

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abecma 260...500 × 10<sup>6</sup> rakku infusioonidispersioon

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### 2.1 Üldkirjeldus

Abecma (idekabtagenvikleutseel) on geneetiliselt muundatud autoloogne rakupõhine ravim, mis sisaldab T-rakke, mida on *ex vivo* transdutseeritud, kasutades replikatsioonivõimeta lentiviirusvektorit (LVV, *lentiviral vector*), mis kodeerib B-lümfotsüüdi küpsemise antigeeni (*B-cell maturation antigen*, BCMA) äratundvat kimäärset antigeeniretseptorit (CAR, *chimeric antigen receptor*) ning mis koosneb inimese BCMA vastasest närilise üheaheelalisest varieeruvast fragmendist (scFv), mis on seotud 4-1BB kostimuleeriva domeeni ja CD3-zeeta signaliseeriva domeeniga.

### 2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks Abecma patsiendispetsiifiline infusioonikott sisaldab idekabtagenvikleutseeli, mille autoloogsete T-rakkude kontsentratsioon sõltub partiist ning mis on geneetiliselt modifitseeritud BCMA-vastase kimäärse antigeeni retseptori (CAR-positiivsed elujõulised T-rakud) ekspresseerimiseks. Ravim on pakitud ühte või mitmesse infusioonikotti, mis sisaldavad kokku 260...500 × 10<sup>6</sup> CAR-positiivse elujõulise T-raku dispersiooni, mis on suspendeeritud külmsäilituslahuses.

Üks infusioonikott sisaldab 10–30 ml, 30–70 ml või 55–100 ml infusioonidispersiooni.

Rakuline koostis ja rakkude lõplik arv varieerub sõltuvalt patsiendist ja erinevast partiist. Lisaks T-rakkudele võivad esineda loomulikud tapjarakud (NK-rakud ehk *natural killer cells*). Ravimi kvantitatiivne teave, sealhulgas infusioonikottide arv, on esitatud infusiooniks vabastamise sertifikaadil (RfIC), mis asub transportimiseks kasutatava kriokonteineri kaane sees.

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab 5% dimetüülsulfoksiidi (DMSO), kuni 752 mg naatriumi ja kuni 274 mg kaaliumi ühes annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonidispersioon.

Värvitu dispersioon.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Abecma on näidustatud retsidiveerunud ja refraktaarse hulгимüeloomiga täiskasvanud patsientide raviks, kes on saanud vähemalt kahte eelnevat ravi, sealhulgas immunomodulaatorit, proteasoomi inhibiitorit ja CD38-vastast antikeha, ning kelle haigus on pärast viimast ravi progresseerunud.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Abecmat tuleb manustada kvalifitseeritud raviasutuses.

Ravi Abecmaga peab alustama sellise tervishoiutöötaja juhendamisel ja järelevalve all, kellel on hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajate ravikogemus ning väljaõpe Abecma manustamiseks ja ravitud patsientide eest hoolitsemiseks.

Enne Abecma infusiooni tuleb panna valmis tsütokiinide vabanemise sündroomi (CRS, *cytokine release syndrome*) puhuks vähemalt üks totsilizumabi annus ja hädaabivahendid. Raviasutuse jaoks peab olema kättesaadav täiendav totsilizumabi annus 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Raviameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peavad enne infusiooni olema tagatud totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.

#### Annustamine

Abecma on mõeldud ainult autoloogseks kasutamiseks (vt lõik 4.4).

Ravi koosneb ühest infusiooniannusest, mis sisaldab CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude dispersiooni ühes või mitmes infusioonikotis. Sihtannus on  $420 \times 10^6$  CAR-positiivset elujõulist T-rakku vahemikus  $260 \dots 500 \times 10^6$  CAR-positiivset elujõulist T-rakku. Lisateavet annuse kohta vt lisatud infusiooniks väljastamise sertifikaadist (*release for infusion certificate*, RfIC).

#### *Eelravi (lümfootsüüte vähendav keemiaravi)*

Lümfootsüüte vähendav keemiaravi seisneb 3 päeva jooksul  $300 \text{ mg/m}^2$  ööpäevas tsüklofosfamiidi ja  $30 \text{ mg/m}^2$  ööpäevas fludarabiini intravenoosses (IV) manustamises. Teavet neerukahjustuse korral annuse kohandamise kohta vt tsüklofosfamiidi ja fludarabiini ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Abecmat manustatakse 2 päeva, maksimaalselt kuni 9 päeva pärast lümfootsüüte vähendava keemiaravi lõppu. Enne lümfootsüüte vähendava keemiaravi alustamist tuleb veenduda Abecma saadavuses. Kui Abecma infusioon hilineb rohkem kui 9 päeva, tuleb patsiendil enne Abecma manustamist uuesti läbida lümfootsüüte vähendav keemiaravi pärast vähemalt 4 nädala möödumist eelmisest lümfootsüüte vähendavast keemiaravist.

#### *Premedikatsioon*

Soovitav on ligikaudu 30...60 minutit enne Abecma infusiooni patsiendile premedikatsiooniks manustada paratsetamooli ( $500 \dots 1000 \text{ mg}$  suukaudselt) ja difenhüdramiini ( $12,5 \text{ mg IV}$  või  $25 \dots 50 \text{ mg}$  suukaudselt) või mõnda muud  $H_1$ -antihistamiini infusiooniga seotud reaktsiooni riski vähendamiseks.

Süsteemsete kortikosteroidide profülaktilist kasutamist tuleb vältida, kuna nende kasutamine võib mõjutada Abecma aktiivsust. 72 tunni jooksul enne lümfootsüüte vähendava keemiaravi algust ja pärast Abecma infusiooni tuleb kortikosteroidide raviannuseid vältida, välja arvatud CRS-i, neurotoksilisuste ja muude eluohtlike hädaolukordade korral (vt lõik 4.4).

#### *Kliiniline hinnang enne infusiooni*

Ravi Abecmaga tuleb edasi lükata mõnede riskirühma kuuluvate patsiendirühmade puhul (vt lõik 4.4).

### *Jälgimine pärast infusiooni*

- Patsiente tuleb jälgida esimese 10 päeva vältel pärast infusiooni kvalifitseeritud raviasutuses tsütokiinide vabanemise sündroomi, neuroloogiliste häirete ja muude toksilisuse nähtude ja sümptomite suhtes.
- Pärast infusioonist esimese 10 päeva möödumist tuleb patsienti jälgida vastavalt arsti äranägemisele.
- Patsiente tuleb juhendada, et nad püsiksid kvalifitseeritud raviasutuse läheduses (kuni 2-tunnise teekonna kaugusel) vähemalt 4 nädalat pärast infusiooni.

### Erirühmad

#### *Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), B-hepatiidi viiruse (HBV) ja C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsiooniga patsiendid*

Aktiivse HIV-, HBV- või HCV-nakkusega patsientide osas puudub kliiniline kogemus. Enne rakkude kogumist ravimi valmistamiseks tuleb skriinida HBV, aktiivse HIV ja aktiivse HCV suhtes. Aktiivse HIV või aktiivse HCV infektsiooniga patsientide leukaafereesi materjale ei aktsepteerita Abecma valmistamiseks (vt lõik 4.4).

#### *Eakad*

Patsientidel vanuses  $\geq 65$  eluaastat ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.1).

#### *Lapsed*

Abecma ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 eluaastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Abecma on mõeldud ainult intravenoosseks kasutamiseks.

#### *Manustamine*

- ÄRGE kasutage leukotsüüte vähendavat filtrit.
- Veenduge, et enne infusiooni ja toibumise ajal on olemas totsilizumab (või muu sobiv alternatiiv; erandjuhul, kui totsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu) ja hädaabivahendid.
- Abecma infusiooniks võib kasutada tsentraalveeni ja seda soovitatakse nende patsientide puhul, kelle perifeersetes veenides seisund on halb.
- Enne manustamist tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab Abecma infusioonikotil olevale unikaalsele patsienditeabele ja saatedokumentidele. Manustatavate infusioonikottide koguarv tuleb samuti kinnitada patsiendispetsiifilise teabe alusel, mis on esitatud infusiooniks vabastamise sertifikaadil (RfIC) (vt lõik 4.4).

Abecma ettevalmistamise, manustamise, juhusliku kokkupuute korral võetavate meetmete ja hävitamise üksikasjalikud juhised on lõigus 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Tuleb arvestada lümfotsüüte vähendava keemiaravi vastunäidustustega.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Jälgitavus

Tuleb kohaldada rakupõhistele kõrgtehnoloogilistele ravimitele kohaldatavaid jälgitavusnõudeid. Ravimi nimetust, partii numbrit ja ravitud patsiendi nime tuleb jälgitavuse tagamiseks säilitada 30 aastat pärast ravimi kõlblikkusaja lõppu.

### Autoloogne kasutamine

Abecma on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks ja seda ei tohi mitte mingil juhul manustada teistele patsientidele. Abecmat ei tohi manustada, kui teave ravimi pakendi märgistusel ja infusiooniks vabastamise sertifikaadil (RFIC) ei vasta patsiendi isikule.

### Haiguse kiire progresseerumine

Enne patsientide valimist raviks Abecmaga peab arst võtma arvesse suure riskiga tsütogeneetiliste kõrvalkallete, rahvusvahelise haiguste staadiumite muudetud süsteemi (*Revised International Staging System, R-ISS*) järgi haiguse III staadiumi, ekstramedullaarse plasmatsütoomi olemasolu või suure kasvajakoomuse mõju, eriti kiirelt progresseeruva haigusega patsientidel, kellel see võib mõjutada CAR T-rakkude infusiooni saamist õigeaegselt. Selliste patsientide jaoks võib optimeeritud sildamisravi olla eriti oluline. Mõned patsiendid ei pruugi ravist Abecmaga kasu saada, kuna suureneb varajase surma oht (vt lõik 5.1).

