekspresją BCMA.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie KarMMA było badaniem wielośrodkiem, prowadzonym metodą otwartej próby w jednej grupie, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Abecma u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej 3 metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomów i przeciwciało anti-CD38 oraz którzy byli oporni na leczenie stosowane w ramach ostatniego schematu leczenia. Z badania wyłączono pacjentów z zajęciem OUN przez szpiczaka, ze stwierdzonymi w wywiadzie innymi terapiami ukierunkowanymi na BCMA, allogenicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, po przebytej terapii genowej lub innym leczeniu z zastosowaniem zmodyfikowanych genetycznie limfocytów T. Wyłączono również pacjentów ze stwierdzonymi w wywiadzie zaburzeniami OUN (takimi jak napady drgawkowe), zaburzeniami czynności wątroby, nerek, szpiku kostnego, serca albo płuc albo w trakcie leczenia lekami immunosupresyjnymi.

Badanie obejmowało okres wstępnego leczenia (badania przesiewowe, leukaferozę i terapię pomostową [w razie potrzeby]), okres leczenia (chemioterapię limfodeplecyjną i podanie infuzji produktu Abecma) oraz okres po zakończeniu leczenia (w toku) obejmujący co najmniej 24 miesiące po podaniu infuzji produktu Abecma albo do momentu wystąpienia udokumentowanej progresji choroby, w zależności od tego, który okres będzie dłuższy. Okres stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej obejmował jeden trzydniowy cykl podawania cyklofosfamidu (w dawce 300 mg/m<sup>2</sup> podawanej jako infuzja dożylna raz na dobę przez 3 dni) oraz fludarabiny (w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> podawanej jako infuzja dożylna raz na dobę przez 3 dni), począwszy od 5. dnia przed dniem podania docelowej infuzji produktu Abecma. Pacjenci byli hospitalizowani przez 14 dni po podaniu infuzji produktu Abecma w celu monitorowania i leczenia ewentualnego zespołu uwalniania cytokin i działań neurotoksycznych.

Spośród 140 pacjentów włączonych do badania (tj. pacjentów poddanych leukaferozie), infuzję produktu Abecma podano 128 pacjentom. Tylko jednemu pacjentowi spośród 140 nie podano produktu ze względu na niemożliwość wytworzenia/wadliwe wytworzenie produktu. Pozostałym jedenastu pacjentom nie podano produktu Abecma ze względu na decyzję lekarza (n=3), wycofanie się pacjenta z badania (n=4), wystąpienie zdarzeń niepożądanych (n=1), wystąpienie progresji choroby (n=1) albo zgon (n=2) przed podaniem produktu Abecma.

Dozwolono na stosowanie leczenia przeciwnowotworowego w celu kontrolowania choroby (terapia pomostowa) pomiędzy aferezą a limfodeplecją, przy czym ostatnią dawkę podawano co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. U większości (87,5%) spośród 128 pacjentów leczonych produktem Abecma badacz podjął decyzję o zastosowaniu leczenia przeciwnowotworowego w celu kontrolowania choroby.

Dawki podawane w ramach badania klinicznego wynosiły 150, 300 albo 450 x 10<sup>6</sup> limfocytów T z ekspresją receptora CAR w jednej infuzji. Dopuszczalny zakres dawki to 150 do 540 x 10<sup>6</sup> limfocytów T z ekspresją receptora CAR. W Tabeli 4. przedstawiono dawki docelowe stosowane w badaniu klinicznym w oparciu o całkowitą liczbę limfocytów T z ekspresją receptora CAR i odpowiadające im zakresy rzeczywiście podanej dawki zdefiniowanej jako liczba żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR.

**Tabela 4. Całkowite liczby limfocytów T z ekspresją receptora CAR z odpowiadającymi im zakresami dawki żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR ( $\times 10^6$ )**

Dawka docelowa w oparciu o całkowitą liczbę limfocytów T z ekspresją receptora CAR, z uwzględnieniem komórek żywych i martwych ( $\times 10^6$ )	Żywe limfocyty T z ekspresją receptora CAR ( $\times 10^6$ ) (min., maks.)
150	od 133 do 181
300	od 254 do 299
450	od 307 do 485

Tabela 5 zawiera wyjściową charakterystykę pacjenta i choroby dla populacji włączonej do badania i poddawanej leczeniu.

**Tabela 5. Charakterystyka demograficzna/choroby dla populacji uczestników badania**

Charakterystyka	Łączna liczba uczestników włączonych do badania (N=140)	Łączna liczba uczestników poddawanych leczeniu (N=128)
<b>Wiek (w latach)</b>		
Mediana (min., maks.)	60,5 (33; 78)	60,5 (33; 78)
$\geq 65$ lat, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
$\geq 75$ lat, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
<b>Płeć – męczyzna, n (%)</b>	82 (58,6)	76 (59,4)
<b>Rasa, n (%)</b>		
Azjatycka	3 (2,1)	3 (2,3)
Czarna	8 (5,7)	6 (4,7)
Biała	113 (80,7)	103 (80,5)
<b>Stan sprawności wg skali ECOG, n (%)</b>		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 <sup>a</sup>	3 (2,1)	3 (2,3)
<b>Pacjenci z plazmocytomą pozaszpikową, n (%)</b>	52 (37,1)	50 (39,1)
<b>Czas od momentu wstępnego rozpoznania (w latach), mediana (min., maks.)</b>	6 (1,0; 17,9)	6 (1,0; 17,9)
<b>Wcześniejsze przeszczepienie komórek macierzystych, n (%)</b>	131 (93,6)	120 (93,8)
<b>Wysokie ryzyko cytogenetyczne w punkcie początkowym<sup>b,c</sup></b>	46 (32,9)	45 (35,2)
<b>Stopień zaawansowania według zmienionej skali ISS w punkcie początkowym (określony na podstawie podstawowej skali)<sup>d</sup>, n (%)</b>		
Stadium I	14 (10,0)	14 (10,9)

Charakterystyka	Łączna liczba uczestników włączonych do badania (N=140)	Łączna liczba uczestników poddawanych leczeniu (N=128)
Stadium II	97 (69,3)	90 (70,3)
Stadium III	26 (18,6)	21 (16,4)
Nieznany	3 (2,1)	3 (2,3)
<b>Liczba stosowanych wcześniej metod leczenia skierowanego przeciwko szpiczakowi<sup>e</sup>, mediana (min., maks.)</b>	6 (3; 17)	6 (3; 16)
<b>Oporność na trzy metody leczenia<sup>f</sup>, n (%)</b>	117 (83,6)	108 (84,4)
<b>Klirens kreatyniny (ml/min.), n (%)</b>		
<30	3 (2,1)	1 (0,8)
od 30 do <45	9 (6,4)	8 (6,3)
od 45 do <60	13 (9,3)	10 (7,8)
od 60 do <80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥80	77 (55,0)	73 (57,0)

maks. = maksymalny; min. = minimalny

<sup>a</sup> U tych pacjentów ocena w skali ECOG przeprowadzona podczas badań przesiewowych pod kątem spełniania kryteriów kwalifikacyjnych wynosiła <2, ale następnie uległa pogorszeniu do oceny wynoszącej ≥2 w punkcie początkowym przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej.