### Ravi edasilükkamise põhjused

Abecma raviga seotud riskide tõttu tuleb infusiooni edasi lükata kuni 7 päeva, kui patsiendil on mõni järgmistest seisunditest:

- Lahendamata tõsised kõrvaltoimed (eriti kopsu-, südamehaigused või hüpotensioon), sealhulgas need, mis on tekkinud pärast eelnevat keemiaravi.
- Aktiivsed infektsioonid või põletikulised häired (sealhulgas pneumoniit, müokardiit või hepatiit).
- Aktiivne siiriku äratõukereaktsioon (GVHD, *graft versus host disease*).

### Kaasuv haigus

Aktiivse kesknärvisüsteemi (KNS) häirega või ebapiisava neeru-, maksa-, kopsu- või südamefunktsiooniga patsiendid on allpool kirjeldatud kõrvaltoimete tagajärgede suhtes tõenäoliselt tundlikumad ja vajavad erilist tähelepanu.

### Kesknärvisüsteemi patoloogia

Abecma kasutamise kogemus kesknärvisüsteemi kaasatusega müeloomi või muude juba olemasolevate kliiniliselt oluliste kesknärvisüsteemi patoloogiatega patsientidel puudub.

### Varasem allogeenne tüvirakkude siirdamine

Patsientidele ei soovitata manustada Abecmat 4 kuu jooksul pärast allogeensete tüvirakkude siirdamist (SCT, *stem cell transplant*), kuna Abecma võib halvendada siiriku äratõukereaktsiooni (GVHD *graft versus host disease*). Leukaferees Abecma valmistamiseks tuleb läbi viia vähemalt 12 nädalat pärast allogeenset tüvirakkude siirdamist.

### Varasem BCMA-vastane ravi

Abecma kasutamise kohta varem BCMA-le suunatud ravi saanud patsientidel on vähe kogemusi.

Abecma teise annusega patsientide kordusravi kohta on vähe kogemusi. Pärast kordusravi Abecmaga tekkis ravivastus harvemini ja püsis lühemat aega kui algse ravi korral. Peale selle esines kordusravi saanud patsientidel surmajuhtumeid.

## Tsütokiinide vabanemise sündroom

CRS (*cytokine release syndrome*), sealhulgas surmaga lõppenud või eluohtlikud reaktsioonid, ilmnesid pärast Abecma infusiooni. Peaaegu kõigil patsientidel esines teataval määral CRS. Kliinilistes uuringutes oli aja mediaan CRS tekkimiseni 1 päev (vahemik: 1...17) (vt lõik 4.8).

### *CRS jälgimine ja ravi*

CRS tuleb tuvastada kliinilise pildi põhjal. Patsiente tuleb hinnata ja ravida palaviku, hüpoksia ja hüpotensiooni muid põhjuseid. On teateid, et CRS on seotud hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi / makrofaagide aktivatsiooni sündroomi (HLH/MAS) leidudega ja nende sündroomide füsioloogia võib kattuda. MAS on potentsiaalselt eluohtlik seisund ja patsiente tuleb hoolikalt jälgida MAS-i ilmnemise suhtes. MAS-i ravi tuleb korraldada vastavalt tervishoiuasutuse juhisteile.

Enne Abecma infusiooni peab kohapeal ja saadaval olema üks totsilizumabi annus patsiendi kohta. Raviasutuse jaoks peab olema kättesaadav täiendav totsilizumabi annus 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peavad raviasutusel olema tagatud totsilizumabi asemel alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks. Pärast Abecma infusiooni tuleb patsiente jälgida esimese kümne päeva jooksul CRS tunnuste ja sümptomite suhtes kvalifitseeritud raviasutuses. Pärast esimest 10 infusioonijärgset päeva tuleb patsienti jälgida vastavalt arsti äranägemisele. Patsientidel tuleb soovitada jääda vähemalt 4 infusioonijärgseks nädalaks kvalifitseeritud raviasutuse lähedusse (kuni 2-tunnise sõidu kaugusele) ja pöörduda viivitamatult arsti poole igal ajal, kui CRS-i nähud või sümptomid ilmnevad.

CRS-i esimeste sümptomite korral tuleb alustada toetavat ravi kas totsilizumabi või totsilizumabi ja kortikosteroididega, nagu on näidatud tabelis 1. Pärast totsilizumabi ja kortikosteroidide manustamist jätkub Abecma levik ja see püsib (vt lõik 4.5).

Patsiente, kellel on CRS, tuleb hoolikalt jälgida südame- ja elundite funktsioonide suhtes kuni sümptomite kadumiseni. Raske või eluohtliku CRS-i korral tuleb kaaluda jälgimist ja toetavat ravi intensiivravi osakonnas.

Kui CRS-i ajal kahtlustatakse samaaegset neurotoksilisust, tuleb ravida neurotoksilisust vastavalt tabelis 2 toodud soovitudele ja kasutada tabelites 1 ning 2 toodud kahe reaktsiooni puhul agressiivsemat sekkumist.

Varasem eskalatsioon (st suurem kortikosteroidide annus, alternatiivsed tsütokiinide vastased ained, T-rakkude vastane ravi) on soovitatav patsientidele, kellel on 72 tunni jooksul pärast Abecma infusiooni refraktaarne CRS, mida iseloomustab püsiv palavik, elutähtsate elundite toksilisus (nt hüpoksia, hüpotensioon) ja/või HLH/MAS, mille raskusaste ei parane 12 tunni jooksul pärast esmast sekkumist.

**Tabel 1. Juhised CRS raskusastme määramiseks ja raviks**

CRS aste <sup>a</sup>	Totsilizumab	Kortikosteroidid
<p><b>1. aste</b> Sümptomid nõuavad ainult sümptomaatilist ravi (nt palavik, iiveldus, väsimus, peavalu, müalgia, halb enesetunne).</p>	<p>Kui nähud tekivad 72 tundi või rohkem pärast infusiooni, ravida sümptomaatiliselt. Kui nähud tekivad vähem kui 72 tundi pärast infusiooni ja esinevad sümptomid, mida ainult toetav ravi ei kontrolli, kaaluda 8 mg/kg totsilizumabi intravenoosset manustamist 1 tunni jooksul (mitte üle 800 mg).</p>	<p>—</p>
<p><b>2. aste</b> Sümptomid nõuavad mõõdukat sekkumist ja reageerivad sellele. Hapnikuvajadus on väiksem kui 40% FiO<sub>2</sub> või on hüpotensioon, mis reageerib vedelikele või ühte vasopressori väikesele annusele või on 2. astme elundi toksilisus.</p>	<p>Manustada 8 mg/kg totsilizumabi intravenooselt 1 tunni jooksul (mitte üle 800 mg).</p>	<p>Kaaluda 10 mg deksametasooni intravenoosset manustamist iga 12...24 tunni tagant.</p>
<p><b>3. aste</b> Sümptomid nõuavad agressiivset sekkumist ja reageerivad sellele. Palavik, hapnikuvajadus on suurem või võrdne 40% FiO<sub>2</sub>-ga või on hüpotensioon, mis nõuab mitut vasopressorit või suuri annuseid või on 3. astme elundi toksilisus või 4. astme transamiiniit.</p>	<p>Manustada 8 mg/kg totsilizumabi intravenooselt 1 tunni jooksul (mitte üle 800 mg).</p>	<p>Manustada deksametasooni (nt 10 mg intravenooselt iga 12 tunni tagant).</p>
<p><b>2. ja 3. astme korral:</b> Kui 24 tunni jooksul paranemist ei toimu või seisund progresseerub kiiresti, korrata totsilizumabi ning suurendada deksametasooni annust ja sagedust (20 mg intravenooselt iga 6...12 tunni järel). Kui 24 tunni jooksul seisund ei parane või jätkub kiire progresseerumine, manustada 2 mg/kg metüülprednisolooni, millele järgnevalt jagatuna 4 annuseks 2 mg/kg ööpäevas. Kui on alustatud steroidide kasutamist, kasuta vähemalt 3 steroidide annust ja vähendada järk-järgult maksimaalselt 7 päeva jooksul. Pärast 2 totsilizumabi annust kaaluda alternatiivseid tsütokiinide vastaseid aineid. Mitte ületada 3 totsilizumabi annust 24 tunni jooksul või kokku 4 annust.</p>		

CRS aste <sup>a</sup>	Totsilizumab	Kortikosteroidid
<b>4. aste</b> Eluohlikud sümptomid. Nõuab abistavat hingamist, pidevat venovenosset hemodialüüsi (CVVHD, <i>continuous veno-venous hemodialysis</i> ) või on 4. astme elundi toksilisus (välja arvatud transamiinid).	Manustada 8 mg/kg totsilizumabi intravenoosselt 1 tunni jooksul (mitte üle 800 mg).	Manustada 20 mg deksametasooni intravenoosselt iga 6 tunni tagant.
<b>4. astme korral:</b> Pärast 2 totsilizumabi annust kaaluda alternatiivseid tsütokiinide vastaseid aineid. Mitte ületada 3 totsilizumabi annust 24 tunni jooksul või kokku 4 annust. Kui 24 tunni jooksul seisund ei parane, kaaluda metüülprednisolooni (1...2 g, korrata vajadusel iga 24 tunni järel; vähendada järk-järgult vastavalt kliinilisele näidustusele) või T-rakkude vastast ravi, näiteks tsüklofosfaamid 1,5 g/m <sup>2</sup> või muud.		

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

### Neuroloogilised kõrvaltoimed

Pärast ravi Abecmaga ilmnesid neuroloogilised häired, nagu afaasia, entsefalopaatia ja immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), mis võivad olla tõsised või eluohlikud. Aja mediaan esimese neurotoksilisuse tekkeni oli 3 päeva (vahemik: 1...317 päeva; ühel patsiendil tekkis 317. päeval entsefalopaatia kopsupõletiku halvenemise ja *Clostridium difficile*´st põhjustatud koliidi tõttu). Teatatud on ka hilise algusega 3. astme parkinsonismist. Neurotoksilisus võib esineda samaaegselt CRS-iga, pärast CRS-i leevenemist või CRS puudumisel (vt lõik 4.8).