<sup>b</sup> Nieprawidłowość cytogenetyczna w punkcie początkowym została określona w oparciu o wynik badania cytogenetycznego w punkcie początkowym przeprowadzonego w laboratorium centralnym, o ile był on dostępny. Jeżeli wynik z laboratorium centralnego nie był dostępny albo był nieznan, wykorzystywano wynik badania cytogenetycznego przeprowadzonego przed badaniami przesiewowymi.

<sup>c</sup> Wysokie ryzyko definiuje się jako delecję w chromosomie 17p (del[17p]), translokację chromosomów 4 i 14 (t[4;14]) oraz translokację chromosomów 14 i 16 (t[14;16]).

<sup>d</sup> Stopień w zmienionej skali ISS został określony na podstawie stopnia w skali ISS w punkcie początkowym, nieprawidłowości cytogenetycznych i dehydrogenazy mleczanowej w surowicy.

<sup>e</sup> Leczenie indukcyjne z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych lub bez ich przeszczepiania oraz z zastosowaniem leczenia podtrzymującego lub bez jego zastosowania zostało uznane za jedną metodę leczenia.

<sup>f</sup> Oporność na trzy metody leczenia definiuje się jako oporność na lek immunomodulujący, inhibitor proteasomów oraz przeciwciało anti-CD38.

Mediana czasu od leukaferazy do momentu, w którym produkt był dostępny, wynosiła 32 dni (zakres: od 24 do 55 dni), a mediana czasu od leukaferazy do podania infuzji wynosiła 40 dni (zakres: od 33 do 79 dni). Mediana rzeczywistej dawki w oparciu o wszystkie dawki docelowe podawane w ramach badania klinicznego wynosiła  $315,3 \times 10^6$  limfocytów T z ekspresją receptora CAR (zakres: 150,5 do 518,4).

Skuteczność była oceniana przez niezależną komisję weryfikacyjną na podstawie całkowitego odsetka odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR), odsetka odpowiedzi całkowitych (ang. complete response, CR) oraz czasu trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DOR). Inne punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały minimalną chorobę resztkową (ang. minimal residual disease, MRD) ocenianą metodą sekwencjonowania nowej generacji (ang. next-generation sequencing, NGS).

Wyniki oceny skuteczności dawek docelowych podawanych w ramach badania klinicznego ( $150$  do  $450 \times 10^6$  limfocytów T z ekspresją receptora CAR) są przedstawione w Tabeli 6. Mediana czasu obserwacji dla wszystkich pacjentów leczonych produktem Abecma wynosiła 19,9 miesiąca.

**Tabela 6. Podsumowanie danych dotyczących skuteczności pochodzących z badania KarMMA**

	Populacja włączona do badania <sup>a</sup> (N = 140)	Populacja poddawana leczeniu Docelowa dawka produktu Abecma (limfocytów T z ekspresją receptora CAR)			
		150 x 10 <sup>6b</sup> (N=4)	300 x 10 <sup>6</sup> (N=70)	450 x 10 <sup>6</sup> (N=54)	Łącznie od 150 do 450 x 10 <sup>6</sup> (N=128)
<b>Ogólny wskaźnik odpowiedzi (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)</b>	<b>94 (67,1)</b>	<b>2 (50,0)</b>	<b>48 (68,6)</b>	<b>44 (81,5)</b>	<b>94 (73,4)</b>
95% CI <sup>c</sup>	(59,4; 74,9)	(6,8; 93,2)	(56,4; 79,1)	(68,6; 90,7)	(65,8; 81,1)
<b>CR albo lepsza, n (%)</b>	<b>42 (30,0)</b>	<b>1 (25,0)</b>	<b>20 (28,6)</b>	<b>21 (38,9)</b>	<b>42 (32,8)</b>
95% CI <sup>c</sup>	22,4; 37,6	0,6; 80,6	18,4; 40,6	25,9; 53,1	24,7; 40,9
<b>VGPR albo lepsza, n (%)</b>	<b>68 (48,6)</b>	<b>2 (50,0)</b>	<b>31 (44,3)</b>	<b>35 (64,8)</b>	<b>68 (53,1)</b>
95% CI <sup>c</sup>	40,3; 56,9	6,8; 93,2	32,4; 56,7	50,6; 77,3	44,5; 61,8
<b>Ujemny wynik badania MRD<sup>d</sup> i ≥ CR</b>					
<b>W oparciu o populację poddawaną leczeniu</b>	–	<b>4</b>	<b>70</b>	<b>54</b>	<b>128</b>
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
95% CI	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
<b>Czas do wystąpienia odpowiedzi, n</b>	<b>94</b>	<b>2</b>	<b>48</b>	<b>44</b>	<b>94</b>
Mediana (miesiące)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Min., maks.	0,5; 8,8	1,0; 1,0	0,5; 8,8	0,9; 2,0	0,5; 8,8
<b>Czas trwania odpowiedzi (PR albo lepsza)<sup>e</sup>, n</b>	<b>94</b>	<b>2</b>	<b>48</b>	<b>44</b>	<b>94</b>
Mediana (miesiące)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
95% CI	8,0; 11,4	2,8; 28,8	5,4; 11,0	10,3; 17,0	8,0; 11,4

CAR = chimeryczny receptor antygenowy (chimeric antigen receptor); CI = przedział ufności (confidence interval); CR = odpowiedź całkowita (complete response); MRD = minimalna choroba resztkowa (minimal residual disease); NE = nieoznaczalne (not estimable); PR = odpowiedź częściowa (partial response); sCR = przekonująca odpowiedź całkowita (stringent complete response); VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa (very good partial response).

<sup>a</sup> Wszyscy pacjenci, którzy zostali poddani leukaferizie.

<sup>b</sup> Dawka 150 x 10<sup>6</sup> limfocytów T z ekspresją receptora CAR nie wchodzi w skład zarejestrowanego zakresu dawki.

<sup>c</sup> W przypadku „Łącznie” („Populacja poddawana leczeniu” i „Populacja włączona do badania”): przedział ufności Walda; w przypadku poszczególnych poziomów dawek docelowych: dokładny przedział ufności Cloppera-Pearsona.

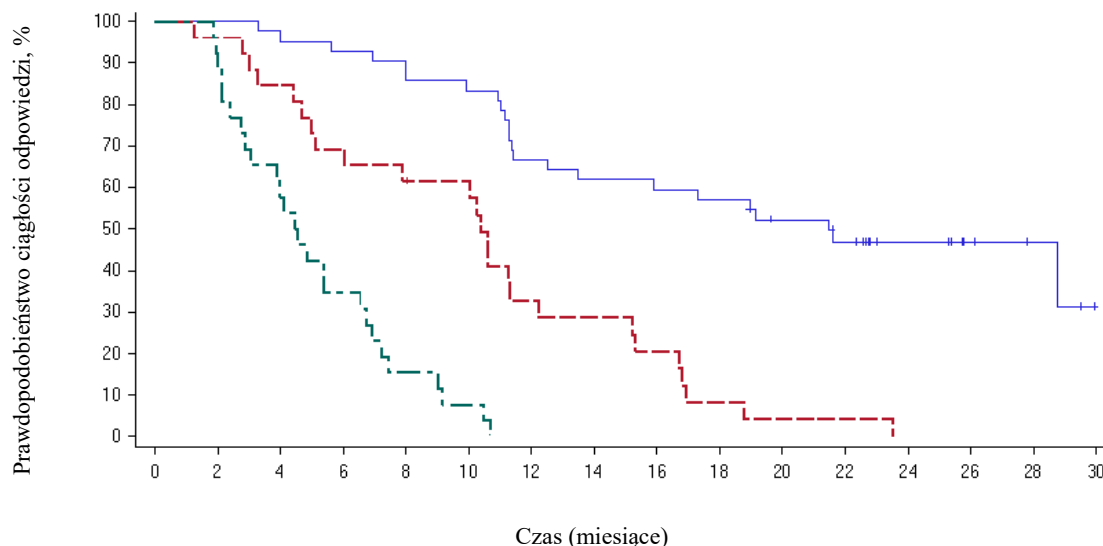
<sup>d</sup> Na podstawie wartości progowej wynoszącej 10<sup>-5</sup> z wykorzystaniem oznaczenia metodą sekwencjonowania nowej generacji. 95% CI dla odsetka pacjentów z ujemnym wynikiem pod kątem MRD: dokładny przedział ufności Cloppera-Pearsona w przypadku poszczególnych poziomów dawek docelowych, jak również w przypadku „Populacji poddawanej leczeniu”.

<sup>e</sup> Medianę i 95% przedział ufności obliczono z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.

Uwaga: Dawka docelowa wynosi 450 x 10<sup>6</sup> limfocytów T z ekspresją receptora CAR, przy czym zakres wynosi od 150 do 540 x 10<sup>6</sup> limfocytów T z ekspresją receptora CAR. Dawka 150 x 10<sup>6</sup> limfocytów T z ekspresją receptora CAR nie wchodzi w skład zarejestrowanego zakresu dawki.

Krzywą Kaplana-Meiera obrazującą czas trwania odpowiedzi według najlepszej ogólnej odpowiedzi przedstawiono na Rycinie 1.

**Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca czas trwania odpowiedzi na podstawie weryfikacji przeprowadzonej przez niezależną komisję ds. odpowiedzi zgodnie z kryteriami IMWG – według najlepszej ogólnej odpowiedzi (populacja poddawana leczeniu produktem Abecma)**



CR albo lepsza	42	42	40	39	36	35	28	26	25	24	20	17	10	6	3	0
VGPR	26	25	22	18	16	15	8	7	5	2	1	1	0	0	0	0
PR	26	23	15	9	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

CR albo lepsza: uczestników: 42; zdarzeń: 23, mediana: 21,45 (95% CI: 12,52; NE)

VGPR: uczestników: 26; zdarzeń: 25, mediana: 10,38 (95% CI: 5,09; 12,22)

PR: uczestników: 26; zdarzeń: 26, mediana: 4,50 (95% CI: 2,86; 6,54)

CI = przedział ufności (confidence interval); IMWG = Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (International Myeloma Working Group); NE = nieoznaczalne (not estimable). Na Rycinie 1 uwzględniono dwóch pacjentów, u których stosowano dawkę  $150 \times 10^6$  limfocytów T z ekspresją receptora CAR, niewchodzącą w skład zarejestrowanego zakresu dawki.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniu klinicznym KarMMA dotyczącym produktu Abecma 48 (34,3%) pacjentów było w wieku co najmniej 65 lat, a 5 (3,6%) pacjentów było w wieku co najmniej 75 lat (patrz Tabela 5). Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Abecma między tymi pacjentami a pacjentami w wieku poniżej 65 lat.

#### *Dzieci i młodzież*

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Abecma we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów z dojrzałymi komórkami B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu infuzji produktu Abecma dochodzi do namnażania i gwałtownej wielokrotnej ekspansji logarytmicznej limfocytów T z ekspresją receptora CAR, a następnie ich liczba zmniejsza się

w sposób dwuwykładniczy. Mediana czasu maksymalnej ekspansji w krwi obwodowej ( $T_{max}$ ) wystąpiła 11 dni po podaniu infuzji.

Produkt Abecma może utrzymywać się w krwi obwodowej przez maksymalnie 1 rok po podaniu infuzji.

Poziomy ekspresji transgenu produktu Abecma wykazują dodatni związek z obiektywną odpowiedzią guza (odpowiedź częściowa albo lepsza). Mediana wartości  $C_{max}$  u uczestników, u których wystąpiła odpowiedź (N = 93) była około 4,5-krotnie większa w porównaniu z odpowiadającymi im wartościami u uczestników, u których nie wystąpiła odpowiedź (N = 34). Mediana  $AUC_{0-28 \text{ dni}}$  u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź (N = 93) była około 5,5-krotnie większa niż u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź (N = 32).

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie prowadzono badań dotyczących produktu Abecma w zakresie zaburzenia czynności wątroby i nerek.

#### *Wpływ wieku, masy ciała, płci albo rasy*

Wiek (zakres: od 33 do 78 lat) nie miał wpływu na parametry dotyczące ekspansji produktu Abecma. Nie oceniano farmakokinetyki produktu Abecma u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Ekspansja komórek u pacjentów o mniejszej masie ciała była większa. Ze względu na duże zróżnicowanie w zakresie ekspansji farmakokinetycznej komórek ogólny wpływ masy ciała na parametry dotyczące ekspansji produktu Abecma nie został uznany za klinicznie istotny.

Płeć nie miała wpływu na parametry dotyczące ekspansji produktu Abecma.

Rasa i pochodzenie etniczne nie miały istotnego wpływu na parametry dotyczące ekspansji produktu Abecma.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Produkt Abecma zawiera ludzkie limfocyty T zmodyfikowane metodą inżynierii, w związku z tym nie istnieją reprezentatywne badania *in vitro* ani modele *ex vivo* albo *in vivo*, które dokładnie opisywałyby właściwości toksykologiczne produktu przeznaczonego dla ludzi. Z tego względu nie przeprowadzono tradycyjnych badań toksykologicznych wykorzystywanych przy opracowywaniu leków. Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani badań dotyczących działania rakotwórczego.

Badania ekspansji przeprowadzone *in vitro* z zastosowaniem komórek od zdrowych dawców i pacjentów nie wskazują na transformację i (lub) uniesmiertelnianie ani na preferencyjną integrację w pobliżu zmienianych genów limfocytów T produktu Abecma.

Ze względu na charakter produktu nie przeprowadzono badań nieklinicznych dotyczących wpływu na płodność, reprodukcję i rozwój.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

CryoStor CS10  
Sodu chlorek  
Sodu glukonian  
Sodu octan trójwodny  
Potasu chlorek

Magnezu chlorek  
Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

## **6.3 Okres ważności**

Produkt leczniczy Abecma jest stabilny przez 1 rok w przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w fazie gazowej ciekłego azotu ( $\leq -130^{\circ}\text{C}$ ).