#### *Neurotoksilisuste jälgimine ja ravi*

Pärast Abecma infusiooni tuleb patsiente jälgida esimese kümne päeva jooksul neurotoksilisuse tunnuste ja sümptomite suhtes kvalifitseeritud raviautuses. Pärast esimest 10 infusioonijärgset päeva tuleb patsienti jälgida vastavalt arsti äranägemisele. Patsientidel tuleb soovitada jääda vähemalt 4 infusioonijärgseks nädalaks kvalifitseeritud raviautuse lähedusse (kuni 2-tunnise sõidu kaugusele) ja pöörduda viivitamatult arsti poole igal ajal, kui neurotoksilisuse nähud ja sümptomid ilmnevad.

Neurotoksilisuse kahtluse korral ravida vastavalt tabelis 2 toodud soovitudele. Muud neuroloogiliste sümptomite põhjused tuleb välistada. Tõsise või eluohliku neurotoksilisuse korral tuleb võimaldada intensiivravi toetavat ravi.

Kui neurotoksilisuse reaktsiooni ajal kahtlustatakse samaaegset CRS-i, tuleb lähtuda vastavalt tabeli 1 soovitudest ning kasutada tabelites 1 ja 2 toodud kahe reaktsiooni puhul agressiivsemat sekkumist.



**Tabel 2. Juhised neurotoksilisuse, sh ICANS, raskusastme määramiseks ja raviks**

Neurotoksilisuse aste koos avalduvate sümptomitega <sup>a</sup>	Kortikosteroidid ja krambivastased ravimid
<p><b>1. aste</b> Kerge või asümptomaatiline. ICE skoor 7...9<sup>b</sup> või teadvuse hägunemine<sup>c</sup>: ärkab spontaanselt.</p>	<p>Krambihoogude profülaktikaks alustada mittesedatiivsete krambivastaste ravimitega (nt levetiratsetaam). Kui infusioonist on möödunud 72 tundi või rohkem, jälgida patsienti. Kui infusioonist on möödas vähem kui 72 tundi ja on sümptomid, mida ainult toetav ravi ei suuda kontrollida, kaaluda 10 mg deksametasooni intravenoosset manustamist iga 12...24 tunni järel 2...3 päeva vältel.</p>
<p><b>2. aste</b> Mõõdukas. ICE skoor 3...6<sup>b</sup> või teadvuse hägunemine<sup>c</sup>: ärkab hääle peale.</p>	<p>Krambihoogude profülaktikaks alustada mittesedatiivsete krambivastaste ravimitega (nt levetiratsetaam). Püsivate sümptomite korral manustada 10 mg deksametasooni intravenoosselt iga 12 tunni tagant 2...3 päeva vältel või kauem. Kui kokkupuude steroididega ületab 3 päeva, kaaluge järk-järgulist vähendamist. Steroide ei soovitata üksikute 2. astme peavalude puhul. Kui 24 tunni pärast seisund ei parane või neurotoksilisus süveneb, suurendada deksametasooni annust ja/või sagedust kuni maksimaalselt 20 mg intravenoosselt iga 6 tunni tagant.</p>

Neurotoksilisuse aste koos avalduvate sümptomitega <sup>a</sup>	Kortikosteroidid ja krambivastased ravimid
<p><b>3. aste</b>  Raske või meditsiiniliselt oluline, kuid mitte kohe eluohtlik; haiglaravi või pikendamine; invaliidistav.</p> <p>ICE skoor 0...2<sup>b</sup>,  <i>kui ICE skoor on 0, kuid patsient on äratav (nt ärkvel täieliku afaasiaga) ja võimeline läbima hindamise</i></p> <p>või</p> <p>teadvuse hägumine<sup>c</sup>: ärkab ainult taktiilse stiimuli peale,</p> <p>või krambid<sup>c</sup>, kas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mis tahes kliiniline krambihoog, fokaalne või generaliseerunud, mis kiiresti laheneb, või</li> <li>• mittekonvulsivsed hoodsed EEG-l, mis sekkumisel lahenevad,</li> </ul> <p>või kõrge koljusisene rõhk<sup>c</sup>: fokaalne/lokaalne turse neuroloogilisel piltuuringul</p>	<p>Krambihoogude profülaktikaks alustada mittesedatiivsete krambivastaste ravimitega (nt levetiratsetaam).</p> <p>Manustada 10...20 mg deksametasooni intravenoosselt iga 8...12 tunni tagant. Steroide ei soovitata üksikute 3. astme peavalude puhul.</p> <p>Kui 24 tunni pärast seisund ei parane või neurotoksilisus süveneb, manustada metüülprednisolooni (2 mg/kg küllastusannus, millele järgnevalt jagatuna 4 annuseks 2 mg/kg ööpäevas, vähendada järk-järgult 7 päeva jooksul).</p> <p>Ajuturse kahtluse korral kaaluda hüperventilatsiooni ja hüperosmolaarset ravi.</p> <p>Manustada metüülprednisolooni suurtes annustes (1...2 g, vajadusel korrata iga 24 tunni tagant, vähendada järk-järgult vastavalt kliinilistele näidustustele) ja tsüklofosfamiidi 1,5 g/m<sup>2</sup>.</p>

Neurotoksilisuse aste koos avalduvate sümptomitega <sup>a</sup>	Kortikosteroidid ja krambivastased ravimid
<p><b>4. aste</b> Eluohulik.</p> <p>ICE skoor<sup>b</sup> 0</p> <p>või</p> <p>teadvuse hägunemine<sup>c</sup>, kas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• patsienti ei ole võimalik äratada või vajab äratamiseks jõulisi või korduvaid taktiilseid stiimuleid või</li> <li>• stuupor või kooma,</li> </ul> <p>või krambihood<sup>c</sup>, kas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eluohulik pikaajaline krambihoog (&gt; 5 minutit) või</li> <li>• korduvad kliinilised või elektrilised krambihood, mille vahel ei taastu algtase,</li> </ul> <p>või motoorika leiud<sup>c</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sügav fokaalne motoorne nõrkus, nagu hemiparees või paraparees,</li> </ul> <p>või kõrgenenud koljusisene rõhk / ajuturse<sup>c</sup>, mille nähud/sümptomid on järgmised:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• difuusne ajuturse neuroloogilisel piltuuringul või</li> <li>• detserebraalne või dekortikaalne rigiidsus või</li> <li>• VI kraniaalnärvi halvatus või</li> <li>• papilliödeem või</li> <li>• Cushingi triaad.</li> </ul>	<p>Krambihoogude profülaktikaks alustada mittesedatiivsete krambivastaste ravimitega (nt levetiratsetaam).</p> <p>Manustada 20 mg deksametasooni intravenoosselt iga 6 tunni tagant.</p> <p>Kui 24 tunni pärast seisund ei parane või neurotoksilisus süveneb, manustada suures koguses metüülprednisolooni (1...2 g, vajadusel korrata iga 24 tunni tagant, vähendada järk-järgult vastavalt kliinilistele näidustustele). Kaaluda tsüklofosfamiidi 1,5 g/m<sup>2</sup>.</p> <p>Ajuturse kahtluse korral kaaluda hüperventilatsiooni ja hüperosmolaarset ravi. Manustada suures koguses metüülprednisaolooni (1...2 g, vajadusel korrata iga 24 tunni tagant, vähendada järk-järgult vastavalt kliinilistele näidustustele) ja tsüklofosfamiidi 1,5 g/m<sup>2</sup>.</p>

EEG = elektroentsefalogramm; ICE = immuunefektorakkudega seotud entsefalopaatia.

<sup>a</sup> Ravi määratakse kõige raskema juhu põhjal, mida ei saa seostada ühegi teise põhjusega.

<sup>b</sup> Kui patsient on äratav ja võimeline läbima ICE hindamise, hinnata orienteerumist (suudab nimetada õige aastaarvu, kuu, linna, haigla = 4 punkti); nimetamisvõimet (suudab nimetada 3 objekti, osutage nt kellale, pliatsile, nupule = 3 punkti); käskluste täitmist (nt „näidake mulle 2 sõrme“ või „sulgege silmad ja näidake keelt“ = 1 punkt); kirjutamist (suudab kirjutada lihtlause = 1 punkt) ja tähelepanu („loendab 100-st tagasi kümnekaupa“ = 1 punkt). Kui patsienti ei ole võimalik äratada ja ta ei suuda ICE hindamist läbida (4. astme ICANS) = 0 punkti.

<sup>c</sup> Ei saa seostada ühegi teise põhjusega.

### Pikaajalised tsütopeeniad

Patsientidel võib pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi ja Abecma infusiooni olla mitu nädalat pikaajaline tsütopeenia (vt lõik 4.8). Enne ja pärast Abecma infusiooni tuleb verepilti jälgida. Tsütopeeniat tuleb ravida müeloidse kasvufaktori ja vereülekannde abil vastavalt tervishoiuasutuse juhistele.

### Infektsioonid ja febriline neutropeenia

Abecmat ei tohi manustada aktiivse infektsiooni või põletikuliste haigustega patsientidele. Pärast Abecma kasutamist on patsientidel esinenud raskeid infektsioone, sealhulgas eluohlikke või surmaga lõppevaid infektsioone (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb enne ja pärast Abecma infusiooni jälgida

infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning neid tuleb vastavalt ravida. Profülaktilist, ennetavat ja/või terapeutilist mikroobivastast ravi tuleb rakendada vastavalt tervishoiuasutuse juhistele.