Zawartość każdego worka należy podać w infuzji w ciągu 1 godziny od rozpoczęcia rozmrażania. Po rozmrożeniu objętość produktu przeznaczoną do infuzji należy przechowywać w temperaturze pokojowej ( $20^{\circ}\text{C}$ – $25^{\circ}\text{C}$ ).

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym w fazie gazowej ciekłego azotu ( $\leq -130^{\circ}\text{C}$ ). Produkt musi pozostawać zamrożony do czasu, aż pacjent będzie gotowy na zastosowanie leczenia, aby zagwarantować dostępność żywych komórek autologicznych do podania pacjentowi. NIE wolno ponownie zamrażać produktu po rozmrożeniu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu, patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Worek służący do kriokonserwacji wykonany z etylenu-octanu winylu z zabezpieczoną dodatkową probówką, zawierający 10–30 ml (worek o pojemności 50 ml), 30–70 ml (worek o pojemności 250 ml) lub 55–100 ml (worek o pojemności 500 ml) dyspersji komórek.

Każdy worek służący do kriokonserwacji jest zapakowany pojedynczo w metalową kasetę.

Pojedyncza dawka leku składa się z jednego albo większej liczby worków infuzyjnych tej samej wielkości i objętości napełnienia.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub podawaniem produktu leczniczego

Produkt Abecma powinien być przewożony na terenie ośrodka leczniczego w zamkniętych, odpornych na przebicie i szczelnych opakowaniach.

Ten produkt leczniczy zawiera ludzkie komórki krwi. Pracownicy służby zdrowia mający kontakt z produktem Abecma powinni stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice i okulary ochronne) w celu uniknięcia potencjalnego zakażenia chorobami zakaźnymi.

### Przygotowanie przed podaniem

Przed infuzją produktu Abecma należy potwierdzić, że dane pacjenta są zgodne z danymi identyfikacyjnymi pacjenta zamieszczonymi na kasecie/kasetach, worku infuzyjnych/workach infuzyjnych z produktem Abecma i certyfikacie dopuszczenia do infuzji (RfIC). Nie wolno wyjmować worka infuzyjnego z produktem Abecma z kasety, jeżeli informacje na etykiecie pacjenta nie są zgodne z danymi pacjenta, który ma otrzymać infuzję. W razie jakichkolwiek rozbieżności pomiędzy



etykietami i danymi identyfikacyjnymi pacjenta należy niezwłocznie skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym.

W przypadku otrzymania do celów leczenia więcej niż jednego worka infuzyjnego należy rozmrażać każdy worek infuzyjny pojedynczo. Należy skoordynować czas rozmrażania produktu Abecma i podania infuzji. Godzinę rozpoczęcia infuzji należy potwierdzić wcześniej i dostosować do procesu rozmrażania, tak aby możliwe było podanie infuzji produktu Abecma, gdy pacjent będzie gotowy.

#### Rozmrażanie

- Wyjąć worek infuzyjny zawierający produkt Abecma z kasety i przed rozmrożeniem sprawdzić worek infuzyjny pod kątem ewentualnych naruszeń pojemnika, takich jak ułamania lub pęknięcia. Jeśli worek infuzyjny wygląda na uszkodzony albo nieszczelny, nie należy używać go do podania infuzji i należy go zutylizować zgodnie z lokalnymi wymogami dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.
- Umieścić worek infuzyjny wewnątrz drugiego jałowego worka.
- Rozmrażać produkt Abecma w temperaturze około 37°C przy użyciu dopuszczonego do stosowania urządzenia do rozmrażania albo kąpieli wodnej do momentu, w którym w worku infuzyjnym nie będą widoczne żadne kryształki lodu. Delikatnie wymieszać zawartość worka, aby rozdzielić grudki materiału komórkowego. Jeśli widoczne będą grudki, należy kontynuować delikatne mieszanie zawartości worka. Delikatne ręczne mieszanie powinno doprowadzić do rozdzielenia niewielkich grudek materiału komórkowego. Nie należy przemywać, odwirowywać ani ponownie tworzyć zawiesiny produktu Abecma w nowym nośniku przed podaniem infuzji.

#### Podawanie produktu Abecma

- Przed rozpoczęciem infuzji należy przepłukać przewody zestawu infuzyjnego roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- Podać infuzję produktu Abecma w ciągu 1 godziny od rozpoczęcia rozmrażania metodą grawitacyjną z maksymalną tolerowaną szybkością.
- Po podaniu w infuzji całej zawartości worka infuzyjnego należy przepłukać przewody roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań z tą samą szybkością podawania infuzji, aby zagwarantować podanie całego produktu.
- Należy wykonać te same czynności w przypadku wszystkich kolejnych worków infuzyjnych przeznaczonych dla danego pacjenta.

#### Środki ostrożności, które należy podjąć w przypadku utylizacji produktu leczniczego

Niewykorzystane resztki produktu leczniczego oraz wszelkie materiały, które miały kontakt z produktem Abecma (odpady stałe i płynne), należy traktować i utylizować jako odpady potencjalnie zakaźne zgodnie z lokalnymi wymogami dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.

#### Przypadkowa ekspozycja na produkt

W razie przypadkowej ekspozycji na produkt leczniczy należy przestrzegać lokalnych wymogów dotyczących postępowania z materiałami pochodzenia ludzkiego. Powierzchnie robocze i materiały, które miały albo mogły mieć kontakt z produktem Abecma, muszą być odkażone odpowiednim środkiem dezynfekującym.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlandia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1539/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 sierpień 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA  
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO  
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY  
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST  
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA  
WARUNKOWEGO**

## **A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Celgene Corporation  
Building S12  
556 Morris Avenue  
Summit, NJ 07901  
Stany Zjednoczone

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

### **Najważniejsze informacje:**

#### Dostępność tocilizumabu i spełnianie przez ośrodek kryteriów kwalifikacyjnych w ramach programu kontrolowanej dystrybucji

Zgodnie z warunkami programu kontrolowanej dystrybucji podmiot odpowiedzialny zapewni spełnienie kryteriów kwalifikacyjnych przez szpitale i współpracujące z nimi ośrodki, które wydają produkt Abecma, poprzez:

- zapewnienie na terenie ośrodka niezwłocznego dostępu do jednej dawki tocilizumabu na każdego pacjenta przed rozpoczęciem infuzji produktu Abecma. Ośrodek leczniczy musi być w stanie uzyskać dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym wypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków, należy zadbać o to, aby w ośrodku dostępne były odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu;
- ukończenie programu szkoleniowego przez pracowników służby zdrowia zaangażowanych w leczenie pacjenta.

#### Program szkoleniowy

Przed wprowadzeniem produktu Abecma na rynek w poszczególnych państwach członkowskich podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym krajowym organem regulacyjnym treść oraz format materiałów szkoleniowych.