Pärast Abecma infusiooni täheldati patsientidel febrilset neutropeeniat (vt lõik 4.8) ja see võib olla samaaegne CRS-iga. Febriilse neutropenia korral tuleb infektsiooni hinnata ja seda ravida laia toimespektriga antibiootikumide, vedelike ja muu meditsiiniliselt näidustatud toetava raviga.

#### Viiruse reaktiveerumine

Pärast Abecma manustamist on esinenud kopsupõletikku ja surma põhjustanud tsütomegaloviiruse (CMV) infektsioon (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida ja ravida CMV infektsiooni suhtes vastavalt kliinilistele juhistele.

HBV reaktiivatsioon, mis võib mõnel juhul põhjustada fulminantset hepatiiti, maksapuudulikkust ja surma, võib tekkida patsientidel, keda ravitakse plasmarakkude vastu suunatud ravimitega (vt lõik 4.8).

Enne ravimi valmistamiseks rakkude kogumist tuleb patsienti skriinida CMV, HBV, aktiivse HIV ja aktiivse HCV suhtes (vt lõik 4.2).

#### Hüogammaglobulineemia

Abecmaga ravi saavatel patsientidel võib tekkida plasmarakkude aplaasia ja hüogammaglobulineemia (vt lõik 4.8). Immunoglobuliini taset tuleb jälgida pärast ravi Abecmaga ja ohjata vastavalt tervishoiuasutuse juhistele, mis hõlmavad nakkushaiguste ennetamist, antibiootikum- või viirusevastast profülaktikat ja immunoglobuliinide asendamist.

#### Sekundaarsed pahaloolumulised kasvajad, sealhulgas T-rakulise päritoluga

Abecmaga ravitud patsientidel võivad tekkida teisesed pahaloolumulised kasvajad. T-rakkude pahaloolumulistest kasvajatest on teatatud pärast hematoloogiliste pahaloolumuliste kasvajate ravi BCMAle või CD19-le suunatud CAR-T-rakulise raviga, sealhulgas Abecmaga. T-rakkude pahaloolumulistest kasvajatest, sealhulgas CAR-positiivsetest pahaloolumulistest kasvajatest on teatatud nädalate ja kuni mitme aasta jooksul pärast CAR-T-rakkudele suunatud CD19- või BCMA-ravi manustamist. On esinenud surmaga lõppenud juhte. Patsiente tuleb teisest pahaloolumuliste kasvajate suhtes jälgida kogu elu. Juhul, kui tekib T-rakkude päritolu teisene pahaloolumuline kasvaja, tuleb tootjaga ühendust võtta, et saada juhiseid analüüside tegemiseks vajalike patsiendi proovide kogumiseks.

#### Ülitundlikkusreaktsioonid

Abecma infusiooni korral võivad tekkida allergilised reaktsioonid. Tõsised ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaksia, võivad olla tingitud Abecmas sisalduvast abiainest dimetüülsulfoksiidist (DMSO). Patsiente, kes pole varem DMSOga kokku puutunud, peab hoolikalt jälgima. Enne infusiooni alustamist, infusiooni ajal ligikaudu iga kümne minuti järel ning infusioonile järgneva 3 tunni jooksul kord tunnis tuleb jälgida elutähtsaid näitajaid (vererõhk, südame löögisagedus ja hapnikuga küllastatus) ja jälgida patsiente võimalike sümptomite suhtes.

#### Nakkusetekitaja ülekandumine

Kuigi Abecmat on testitud steriilsuse ja mükoplasma suhtes, on olemas nakkusetekitajate ülekandumise risk. Seetõttu peavad Abecmat manustavad tervishoiutöötajad jälgima ravi järel patsiente infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning vajaduse korral asjakohaselt ravima.

## Viroloogiliste uuringute häirimine

Kuna Abecma loomiseks kasutatud lentiviirusvektor ja HIV sisaldavad piiratud hulgal lühikesi identseid geneetilise info lõike, võib mõni HIV-nukleiinhappe test (NAT) anda valepositiivse tulemuse.

## Vere, elundite, kudede ja rakkude doonorlus

Abecmaga ravitud patsiendid ei tohi loovutada verd, organeid, kudesid ega rakke transplantatsiooniks.

## Pikaajaline järelkontroll

Patsientidelt eeldatakse registreerumist registriuuringusse, et Abecma pikaajalist ohutust ja efektiivsust paremini tundma õppida.

## Abiained

Ravim sisaldab kuni 33 mmol (752 mg) naatriumi ühes annuses, mis on võrdne 37,6%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab kuni 7 mmol (274 mg) kaaliumi ühes annuses. Sellega tuleb arvestada neerufunktsioonilangusega patsientide või kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

T-rakkude funktsiooni pärssivate ainetega koosmanustamist ei ole vormikohaselt uuritud. T-rakkude funktsiooni stimuleerivate ainetega koosmanustamist ei ole uuritud ja nende toime pole teada.

## Totsilizumabi või siltuksimabi ja kortikosteroidide kasutamine

Mõned patsiendid vajasisid CRS-i raviks totsilizumabi või siltuksimabi ja/või kortikosteroide (vt lõik 4.8). Totsilizumabi või siltuksimabi ja/või kortikosteroidide kasutati tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks sagedamini kõrgema rakkude ekspansioonitasemega patsientidel.

Uuringus KarMMA-3 olid totsilizumabi või siltuksimabiga ravitud tsütokiinide vabanemise sündroomiga patsientidel Abecma rakkude ekspansioonitasemed kõrgemad, mõõdetuna vastavalt 3,1-kordselt ja 2,9-kordselt kõrgema mediaanse  $C_{max}$ -iga (N = 156) ja  $AUC_{0-28päeva}$ -ga (N = 155), võrreldes patsientidega, kes ei saanud ravi totsilizumabi või siltuksimabiga ( $C_{max}$ -i puhul N = 64 ja  $AUC_{0-28päeva}$  puhul N = 63). Kortikosteroididega ravitud tsütokiinide vabanemise sündroomiga patsientidel olid Abecma rakkude ekspansioonitasemed kõrgemad, mõõdetuna vastavalt 2,3-kordselt ja 2,4-kordselt kõrgema mediaanse  $C_{max}$ -iga (N = 60) ja  $AUC_{0-28päeva}$ -ga (N = 60), võrreldes patsientidega, kes ei saanud ravi kortikosteroididega ( $C_{max}$ -i puhul N = 160 ja  $AUC_{0-28päeva}$  puhul N = 158).

Uuringus KarMMA oli totsilizumabiga ravitud CRS patsientidel samuti Abecma rakkude ekspansioonitase kõrgem, mõõdetuna vastavalt 1,4-kordse ja 1,6-kordse kõrgema mediaanse  $C_{max}$  (N = 66) ja  $AUC_{0...28päeva}$  (N = 65) puhul, võrreldes patsientidega, kes ei saanud ravi totsilizumabiga (N = 61  $C_{max}$  ja N = 60  $AUC_{0...28päeva}$  puhul). Kortikosteroididega ravitud CRS-ga patsientidel oli kõrgem Abecma rakkude ekspansioonitase, mõõdetuna vastavalt 1,7 ja 2,2 korda suurema mediaanse  $C_{max}$  (N = 18) ja  $AUC_{0...28päeva}$  (N = 18) puhul, võrreldes patsientidega, kes ei saa kortikosteroide (N = 109  $C_{max}$  ja N = 107  $AUC_{0...28päeva}$ ).

## Elusvaktsiinid

Elusviirust sisaldavate vaktsiinidega immuniseerimise ohutust Abecmaga ravi ajal või pärast seda ei ole uuritud. Ettevaatusmeetmena ei ole elusvaktsiinidega vaksineerimine soovitatav vähemalt 6 nädalat enne lümfotsüüte vähendava keemiaravi algust, Abecmaga ravi ajal ja kuni immuunsuse taastumiseni pärast ravi.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Enne Abecmaga ravi alustamist tuleb fertiilses eas naistel välistada võimalik rasedus.

Teave tõhusa rasestumisvastase vahendi vajaduse kohta lümfotsüüte vähendavat keemiaravi saavatel patsientidel on leitav fudarabiini ja tsüklofosfamiidi ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Soovituse andmiseks kontratseptsiooni kestuse osas pärast ravi Abecmaga ei ole piisavalt andmeid.

#### Rasedus

Idekabtageenvikleutseeli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Idekabtageenvikleutseeliga ei ole läbi viidud reproduktiiv- ja arengutoksilisuse uuringuid loomadel, et hinnata, kas see võib rasedale manustamisel loodet kahjustada (vt lõik 5.3)

Ei ole teada, kas idekabtageenvikleutseel võib kanduda lootele. Toimemehhanismist lähtuvalt võivad ülekantud rakud platsentat läbides põhjustada lootetoksilisust, sealhulgas plasmarakkude aplaasiat või hüpopogammaglobulineemiat. Seetõttu ei soovitata Abecmat rasedatele ega rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Rasedaid tuleb teavitada võimalikest riskidest lootele. Abecmaga ravimise järgse raseduse osas tuleb nõu pidada raviarstiga.

Kaaluda tuleb Abecmaga ravitud emade vastsündinud imikute immunoglobuliini taseme hindamist.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas idekabtageenvikleutseeli rakud erituvad rinnapiima või kanduvad edasi imetatavale lapsele. Riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada. Rinnaga toitvaid naisi tuleb teavitada võimalikust ohust imetatavale lapsele.

#### Fertiilsus

Idekabtageenvikleutseeli toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Idekabtageenvikleutseeli toimeid emas- ja isasloomade fertiilsusele ei ole loomkatsetes hinnatud.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Abecma võib mõjutada tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Neuroloogiliste kõrvaltoimete, sealhulgas vaimse seisundi muutuse või krambihooegade tekkevõimaluse tõttu peavad Abecmat kasutavad patsiendid hoiduma juhtimisest ja raskete või potentsiaalselt ohtlike masinate käsitsemisest vähemalt 8 nädala jooksul pärast Abecma infusiooni või kuni neuroloogiliste kõrvaltoimete kadumiseni.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Selles lõigus kirjeldatud ohutusandmed kajastavad kokkupuudet Abecmaga uuringutes KarMMa, CRB-401 ja KarMMa-3, kus Abecmat said 409 retsidiivse ja refraktaarse hulgemüeloomiga patsienti. Uuringutes KarMMa (N = 128) ja CRB-401 (N = 56) oli jälgimise kestuse (Abecma infusioonist kuni andmete lõppkuupäevani) mediaan 20,8 kuud. Uuringus KarMMa-3 (N = 225) oli järelkontrolli kestuse mediaan 29,3 kuud.

Kõige sagedasemate kõrvaltoimete ( $\geq 20\%$ ) hulka kuulusid tsütokiinide vabanemise sündroom (84,6%) neutropeenia (80,0%), aneemia (63,6%), trombotsütopeenia (55,0%), määratlemata patogeeninga infektsioonid (43,8%), hüpofosfateemia (33,3%), kõhulahtisus (33,0%), leukopeenia (32,8%), hüpokaleemia (32,0%), väsimus (29,8%), iiveldus (28,1%), lümfopeenia (26,9%), pürektsia (24,7%), viirusinfektsioonid (23,2%), peavalu (22,5%), hüpokaltseemia (22,0%), hüpomagneseemia (21,3%) ja artralgia (20,0%); teised sagedased kõrvaltoimed, mis esinesid harvemini ja mida peeti kliiniliselt olulisteks, olid hüpotensioon (18,6%), ülemiste hingamisteede infektsioon (15,6%), hüpogammaglobulineemia (13,7%), febrilne neutropeenia (11,2%), kopsupõletik (11,0%), treemor (5,6%), unisus (5,6%), entsefalopaatia (3,4%), minestus (3,2%) ja afaasia (2,9%).

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 57,2%-l patsientidest. Kõige sagedasemate ( $\geq 5\%$ ) tõsiste kõrvaltoimete hulka kuulusid CRS (10,3%) ja kopsupõletik (7,1%); muude harvemini esinevate ja kliiniliselt olulisteks peetud tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad febrilne neutropeenia (4,2%), pürektsia (3,7%), neutropeenia (2,7%), sepsis (2,7%), segasusseisund (2,4%), hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos (1,7%), trombotsütopeenia (1,5%), entsefalopaatia (1,5%), düspnoe (1,5%), krambihood (1,0%), vaimse seisundi muutused (1,0%), hüpoktsia (0,7%) ja dissemineerunud intravaskulaarne koagulatsioon (0,5%).

Kõige sagedasemad ( $\geq 5\%$ ) 3. või 4. astme kõrvaltoimed olid neutropeenia (77,3%), aneemia (50,9%), trombotsütopeenia (42,5%), leukopeenia (31,5%), lümfopeenia (25,9%), hüpofosfateemia (19,8%), määratlemata patogeeninga infektsioonid (15,2%), febrilne neutropeenia (10,5%), viirusinfektsioonid (7,6%), kopsupõletik (6,8%), hüpertensioon (6,6%), hüpokaltseemia (5,6%) ja bakteriaalsed infektsioonid (5,4%).

3. või 4. astme kõrvaltoimeid täheldati sagedamini esimese 8 nädala jooksul pärast infusiooni (93,2%), võrrelduna pärast 8 nädala möödumist infusioonist (58,1%). Kõige sagedamini teatatud 3. või 4. astme kõrvaltoimed, millest teatati esimese 8 nädala jooksul pärast infusiooni, olid neutropeenia (75,8%), aneemia (47,4%), trombotsütopeenia (38,6%), leukopeenia (30,3%) lümfopeenia (23,5%) ja hüpofosfateemia (18,3%).

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 3 on kokku võetud kõrvaltoimed, mida täheldati kliinilistes uuringutes Abecmaga ravitud 409 patsiendil lubatud annusevahemikus  $150...540 \times 10^6$  CAR-positiivset T-rakku (CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude vastavat annustamisvahemikku uuringus KarMMa vt lõigus 5.1 tabelist 6) ja turuletulekujärgselt. Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 3. Abecmaga ravitud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Kõigi astmete esinemissagedus</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Bakteriaalsed infektsioonid Viirusinfektsioonid Määratlemata patogeeniga infektsioonid Seeninfektsioonid	Väga sage Väga sage Väga sage Sage
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	T-rakulise päritoluga sekundaarne pahaloomuline kasvaja	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia Leukopeenia Trombotsütopeenia Febriilne neutropeenia Lümfopeenia Aneemia Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon	Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Sage
Immuunsüsteemi häired	Tsütokiinide vabanemise sündroom Hüpogammaglobulineemia Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos*	Väga sage Väga sage Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpfosfateemia Hüpokaleemia Hüponatreemia Hüpokaltseemia Hüpoalbumineemia Söögiisu vähenemine Hüpomagneseemia	Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage
Psühhiaatrilised häired	Unetus Deliirium <sup>b</sup>	Väga sage Sage
Närvisüsteemi häired	Entsefalopaatia <sup>c</sup> Peavalu* Pearinglus <sup>d</sup> Afaasia <sup>e</sup> Ataksia <sup>f</sup> Motoorne düsfunktsioon <sup>g</sup> Tremor Krambihood Hemiparees Immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom**	Väga sage Väga sage Väga sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt
Südame häired	Tahhükardia* Kodade virvendus*	Väga sage Sage
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon Hüpotensioon* <sup>h</sup>	Väga sage Väga sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe Köha Kopsuödeem Hüpoksia*	Väga sage Väga sage Sage Sage



Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõigi astmete esinemissagedus
Seedetrakti häired	Oksendamine Kõhulahtisus Iiveldus Kõhukinnisus Gastrointestinaalne verejooks <sup>i</sup>	Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia Müalgia	Väga sage Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreeksia* Väsimus* <sup>j</sup> Tursed <sup>k</sup> Külmavärinad* Asteenia	Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Sage
Uuringud	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Vere leeliselise fosfataasi taseme tõus C-reaktiivse valgu taseme tõus*	Väga sage Väga sage Sage Sage

\* Juhud, millest on teatatud CRS ilminguna.

\*\* Kliinilistes uuringutes ei kogutud juhtumeid süstemaatiliselt.

<sup>a</sup> Infektsioonide ja infestatsioonide organsüsteemi klassi kõrvaltoimed on rühmitatud patogeeni tüübi ja valitud kliiniliste sündroomide järgi.

<sup>b</sup> Deliirium hõlmab deliiriumi, desorientatsiooni, agiteeritust, hallutsinatsioone, rahutust.

<sup>c</sup> Entsefalopaatia hõlmab amneesiat, bradüfreeniat, kognitiivseid häireid, segasusseisundit, teadvuse taseme langust, tähelepanuhäireid, düskalkuuliat, düsgraafiat, entsefalopaatiat, inkoherentsust, letargiat, mäluhäireid, vaimse seisundi halvenemist, vaimse seisundi muutusi, metaboolset entsefalopaatiat, neurotoksilisust, unisust, tardumust.

<sup>d</sup> Pearinglus hõlmab pearinglust, presüinkoopi, minestust, vertiigot.

<sup>e</sup> Afaasia hõlmab afaasiat, düsarriat, kõne aeglust ja kõnehäiret.

<sup>f</sup> Ataksia hõlmab ataksiat, düsmeetriat, kõnnakuhäireid.

<sup>g</sup> Motoorne düsfunktsioon hõlmab motoorset düsfunktsiooni, lihasspasme, lihasnõrkust, parkinsonismi.

<sup>h</sup> Hüpotensioon hõlmab hüpotensiooni, ortostaatilist hüpotensiooni.

<sup>i</sup> Seedetrakti verejooks hõlmab seedetrakti verejooksu, igemeverejooksu, hematokeesiat, hemorroidaalset verejooksu, meleenat, suuveerejooksu.

<sup>j</sup> Väsimus hõlmab väsimust, halba enesetunnet.

<sup>k</sup> Turse hõlmab turseid, perifeerseid turseid, näoturset, üldiseid turseid, perifeerset paistetust.

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### *Tsütokiinide vabanemise sündroom*

Ühendatud uuringutes (KarMMA, CRB-401 ja KarMMA-3) esines CRS 84,6% Abecmat saanud patsientidest. 3. astme või kõrgem CRS (Lee et al, 2014) esines 5,1% patsientidest, surmaga lõppenud (5. astme) CRS-ist teatati 0,7%-l patsientidest. Mediaanaeg ilmnenemiseni mis tahes astmel, oli 1 päev (vahemik: 1...17) ja CRS mediaankestus oli 4 päeva (vahemik: 1...63).

CRSi kõige sagedasemateks ( $\geq 10\%$ ) ilminguteks olid püreeksia (82,6%), hüpotensioon (29,1%), tahhükardia (24,7%), külmavärinad (18,8%), hüpoksia (15,9%), peavalu (11,2%) ja suurenenud C-reaktiivse valgu sisaldus (10,5%). 3. astme või kõrgema astme juhud, mida võib täheldada seoses CRSiga, olid kodade virvendus, kapillaaride lekke sündroom, hüpotensioon, hüpoksia ja HLH/MAS.

409 patsiendist sai totalsilumabi 59,7% patsientidest; 37,2% said CRSi raviks ühekordse annuse, samal ajal kui 22,5% said rohkem kui ühe totalsilumabi annuse. Ühtekokku said 22,7% patsientidest CRSi raviks vähemalt ühe kortikosteroidide annuse. Uuringutes KarMMA ja CRB-401 osalenud 92 patsiendist, kes said sihtannusena  $450 \times 10^6$  CAR-positiivseid T-rakke, sai totalsilumabi CRSi raviks 54,3% ja 22,8% said vähemalt 1 kortikosteroidide annuse. Uuringus KarMMA-3 osalenud 225 patsiendist, kes said Abecma infusiooni, said 71,6% patsientidest totalsilumabi ja 28,4% said vähemalt 1 annuse kortikosteroidide tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks. Jälgimise ja ravi juhiseid vt lõigust 4.4.