#### *Program szkoleniowy dla pracowników służby zdrowia*

Wszystkim pracownikom służby zdrowia, którzy mają przepisywać, wydawać i podawać produkt Abecma, należy dostarczyć przewodnik dla pracowników służby zdrowia zawierający informacje na temat:

- rozpoznawania zespołu uwalniania cytokin (CRS) i ciężkich, neurologicznych działań niepożądanych;
- postępowania w przypadku wystąpienia CRS i ciężkich, neurologicznych działań niepożądanych;
- odpowiedniego monitorowania CRS i ciężkich, neurologicznych działań niepożądanych;
- przekazywania pacjentom wszelkich istotnych informacji;
- zapewnienia na terenie ośrodka niezwłocznego dostępu do jednej dawki tocilizumabu na każdego pacjenta przed rozpoczęciem infuzji produktu Abecma. Ośrodek leczniczy musi być w stanie uzyskać dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym wypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków, należy zadbać o to, aby w ośrodku dostępne były odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu;
- danych kontaktowych umożliwiających kontakt w związku z badaniem próbek guza po wystąpieniu nowotworu wtórnego z limfocytów T;
- badania obejmującego długotrwałą obserwację bezpieczeństwa stosowania i skuteczności oraz znaczenia włączenia się w takie badanie;
- dopilnowania, by działania niepożądane były odpowiednio i właściwie zgłaszane;
- dopilnowania, by przekazywano dokładne instrukcje dotyczące procedury rozmrażania.

#### *Program szkoleniowy dla pacjentów*

Wszystkich pacjentów, którzy otrzymują produkt Abecma, należy zaopatrzyć w kartę pacjenta zawierającą najważniejsze informacje na temat następujących kwestii:

- ryzyko zespołu uwalniania cytokin i ciężkich, neurologicznych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Abecma;

- konieczność niezwłocznego zgłaszania lekarzowi prowadzącemu objawów podejrzanego wystąpienia zespołu uwalniania cytokin i objawów toksyczności neurologicznej;
  - konieczność pozostawania w pobliżu miejsca, w którym podano produkt Abecma, przez przynajmniej 4 tygodnie po podaniu infuzji produktu Abecma;
  - konieczność posiadania przy sobie przez cały czas karty pacjenta;
  - przypomnienie pacjentom o konieczności okazywania karty pacjenta wszystkim pracownikom służby zdrowia, w tym w sytuacjach nagłych, oraz informacja dla pracownika służby zdrowia o tym, że pacjent stosuje produkt Abecma;
  - pola do zapisywania danych kontaktowych lekarza przepisującego produkt i numeru serii.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
W celu dalszego scharakteryzowania długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Abecma u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi badanie prospektywne i dołączy jego wyniki w oparciu o dane z rejestru, zgodnie z ustalonym protokołem.	Okresowe raporty do przedłożenia zgodnie z RMP.  Raport końcowy: Q1 2043

**E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Abecma u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki badania fazy III KarMMa-3 (MM-003), porównującego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Abecma oraz standardowych schematów leczenia u pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.	Styczeń 2024

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE (KASETA)

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abecma, 260–500 x 10<sup>6</sup> komórek, dyspersja do infuzji  
idekabtagen wikleucel (żywe limfocyty T z ekspresją receptora CAR)

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Autologiczne ludzkie limfocyty T zmodyfikowane genetycznie *ex vivo* za pomocą wektora lentiwirusowego kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR) rozpoznający BCMA.  
Zawiera 260–500 x 10<sup>6</sup> żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: CryoStor CS10, sodu chlorek, sodu glukonian, sodu octan trójwodny, potasu chlorek, magnezu chlorek, woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka załączona do opakowania.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji  
10–30 ml na worek  
30–70 ml na worek  
55–100 ml na worek

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Nie poddawać napromienianiu.  
Podanie dożylnie.  
Podczas rozmrażania delikatnie wymieszać zawartość worka.  
NIE stosować filtra antyleukocytarnego.  
WSTRZYMAĆ się przed podaniem do momentu potwierdzenia tożsamości pacjenta.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w stanie zamrożonym w fazie gazowej ciekłego azotu ( $\leq -130^{\circ}\text{C}$ ).

Nie rozmrażać produktu do momentu jego użycia.

Nie zamrażać ponownie.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Ten lek zawiera zmodyfikowane genetycznie ludzkie komórki krwi.

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymogami dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1539/001

**13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU**

**SEC:**

Imię:

Nazwisko:

Data urodzenia pacjenta:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Nr serii (Lot):

Numer identyfikacyjny worka:

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Nie dotyczy.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

Nie dotyczy.

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

### WOREK INFUZYJNY

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abecma, 260–500 x 10<sup>6</sup> komórek, dyspersja do infuzji  
idekabtagen wikleucel (żywe limfocyty T z ekspresją receptora CAR)

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Autologiczne ludzkie limfocyty T zmodyfikowane genetycznie *ex vivo* za pomocą wektora lentiwirusowego kodującego chimeryczny receptor antygenowy (chimeric antigen receptor, CAR) rozpoznający BCMA.  
Zawiera 260–500 x 10<sup>6</sup> żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: CryoStor CS10, sodu chlorek, sodu glukonian, sodu octan trójwodny, potasu chlorek, magnezu chlorek, woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji  
10–30 ml na worek  
30–70 ml na worek  
55–100 ml na worek

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Nie poddawać napromienianiu.  
Podanie dożylnie.  
Podczas rozmrażania delikatnie wymieszać zawartość worka.  
NIE stosować filtra antyleukocytarnego.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w stanie zamrożonym w fazie gazowej ciekłego azotu ( $\leq -130^{\circ}\text{C}$ ).

Nie rozmrażać produktu do momentu jego użycia.

Nie zamrażać ponownie.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Ten lek zawiera zmodyfikowane genetycznie ludzkie komórki krwi.

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymogami dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1539/001

**13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU**

Imię:

Nazwisko:

Data urodzenia pacjenta:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

Numer identyfikacyjny worka:

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Nie dotyczy.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

Nie dotyczy.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA CERTYFIKACIE DOPUSZCZENIA DO INFUZJI (RfIC) DOŁĄCZANYM DO KAŻDEJ WYSYŁKI PRODUKTU DLA JEDNEGO PACJENTA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Abecma, 260–500 x 10<sup>6</sup> komórek, dyspersja do infuzji  
idekabtagen wikleucel (żywe limfocyty T z ekspresją receptora CAR)

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Autologiczne ludzkie limfocyty T zmodyfikowane genetycznie *ex vivo* za pomocą wektora lentiwirusowego kodującego chimeryczny receptor antygenowy (chimeric antigen receptor, CAR) rozpoznający BCMA.