### *Neuroloogilised kõrvaltoimed, sh ICANS*

Ühendatud uuringutes olid 409 patsiendil, sõltumata uurija poolt neurotoksilisuse omistamisest, kõige sagedasemateks ( $\geq 5\%$ ) neuroloogilisteks või psühhiaatrilisteks kõrvaltoimeteks peavalu (22,5%), pearinglus (12,5%), segasusseisund (11,0%), unetus (10,3%), ärevus (5,9%), treemor (5,6%) ja unisus (5,6%). Teised neuroloogilised kõrvaltoimed, mis esinesid harvemini ja mida peeti kliiniliselt olulisteks, olid entsefalopaatia (3,4%) ja afaasia (2,9%).

Uurijate tuvastatud neurotoksilisus, mis oli CAR T-rakkudega seotud neurotoksilisuse hindamise peamine meetod uuringutes KarMMA ja KarMMA-3, esines 57-1 (16,1%) 353-st Abecma't saanud patsiendist, sealhulgas 3. või 4. astmega 3,1% patsientidest (ilma 5. astme juhtudeta). Mediaanaeg esimese juhu tekkimiseni oli 3 päeva (vahemik: 1...317; ühel patsiendil tekkis 317. päeval entsefalopaatia kopsupõletiku halvenemise ja *Clostridium difficile*'st põhjustatud koliidi tõttu). Mediaanne kestus oli 3 päeva (vahemik: 1...252; ühel patsiendil tekkis neurotoksilisus [kõrgeim, 3. aste] 43 päeva möödumisel idekabtageenvikleutseeli infusioonist ning see möödus 252 päeva täitumisel). Ühtekokku said 7,1% patsientidest CAR T-rakkudega seotud neurotoksilisuse raviks vähemalt 1 kortikosteroidiannuse.

Uuringus KarMMA said kõigil sihtannuse tasemetel 7,8% patsientidest CAR T-rakkudega seotud neurotoksilisuse raviks vähemalt 1 annuse kortikosteroidi, samal ajal kui sihtannuses  $450 \times 10^6$  CAR-positiivset T-rakku said 14,8% patsientidest vähemalt 1 kortikosteroidide annuse.

Uuringus KarMMA-3 said 6,7% kõigist patsientidest, kes said Abecma infusiooni sihtannuse vahemikus, CAR T-rakkudega seotud neurotoksilisuse raviks vähemalt 1 annuse kortikosteroidi.

Uuringutes KarMMA ja KarMMA-3 osalenud 353 patsiendil olid uurija tuvastatud neurotoksilisuse kõige sagedasemad ( $\geq 2\%$ ) ilmingud segasusseisund (8,5%), entsefalopaatia (3,4%), unisus (2,8%), afaasia (2,5%), treemor (2,3%) tähelepanuhäired (2,0%) ja düsgraafia (2,0%). Jälgimise ja ravi juhiseid vt lõigust 4.4.

### *Febrilne neutropeenia ja infektsioonid*

Ühendatud uuringutes esines infektsioon 62,8% patsientidest. 3. või 4. astme kõrgema astme infektsioone esines 23,2% patsientidest. 3. või 4. astme määratlemata patogeeni nakkused esinesid 15,2%, viirusinfektsioonid 7,6%, bakteriaalsed infektsioonid 4,6% ja seeninfektsioonid 1,2% patsientidest. Määratlemata patogeeni surmaga lõppenud infektsioonidest teatati 2,0% patsientidest, 0,7% patsientidest oli surmaga lõppev seen- või viirusinfektsioon ja 0,2%-l patsientidest oli surmaga lõppenud bakteriaalne infektsioon. Jälgimise ja ravi juhiseid vt lõigust 4.4.

Febrilset neutropeeniat (3. või 4. aste) täheldati 10,8% patsientidest pärast Abecma infusiooni. Febrilne neutropeenia võib olla samaaegne CRS-iga. Jälgimise ja ravi juhiseid vt lõigust 4.4.

### *Pikaajaline tsütopeenia*

Patsientidel võib pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi ja Abecma infusiooni ilmned pikaajaline tsütopeenia. Ühendatud uuringutes 38,2% 395 patsiendist, kellel oli 3. või 4. astme neutropeenia ja 71,3% 230 patsiendist, kellel oli 3. või 4. astme trombotsütopeenia esimese kuu jooksul pärast Abecma infusiooni ei olnud tervenenu viimaseks hindamiseks esimese kuu jooksul.

151 neutropeeniaga patsiendist, kes 1. kuuks ei tervenenu, paranes 88,7% 3. või 4. astme neutropeeniast 1,9-kuulise mediaanajaga Abecma infusioonist tervenemiseni.

164 trombotsütopeeniaga patsiendist, kes 1. kuuks ei tervenenu, paranes 79,9% 3. või 4. astme trombotsütopeeniast 2,0-kuulise mediaanajaga kuni tervenemiseni. Jälgimise ja ravi juhiseid vt lõigust 4.4.

### *Hüpogammaglobulineemia*

Ühendatud uuringutes teatati hüpogammaglobulineemiast 13,7% Abecmaga ravitud patsientidest ja mediaanaeg selle tekkimiseni oli 90 päeva (vahemik 1...326). Jälgimise ja ravi juhiseid vt lõigust 4.4.

## Immunogeensus

Abecma võib esile kutsuda CAR-vastaseid antikehi. Kliinilistes uuringutes mõõdeti Abecma humoraalset immunogeensusust, määrares anti-CAR antikeha seerumis enne ja pärast manustamist. Ühendatud uuringutes KarMMA, CRB-401 ja KarMMA-3 avastati 3,2% patsientidest positiivsed infusioonieelsed anti-CAR antikehad ja infusioonijärgsed CAR-vastased antikehad avastati 56,2% patsientidest. Puuduvad tõendid selle kohta, et juba olemasolevate või infusioonijärgsete CAR-vastaste antikehade olemasolu mõjutaks Abecma rakulist ekspansiooni, ohutust või efektiivsust.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Abecma üleannustamise kohta on piiratud andmed.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvajakasvatajad, ATC-kood: L01XL07

## Toimemehhanism

Abecma on kimäärse antigeeni retseptori (CAR) positiivne T-raku ravi, mis on suunatud B-raku küpsemise antigeenile (BCMA), mis ekspresseerub normaalsete ning pahaloomuliste plasmarakkude pinnal. CAR konstruktsioon sisaldab antigeeni spetsiifilisuse jaoks BCMA-vastast scFv-sihitud domeeni, transmembraani domeeni, CD3-zeta T-rakkude aktivatsioonidomeeni ja 4-1BB kostimuleerivat domeeni. Abecma antigeenispetsiifiline aktiveerimine põhjustab CAR-positiivsete T-rakkude proliferatsiooni, tsütokiinide sekretsiooni ja järgnevat BCMA-d ekspresseerivate rakkude tsütolüütilist tapmist.

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

### *KarMMA-3*

KarMMA-3 oli avatud, mitmekeskuseline, randomiseeritud, kontrollrühmaga uuring, milles hinnati Abecma efektiivsust ja ohutust võrreldes standardsete raviskeemidega retsidiivse ja refraktaarse hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidel, kes olid saanud kaks kuni neli eelnevat müeloomivastast ravi, sealhulgas immunomodulaatori, proteasoomi inhibiitori ja daratumumabiga, ning kes olid viimase müeloomivastase raviskeemi suhtes refraktaarsed. Igale patsiendile oli määratud enne randomiseerimist standardne raviskeem patsiendi viimase müeloomivastase ravi põhjal. Standardsete raviskeemid olid daratumumab, pomalidomiid, deksametasoon (DPd), daratumumab, bortesomiib, deksametasoon (Dvd), iksasomiib, lenalidomiid, deksametasoon (IRd), karfilsomiib, deksametasoon (Kd) või elotuzumab, pomalidomiid, deksametasoon (EPd). Abecma rühma randomiseeritud patsientidel kasutati standardset raviskeemi sildamisravina, kui see oli kliiniliselt näidustatud.

Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli saavutatud ravivastus (vähemalt minimaalne ravivastus) vähemalt 1 eelmisele raviskeemile ja kelle ECOG sooritusvõime staatus oli 0 või 1. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli kesknärvisüsteemi haaratusega müeloom, kellel oli esinenud kesknärvisüsteemi häireid (näiteks krambihooge), kes olid varem saanud ravi allogeensete tüvirakkudega või ükskõik millist geeniravi põhinevat vähiravi, uuritavat vähi rakuravi või BCMA-le suunatud ravi, kes said hetkel ravi immunosuppressantidega, kellel oli seerumi kreatiniini kliirens < 45 ml/min, seerumi aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) võialaniini aminotransferaasi (ALAT)

aktiivsus > 2,5 korda normi ülempiirist ja vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) < 45%. Samuti jäeti välja patsiendid, kellel oli neutrofiilide absoluutarv < 1000/μl ja trombotsüütide arv < 75 000/μl, kui < 50% luuüdi normoblastidest olid plasmarakud, ja trombotsüütide arv < 50 000/μl, kui ≥ 50% luuüdi normoblastidest olid plasmarakud.

Patsiendid randomiseeriti suhtega 2: 1 rühmadesse, kellele manustati retsidiivse ja refraktaarse hulgmüeloomi raviks kas Abecmat (N = 254) või standardseid raviskeeme (N = 132).

Randomiseerimine stratifitseeriti vanuse, eelmiste müeloomivastaste raviskeemide ja kõrge riskiga tsütogeneetiliste kõrvalekallete järgi. Standardseid raviskeeme saavatel patsientidel oli lubatud haiguse kinnitust leidnud progresseerumise korral saada ravi Abecmaga.

Abecma rühma randomiseeritud patsiendid pidid saama alates 5. päevast enne Abecma ettenähtud infusiooni kuupäeva lümfotsüüte vähendavat keemiaravi tsüklofosfamiidiga (300 mg/m<sup>2</sup> i.v. infusioon üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul) ja fludarabiiniga (30 mg/m<sup>2</sup> i.v. infusioon üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul). Afereesist kuni 14. päevani enne lümfotsüüte vähendavat ravi oli lubatud saada haiguse kontrolli alla saamiseks kuni 1 tsükkel vähiravi DPd, DVd, IRd, Kd või EPd (sildamisravi).

Abecma rühma randomiseeritud 254 patsiendist 249-le (98%) tehti leukaferees ja 225 (88,6%) patsiendile manustati Abecmat. 225 patsiendist 192 (85,3%) said sildamisravi. 29 patsienti ei saanud Abecmat kas surma (n = 4), kõrvaltoime (n = 5), patsiendi uuringust lahkumise (n = 2), arsti otsuse (n = 7), lümfotsüüte vähendava keemiaravi saamise kriteeriumitele mittevastamise (n = 8) või tootmise ebaõnnestumise tõttu (n = 3).

Lubatud annusevahemik oli 150 kuni 540 × 10<sup>6</sup> CAR-positiivset T-rakku. Tegelikult saadud annuse mediaan oli 445,3 × 10<sup>6</sup> CAR-positiivset T-rakku (vahemik: 174,9 kuni 529,0 × 10<sup>6</sup> CAR-positiivset T-rakku). Mediaanaeg leukafereesist ravimi kättesaadavuseni oli 35 päeva (vahemik: 24 kuni 102 päeva) ja mediaanaeg leukafereesist infusioonini oli 49 päeva (vahemik: 34 kuni 117 päeva).

Standardsetele raviskeemidele randomiseeritud 132 patsiendist 126 (95,5%) said ravi. 6 patsienti katkestas osalemise ravi saamata kas haiguse progresseerumise (n = 1), patsiendi uuringust lahkumise (n = 3) või arsti otsuse tõttu (n = 2). Standardravi saanud patsientidel lubati saada uurija taotlusel Abecmat, kui sõltumatu läbivaatuskomitee oli kinnitanud haiguse progresseerumist rahvusvahelise müeloomi töörühma (*International Myeloma Working Group*, IMWG) kriteeriumite põhjal ja oli kinnitatud tingimustele vastavust. Tingimustele vastavatest patsientidest 69-le (54,8%) tehti leukaferees ja 60-le (47,6%) manustati Abecmat.

Tabelis 4 on esitatud ravieelsed patsientide ja haiguse iseärasused uuringus KarMMA-3.

**Tabel 4. Patsientide ravieelsed demograafilised ja haiguse omadused uuringus KarMMA-3**

Omadus	Abecma (N = 254)	Standardsed raviskeemid (N = 132)
<b>Vanus (aastad)</b>		
Mediaan (min, max)	63 (30; 81)	63 (42; 83)
≥ 65 aastat, n (%)	104 (40,9)	54 (40,9)
≥ 75 aastat, n (%)	12 (4,7)	9 (6,8)
<b>Sugu, meessoost, n (%)</b>	156 (61,4)	79 (59,8)
<b>Rass, n (%)</b>		
Aasia	7 (2,8)	5 (3,8)
Mustanahaline	18 (7,1)	18 (13,6)
Valgenahaline	172 (67,7)	78 (59,1)

Omadus	Abecma (N = 254)	Standardised raviskeemid (N = 132)
<b>ECOG sooritusvõime staatus, n (%)<sup>a</sup></b>		
0	120 (47,2)	66 (50,0)
1	133 (52,4)	62 (47,0)
2	0	3 (2,3)
3	1 (0,4)	1 (0,8)
<b>Ekstramedullaarse plasmatsütoomiga patsiendid, n (%)</b>	61 (24,0)	32 (24,2)
<b>Aeg esmadiagnoosist (aastad)</b> n mediaan (min, max)	251 4,1 (0,6; 21,8)	131 4,0 (0,7; 17,7)
<b>Varasem tüvirakkude siirdamine, n (%)</b>	214 (84,3)	114 (86,4)
<b>Ravieelne tsütogeneetiline kõrvalekalle, n (%)<sup>b</sup></b>		
Kõrge riskiga <sup>c</sup>	107 (42,1)	61 (46,2)
Mittekõrge riskiga	114 (44,9)	55 (41,7)
Mittehinnatav/puudub	33 (13,0)	16 (12,1)
<b>Ravieelne muudetud ISS staadium (tuletatud)<sup>d</sup>, n (%)</b>		
I staadium	50 (19,7)	26 (19,7)
II staadium	150 (59,1)	82 (62,1)
III staadium	31 (12,2)	14 (10,6)
Teadmata	23 (9,1)	10 (7,6)
<b>Varasemate müeloomivastaste raviskeemide arv, n (%)</b>		
2	78 (30,7)	39 (29,5)
3	95 (37,4)	49 (37,1)
4	81 (31,9)	44 (33,3)
<b>Refraktaarsus varasemate raviliikide suhtes, n (%)</b>		
IMiD	224 (88,2)	124 (93,9)
Proteasoomi inhibiitor (PI)	189 (74,4)	95 (72,0)
CD38-vastased antikehad	242 (95,3)	124 (93,9)
<b>Kolmekordne refraktaarsus<sup>e</sup>, n (%)</b>	164 (64,6)	89 (67,4)

ECOG = Ida Onkoloogia Koostöögrupp; IMiD = immuunsust moduleerivad ained; ISS = rahvusvaheline haiguste staadiumite süsteem; max = maksimaalne; min = minimaalne

<sup>a</sup> Kõigil uuringus osalejatel oli skriinimisel ECOG skoor 0 või 1, kuid ravieelne ECOG skoor võib olla > 1.

<sup>b</sup> Ravieelsed tsütogeneetilised kõrvalekalded põhinesid tsütogeneetilistel andmetel kesklaborist, kui need olid saadaval. Kui kesklabori andmed ei olnud kättesaadavad või ei olnud teada, kasutati tsütogeneetika analüüsi enne skriinimist.

<sup>c</sup> Kõrge risk on määratletud kui deletsioon kromosoomis 17p (del [17p]), translokatsioon, mis hõlmab kromosoomi 4 ja 14 (t [4; 14]), või translokatsioon, mis hõlmab kromosoomi 14 ja 16 (t [14; 16]).

<sup>d</sup> Staadium muudetud ISS-i järgi tuletati ravieelse ISS-i, tsütogeneetilise kõrvalekalde ja seerumi laktaatdehüdrogenaasi sisalduse põhjal.

<sup>e</sup> Kolmekordset refraktaarsust määratleti refraktaarsusena immunomodulaatorse aine, proteasoomi inhibiitori ja CD38-vastase antikeha suhtes.

Peamine efektiivsuse tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus (*progression free survival*, PFS) sõltumatu läbivaatuskomitee hinnangul IMWG hulгимüeloomi ravivastuse ühtsete kriteeriumite (*Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma*) põhjal. Teised efektiivsuse näitajad olid ravivastuse üldine esinemissagedus (*overall response rate*, ORR), üldine elulemus (*overall survival*, OS) ja patsiendi teatatud ravitulemused. Eelnevalt määratletud vaheanalüüs tehti 80% andmete täitumisel ja järelkontrolli kestuse mediaan 18,6 kuud näitas, et Abecma kasutamisel pikenes progresseerumisvaba elulemus statistiliselt oluliselt võrreldes standardsete raviskeemidega rühmaga; riskitiheduste suhe (HR) = 0,493 (95% usaldusvahemik: 0,38; 0,65, kahepoolne p-väärtus < 0,0001). Seejärel tehtud põhianalüüsi tulemused (esitatud tabelis 5 ja joonisel 1) järelkontrolli kestuse mediaaniga 30,9 kuud olid vaheanalüüsi tulemustega kooskõlas.

**Tabel 5. Uuringu KarMMA-3 efektiivsusega seotud tulemuste kokkuvõte (ravikavatsuslik populatsioon)**

	<b>Abecma rühm (N = 254)</b>	<b>Standardsete raviskeemide rühm (N = 132)</b>
<b>Progresseerumisvaba elulemus</b>		
Juhtude arv, n (%)	184 (72,4)	105 (79,5)
Mediaan, kuud [95% usaldusvahemik] <sup>a</sup>	13,8 [11,8; 16,1]	4,4 [3,4; 5,8]
Riskitiheduste suhe [95% usaldusvahemik] <sup>b</sup>	0,49 [0,38; 0,63]	
<b>Ravivastuse üldine esinemissagedus</b>		
n (%)	181 (71,3)	56 (42,4)
95% usaldusvahemik (%) <sup>c</sup>	(65,7; 76,8)	(34,0; 50,9)
CR või parem (sCR+CR)	111 (43,7)	7 (5,3)
sCR	103 (40,6)	6 (4,5)
CR	8 (3,1)	1 (0,8)
VGPR	45 (17,7)	15 (11,4)
PR	25 (9,8)	34 (25,8)
<b>DOR, kui parim ravivastus on CR</b>		
<b>N</b>	<b>111</b>	<b>7</b>
Mediaan [95% usaldusvahemik]	15,7 [12,1; 22,1]	24,1 [4,6; NA]
<b>DOR, kui parim ravivastus on PR</b>		
<b>N</b>	<b>181</b>	<b>56</b>
Mediaan [95% usaldusvahemik]	16,5 [12,0; 19,4]	9,7 [5,4; 15,5]
<b>MRD-negatiivne staatus NGS-i järgi ja ≥ CR</b>		
MRD negatiivsuse esinemissagedus, n (%) <sup>d</sup>	57 (22,4)	1 (0,8)
95% usaldusvahemik (%) <sup>c</sup>	(17,3; 27,6)	(0,0; 2,2)

CR = täielik ravivastus; DOR = ravivastuse kestus; MRD = minimaalne jääkhaigus; PR = osaline ravivastus; sCR = rangelt täielik ravivastus; VGPR = väga hea osaline ravivastus.