**3. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK ORAZ DAWKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dane identyfikacyjne na worku z produktem do podania	Rzeczywista objętość napełnienia (ml)*	Liczba żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR na worek
Dane identyfikacyjne na worku:		
Dane identyfikacyjne na worku: <input type="checkbox"/> Nie dotyczy		
Dane identyfikacyjne na worku: <input type="checkbox"/> Nie dotyczy		
Dane identyfikacyjne na worku: <input type="checkbox"/> Nie dotyczy		
Dane identyfikacyjne na worku: <input type="checkbox"/> Nie dotyczy		
Dane identyfikacyjne na worku: <input type="checkbox"/> Nie dotyczy		
Dane identyfikacyjne na worku: <input type="checkbox"/> Nie dotyczy		
Dane identyfikacyjne na worku: <input type="checkbox"/> Nie dotyczy		
<b>Całkowita liczba worków do podania</b>	<b>Całkowita objętość dawki</b>	<b>Dawka (całkowita liczba żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR)</b>

\* Rzeczywista objętość to objętość produktu leczniczego zawartego w danym worku, która może się różnić od objętości docelowej podanej na etykiecie worka z produktem leczniczym.

**4. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**5. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

NALEŻY ZACHOWAĆ TEN DOKUMENT I ZAPEWNIĆ JEGO DOSTĘPNOŚĆ W CZASIE PRZYGOTOWANIA DO PODANIA PRODUKTU ABECMA.

Tylko do stosowania autologicznego.

**6. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie dotyczy.

**7. TERMIN WAŻNOŚCI I INNE INFORMACJE WŁAŚCIWE DLA SERII**

Informacje na temat produktu i dawki

Wytwórca:	
Data wytworzenia:	
Termin ważności:	
Procent żywości komórek:	

**8. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Ten lek zawiera zmodyfikowane genetycznie ludzkie komórki krwi.  
Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymogami dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.

**9. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU**

Dane pacjenta

Imię:		Nazwisko:	
Data urodzenia:		Numer serii:	
JOIN:		Kraj:	
Aph ID/DIN:			
SEC:			

**10. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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



**11. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1539/001

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Abecma 260–500 x 10<sup>6</sup> komórek, dyspersja do infuzji idekabtagen wikleucel (żywe limfocyty T z ekspresją receptora CAR)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaze pacjentowi Kartę ostrzegawczą dla pacjenta. Należy ją uważnie przeczytać i postępować zgodnie z instrukcjami w niej zawartymi.
- Podczas konsultacji z lekarzem lub pielęgniarką lub podczas wizyty w szpitalu należy zawsze okazywać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Abecma i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Abecma
3. Jak podawany jest lek Abecma
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Abecma
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Abecma i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek Abecma

Lek Abecma to rodzaj leku, który stosuje się w ramach „leczenia komórkami zmodyfikowanymi genetycznie”. Substancją czynną leku jest idekabtagen wikleucel, wytwarzany z własnych białych krwinek pacjenta nazywanych limfocytami T.

##### W jakim celu stosuje się lek Abecma

Lek Abecma stosuje się w leczeniu osób dorosłych ze szpiczakiem mnogim, który jest nowotworem szpiku kostnego.

Lek ten podaje się w przypadku niepowodzenia wcześniejszych metod leczenia nowotworu albo w przypadku wznowy nowotworu.

##### Jak działa lek Abecma

Z krwi pacjenta pobierane są krwinki białe i modyfikowane genetycznie tak, aby atakowały komórki szpiczaka w organizmie pacjenta.

Po infuzji leku Abecma do krwi pacjenta zmodyfikowane krwinki białe będą uśmiercać komórki szpiczaka.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Abecma

### Kiedy nie stosować leku Abecma

- jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli pacjent uważa, że może mieć uczulenie, należy skonsultować się z lekarzem;
- jeżeli pacjent ma uczulenie na którykolwiek ze składników leków, które będą podawane w ramach chemioterapii limfodeplecyjnej, stosowanej w celu przygotowania organizmu na leczenie lekiem Abecma.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

#### Zanim pacjentowi podany zostanie lek Abecma, pacjent powinien powiadomić lekarza, jeżeli:

- u pacjenta występują problemy z płucami albo z sercem;
- pacjent ma niskie ciśnienie krwi;
- u pacjenta wykonano przeszczepienie komórek macierzystych w ciągu ostatnich 4 miesięcy;
- u pacjenta występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Dzieje się tak, gdy przeszczepione komórki atakują organizm, wywołując takie objawy jak wysypka, nudności, wymioty, biegunka i krwawe stolce;
- u pacjenta występuje zakażenie. Zakażenie zostanie wyleczone przed podaniem pacjentowi leku Abecma;
- pacjent zauważy zaostrzenie objawów choroby nowotworowej. W przypadku szpiczaka może to być: gorączka, osłabienie, ból kości, niewyjaśniona utrata masy ciała;
- u pacjenta stwierdzono zakażenie cytomegalowirusem (CMV), wirusem zapalenia wątroby typu B albo typu C albo ludzkim wirusem upośledzenia odporności (human immunodeficiency virus, HIV);
- pacjentowi podano szczepionkę w ciągu ostatnich 6 tygodni albo planuje się podanie szczepionki w ciągu kolejnych kilku miesięcy.

Jeżeli pacjenta dotyczy którykolwiek z powyższych punktów (albo gdy nie ma co do tego pewności), należy omówić to z lekarzem przed przyjęciem leku Abecma.

### Testy i badania

#### Zanim pacjentowi zostanie podany lek Abecma, lekarz:

- zbada płuca i serce pacjenta oraz zmierzy jego ciśnienie krwi;
- dokona oceny, czy nie występują objawy przedmiotowe zakażenia; wszelkie zakażenia zostaną wyleczone przed podaniem pacjentowi leku Abecma;
- sprawdzi, czy nastąpiło pogorszenie choroby nowotworowej;
- wykona badania w celu wykrycia zakażenia CMV, wirusem zapalenia wątroby typu B, wirusem zapalenia wątroby typu C lub wirusem HIV.

### Po podaniu leku Abecma

- Istnieją ciężkie działania niepożądane, o których należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, i które mogą wymagać natychmiastowej pomocy medycznej. Patrz „Ciężkie działania niepożądane” w punkcie 4.
- Lekarz będzie regularnie kontrolował liczbę krwinek pacjenta, ponieważ może dojść do jej zmniejszenia.
- Należy pozostać w pobliżu ośrodka leczniczego, w którym pacjentowi podano lek Abecma, przez co najmniej 4 tygodnie. Patrz punkty 3 i 4.
- Nie wolno oddawać krwi, narządów, tkanek ani komórek do przeszczepienia.

### Dzieci i młodzież

Leku Abecma nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek Abecma a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach dostępnych bez recepty.

### **Leki, które oddziałują na układ odpornościowy**

Zanim pacjentowi zostanie podany lek Abecma, pacjent musi powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, jeżeli przyjmuje jakiegokolwiek leki, które osłabiają układ odpornościowy, takie jak kortykosteroidy. Leki te mogą zakłócać działanie leku Abecma.

Informacje dotyczące leków, które zostaną podane pacjentowi przed podaniem leku Abecma, zamieszczono w punkcie 3.

### **Szczepienia**

Zabronione jest przyjmowanie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje:

- w ciągu 6 tygodni przed zastosowaniem krótkiego cyklu chemioterapii (zwanej chemioterapią limfodeplecyjną) w celu przygotowania organizmu pacjenta na przyjęcie leku Abecma;
- w trakcie leczenia lekiem Abecma;
- po leczeniu, gdy układ odpornościowy powraca do normy.

Jeżeli pacjent musi przyjąć jakiegokolwiek szczepionki, należy omówić to z lekarzem.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Wpływ leku Abecma na kobiety w ciąży albo karmiące piersią nie jest znany i lek może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku albo dziecku karmionemu piersią.

- Jeżeli po zakończeniu leczenia lekiem Abecma pacjentka zaszła w ciążę albo podejrzewa, że mogła zajść w ciążę, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.
- Przed rozpoczęciem leczenia pacjentka zostanie poddana testowi ciążowemu. Lek Abecma zostanie podany wyłącznie wtedy, gdy wynik testu wskaże, że pacjentka nie jest w ciąży.

Pacjentki, które przyjęły lek Abecma, muszą porozmawiać o ciąży z lekarzem.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać czynności wymagających zachowania czujności przez co najmniej 8 tygodni po zastosowaniu leczenia lub do momentu stwierdzenia przez lekarza całkowitego ustąpienia objawów. Lek Abecma może powodować senność, splątanie lub napady drgawkowe.

### **Lek Abecma zawiera sód, potas i dimetylosulfotlenek (DMSO)**

Lek zawiera do 752 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej dawce. Odpowiada to 37,6% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Lek zawiera do 274 mg potasu na dawkę, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.

Jeśli pacjent nie miał wcześniej styczności z DMSO, powinien być uważnie obserwowany przez pierwsze minuty infuzji.

### 3. Jak podawany jest lek Abecma

#### **Pobranie krwi w celu wytworzenia leku Abecma z własnych krwinek białych pacjenta**

- Przy użyciu rurki (cewnika) umieszczonej w żyłę pacjenta lekarz pobierze od pacjenta krew. Z krwi pacjenta oddzielone zostaną niektóre krwinki białe, a pozostała krew zostanie z powrotem wprowadzona do organizmu pacjenta. Zabieg ten nosi nazwę leukaferazy i może potrwać od 3 do 6 godzin. Może być konieczne powtórzenie tego procesu.
- Krwinki białe zostaną następnie zamrożone i wysłane w celu przygotowania leku Abecma.

#### **Inne leki podawane pacjentowi przed podaniem leku Abecma**

- Kilka dni przed podaniem pacjentowi leku Abecma pacjent otrzyma krótki cykl chemioterapii. Ma to na celu eliminację obecnych we krwi krwinek białych.
- Na krótko przed podaniem leku Abecma pacjent otrzyma paracetamol i leki przeciwhistaminowe. Ma to na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia reakcji spowodowanych infuzją i gorączki.

#### **Jak podawany jest lek Abecma**

- Lekarz sprawdzi, czy lek Abecma został wytworzony z własnej krwi pacjenta, sprawdzając, czy informacje dotyczące tożsamości pacjenta umieszczone na etykietach leku odpowiadają danym pacjenta.
- Lek Abecma podaje się w kroplówce przez rurkę do żyły.

#### **Po podaniu leku Abecma**

- Należy pozostać w pobliżu ośrodka leczniczego, w którym pacjentowi podano lek Abecma, przez co najmniej 4 tygodnie.
- Pacjent może być monitorowany codziennie w ośrodku leczniczym przez co najmniej 10 dni, aby sprawdzać, czy leczenie działa, oraz aby udzielić pacjentowi pomocy w razie wystąpienia działań niepożądanych. Patrz punkty 2 i 4.
- Nie wolno oddawać krwi, narządów, tkanek ani komórek do przeszczepienia.

#### **W przypadku niestawienia się na wizytę**

Należy jak najszybciej skontaktować się telefonicznie z lekarzem albo ośrodkiem leczniczym i ustalić nowy termin wizyty.

### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Ciężkie działania niepożądane**

Należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych po przyjęciu leku Abecma. Zwykle pojawiają się one w ciągu pierwszych 8 tygodni po infuzji, lecz mogą też wystąpić później:

- gorączka, dreszcze, trudności w oddychaniu, zawroty głowy albo oszołomienie, nudności, ból głowy, przyspieszone bicie serca, niskie ciśnienie krwi albo zmęczenie – mogą to być objawy zespołu uwalniania cytokin (cytokine release syndrome, CRS), ciężkiego schorzenia mogącego spowodować zgon;
- splątanie, problemy z pamięcią, trudności w mówieniu albo spowolniona mowa, trudności ze zrozumieniem mowy, utrata równowagi albo koordynacji, dezorientacja, zmniejszona czujność (zaburzenia świadomości) albo nadmierna senność, utrata przytomności, majaczenie, napady drgawkowe, drżenie albo osłabienie z utratą ruchu po jednej stronie ciała;
- wszelkie objawy przedmiotowe zakażenia, które mogą obejmować gorączkę, dreszcze albo drżenie, kaszel, duszność, przyspieszone oddychanie i przyspieszone tętno;
- uczucie silnego zmęczenia albo osłabienia lub duszność, które mogą być objawami małej liczby krwinek czerwonych (niedokrwistości);

- zwiększona skłonność do krwawień i powstawania siniaków bez przyczyny, w tym krwawień z nosa albo krwawień z jamy ustnej albo jelit, które mogą być objawami małej liczby płytek krwi.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia któregokolwiek z powyższych działań niepożądanych, ponieważ może być konieczne pilne podjęcie leczenia.

### Inne możliwe działania niepożądane

#### **Bardzo częste: mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób**

- brak energii
- wysokie ciśnienie krwi
- zmniejszony apetyt
- zaparcia
- obrzęk kostek, ramion, nóg i twarzy;
- ból stawów;
- mała liczba krwinek białych (neutrofilii, leukocytów i limfocytów), co może zwiększyć ryzyko wystąpienia zakażenia;
- zakażenia, w tym zapalenie płuc albo zakażenia układu oddechowego, jamy ustnej, skóry, dróg moczowych albo krwi, które mogą mieć podłoże bakteryjne, wirusowe albo grzybicze;
- wyniki badań laboratoryjnych wykazujące małe stężenia przeciwciał zwanych immunoglobulinami (hipogammaglobulinemia), które pełnią ważną funkcję w zwalczaniu zakażeń;
- wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na zmniejszenie stężenia wapnia, sodu, magnezu, potasu, fosforanów albo albumin, co może powodować zmęczenie, osłabienie mięśni lub skurcze mięśni albo nieregularne bicie serca;
- wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (nieprawidłowy wynik badania czynności wątroby) albo większe stężenie określonego białka (białko C-reaktywne) we krwi, co może wskazywać na stan zapalny.

#### **Częste: mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób**

- ciężkie zapalenie związane z aktywacją układu odpornościowego, co może prowadzić do ciężkich uszkodzeń w organizmie;
- problemy ze snem
- ból mięśni,
- nietypowe ruchy ciała albo brak koordynacji;
- nierówne albo nieregularne bicie serca;
- obecność płynu w płucach;
- małe stężenie tlenu we krwi, które może powodować duszność, splątanie albo senność.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Abecma**

**Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla lekarzy.**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie kasety i etykiecie worka infuzyjnego po: EXP.

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym w fazie gazowej ciekłego azotu ( $\leq -130^{\circ}\text{C}$ ). Nie rozmrażać produktu, dopóki nie będzie gotowy do użycia. Nie zamrażać ponownie.

Nie stosować tego leku, jeśli worek infuzyjny jest uszkodzony albo nieszczelny.

Ten lek zawiera zmodyfikowane genetycznie komórki krwi człowieka. Należy przestrzegać lokalnych wymogów dotyczących postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego w odniesieniu do niewykorzystanych resztek produktu leczniczego lub jego odpadów.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Abecma

- Substancją czynną leku jest idekabtagen wikleucel. Każdy worek infuzyjny z lekiem Abecma zawiera dyspersję komórek idekabtagenu wikleucelu o zależnym od serii stężeniu autologicznych limfocytów T zmodyfikowanych genetycznie w taki sposób, aby wykazywały ekspresję chimerycznego receptora antygenowego (chimeric antigen receptor, CAR) (żywe limfocyty T z ekspresją receptora CAR) skierowanego przeciwko antygenowi dojrzewania limfocytów B (B-cell maturation antigen, BCMA). Jeden lub więcej worków infuzyjnych zawiera łącznie 260 do  $500 \times 10^6$  żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to: Cryostor CS10, sodu chlorek, sodu glukonian, sodu octan trójwodny, potasu chlorek, magnezu chlorek, woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2: „Lek Abecma zawiera sód, potas i dimetylosulfotlenek (DMSO)”.

### Jak wygląda lek Abecma i co zawiera opakowanie

Lek Abecma to bezbarwna dyspersja komórek do infuzji, dostarczana w co najmniej jednym worku infuzyjnym pakowanym pojedynczo do metalowej kasety. Każdy worek zawiera od 10 ml do 100 ml dyspersji komórek.

### Podmiot odpowiedzialny

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

### Wytwórca

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

### Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

### Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.



## Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Ważne, aby przeczytać wszystkie informacje dotyczące tej procedury przed podaniem produktu Abecma.

*Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub podawaniem produktu leczniczego*

- Produkt Abecma powinien być przewożony na terenie ośrodka leczniczego w zamkniętych, odpornych na przebicie i szczelnych opakowaniach.
- Ten produkt leczniczy zawiera ludzkie komórki krwi. Pracownicy służby zdrowia mający kontakt z produktem Abecma powinni stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice i okulary ochronne) w celu uniknięcia potencjalnego zakażenia chorobami zakaźnymi.

*Przygotowanie przed podaniem*

- Przed infuzją produktu Abecma należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta jest zgodna z danymi identyfikacyjnymi pacjenta zamieszczonymi na kasecie/kasetach, worku infuzyjnym/workach infuzyjnych z produktem Abecma i certyfikacie dopuszczenia do infuzji (ang. release for infusion certificate, RfIC).
- Nie wolno wyjmować worka infuzyjnego produktu Abecma z kasy, jeżeli informacje na etykiecie pacjenta nie są zgodne z danymi pacjenta, który ma otrzymać infuzję. W razie jakichkolwiek rozbieżności pomiędzy etykietami i danymi identyfikacyjnymi pacjenta należy niezwłocznie skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym.
- W przypadku otrzymania do celów leczenia więcej niż jednego worka infuzyjnego należy rozmrażać każdy worek infuzyjny pojedynczo. Należy skoordynować czas rozmrażania produktu Abecma i podania infuzji. Godzinę rozpoczęcia infuzji należy potwierdzić wcześniej i dostosować do procesu rozmrażania, tak aby możliwe było podanie infuzji produktu Abecma, gdy pacjent będzie gotowy.

*Rozmrażanie*

- Wyjąć worek infuzyjny zawierający produkt Abecma z kasy i przed rozmrożeniem sprawdzić worek infuzyjny pod kątem ewentualnych naruszeń pojemnika, takich jak ułamania lub pęknięcia. Jeśli worek infuzyjny wygląda na uszkodzony albo nieszczelny, nie należy używać go do podania infuzji i należy go zutylizować zgodnie z miejscowymi wymogami dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.
- Umieścić worek infuzyjny wewnątrz drugiego jałowego worka.
- Rozmrażać produkt Abecma w temperaturze około 37°C przy użyciu dopuszczonego do stosowania urządzenia do rozmrażania albo kąpielii wodnej do momentu, w którym w worku infuzyjnym nie będą widoczne żadne kryształki lodu. Delikatnie wymieszać zawartość worka, aby rozdzielić grudki materiału komórkowego. Jeśli widoczne będą grudki, należy kontynuować delikatne mieszanie zawartości worka. Delikatne ręczne mieszanie powinno doprowadzić do rozdzielenia niewielkich grudek materiału komórkowego. Nie należy przemywać, odwirowywać ani ponownie tworzyć zawiesiny produktu Abecma w nowym nośniku przed podaniem infuzji.

*Podawanie produktu Abecma*

- NIE stosować filtra antyleukocytarnego.
- Infuzję dożylną produktu Abecma powinien podawać wyłącznie pracownik służby zdrowia posiadający doświadczenie w opiece nad pacjentami z obniżoną odpornością i przygotowany do leczenia anafilaksji.
- Należy zapewnić dostępność tocilizumabu i wyposażenia ratunkowego przed rozpoczęciem infuzji i podczas okresu rekonwalescencji. W wyjątkowym wypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków, należy zadbać o to, aby w ośrodku dostępne były odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.
- Na potrzeby infuzji produktu Abecma można wykorzystać centralny dostęp żylny, przy czym jest on zalecany u pacjentów z niedostatecznym dostępem obwodowym.

- Należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta jest zgodna z danymi identyfikacyjnymi pacjenta zamieszczonymi na worku infuzyjnym z produktem Abecma.
- Przed rozpoczęciem infuzji należy przepłukać przewody zestawu infuzyjnego roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- Podać infuzję produktu Abecma w ciągu 1 godziny od rozpoczęcia rozmrażania metodą grawitacyjną z maksymalną tolerowaną szybkością.
- Po podaniu w infuzji całej zawartości worka infuzyjnego należy przepłukać przewody roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań z tą samą szybkością podawania infuzji, aby zagwarantować podanie całego produktu.
- Należy wykonać te same czynności w przypadku wszystkich kolejnych worków infuzyjnych przeznaczonych dla danego pacjenta.

#### *Utylizacja produktu Abecma*

- Niewykorzystane resztki produktu leczniczego oraz wszelkie materiały, które miały kontakt z produktem Abecma (odpady stałe i płynne), należy traktować i utylizować jako odpady potencjalnie zakaźne zgodnie z lokalnymi wymogami dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.

#### *Przypadkowa ekspozycja na produkt*

- W razie przypadkowej ekspozycji na produkt leczniczy należy przestrzegać lokalnych wymogów dotyczących postępowania z materiałami pochodzenia ludzkiego. Powierzchnie robocze i materiały, które miały albo mogły mieć kontakt z produktem Abecma, muszą być odkażone odpowiednim środkiem dezynfekującym.