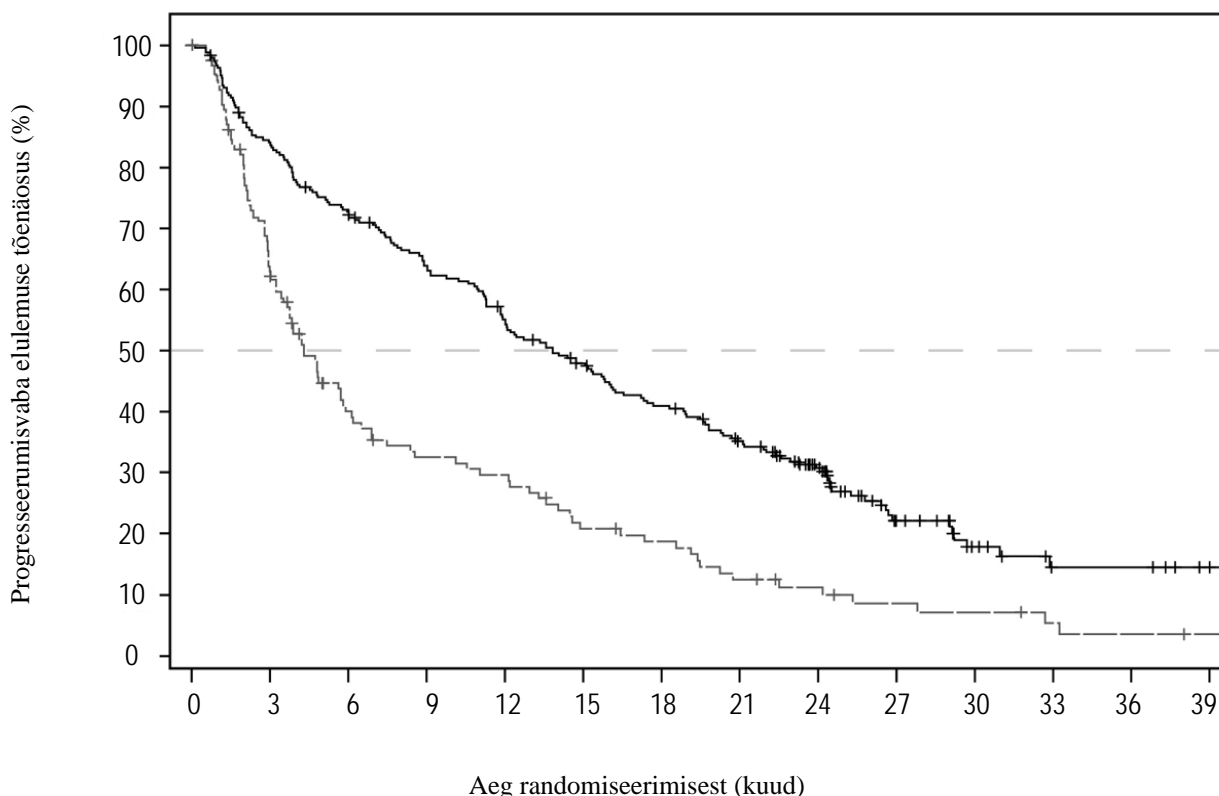
<sup>a</sup> Hinnang Kaplani-Meieri järgi.

<sup>b</sup> Stratifitseeritud ühemõõtmeline Coxi võrdeliste riskide mudel.

<sup>c</sup> Kahepoolne Waldi usaldusvahemik.

<sup>d</sup> MRD-negatiivsust määratleti patsientide osakaaluna kogu ravikavatsuslikus populatsioonis, kellele saavutati CR või rangelt CR ja kes on MRD-negatiivsed ükskõik millises ajapunktis 3 kuu jooksul enne CR-i või rangelt CR-i saavutamist kuni progresseerumise või surmani. Põhineb läviväärtusel  $10^{-5}$ , kasutades järgmise põlvkonna sekveneerimise (*next-generation sequencing*, NGS) analüüsi ClonoSEQ.

**Joonis 1. Progresseerumisvaba elulemuse Kaplani-Meieri diagramm sõltumatu läbivaatuskomitee hinnangu põhjal uuringus KarMMA-3 (ravikavatsuslik populatsioon)**



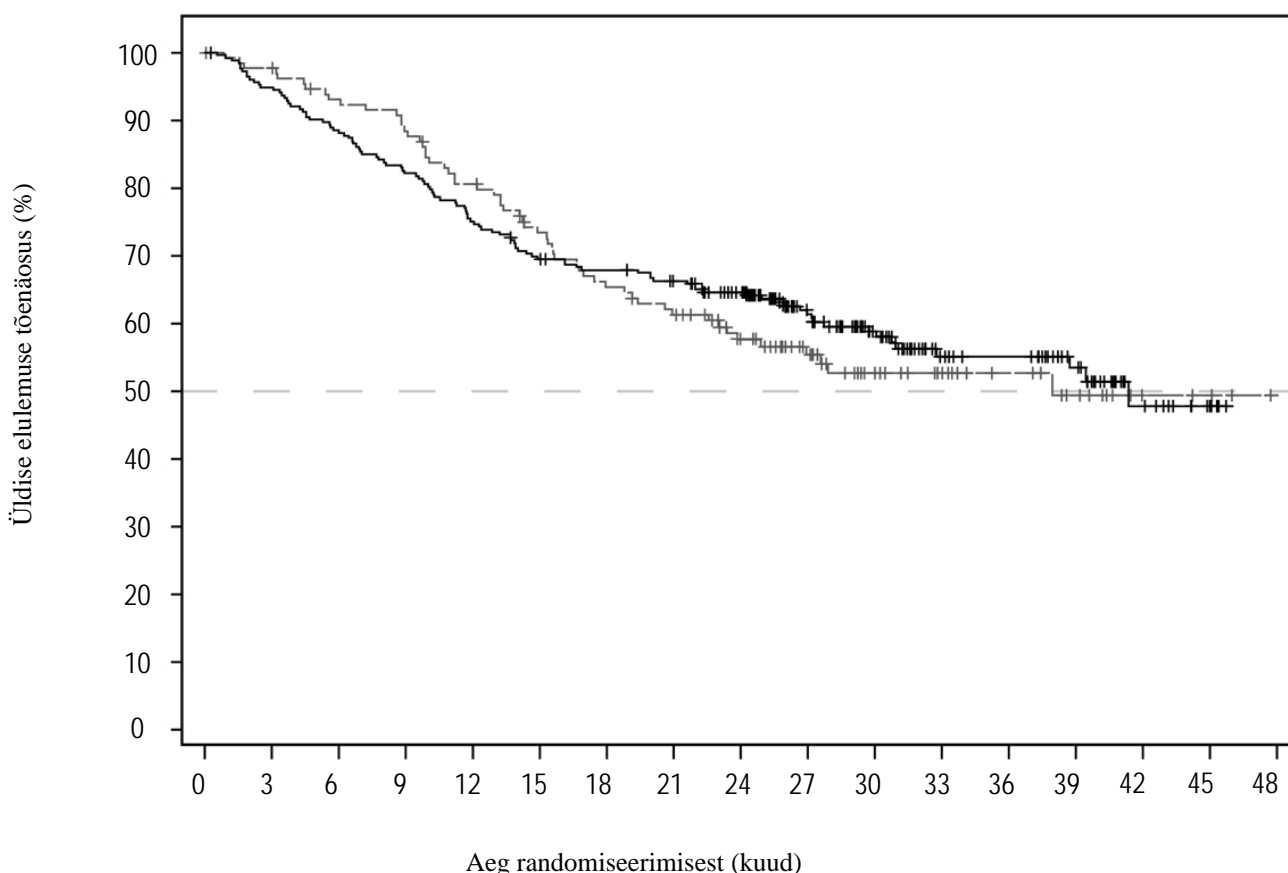
Riskiga uuringus osalejate arv

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

Progresseerumisvaba elulemuse lõpliku analüüsi ajaks oli täitunud 74% kavandatud üldise elulemuse juhtudest. Standardseid raviskeeme saanud patsientidel lubati haiguse kinnitust leidnud progresseerumise korral saada ravi Abecmaga, seega hõlmavad üldise elulemuse andmed ka 74 (56,1%) patsienti standardsete raviskeemide rühmast, kes said hiljem ravi Abecmaga. Abecma puhul oli üldise elulemuse mediaan 41,4 kuud (95% usaldusvahemik: 30,9, NR) võrreldes 37,9 kuuga standardsete raviskeemide puhul (95% usaldusvahemik: 23,4, NR); HR = 1,01 (95% usaldusvahemik: 0,73; 1,40). Joonisel 2 on näidatud ravikavatsusliku populatsiooni üldise elulemuse Kaplani-Meieri diagramm (üleviimiste suhtes korrigeerimata).

Standardsete raviskeemide rühmaga võrreldes (9/132; 6,8%) oli suurem 6 kuu jooksul pärast Abecma rühma randomiseerimist suurem (30/254; 11,8%). Abecma rühmas varajaselt surnud 30 patsiendist 17 ei saanud ravi Abecmaga ning 13 neist 17-st surid haiguse progresseerumise tõttu. Kõrge riskiga tegurid, nagu kõrge riskiga tsütogeneetilised kõrvalekalded, R-ISS-i järgi haiguse III staadium, ekstramedullaarse plasmatsütoomi esinemine või suure kasvajakoomuse olemasolu (vt lõik 4.4 haiguse kiire progresseerumise kohta), on seotud suurema varajase surma riskiga.

**Joonis 2. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri diagramm sõltumatu läbivaatuskomitee hinnangu põhjal uuringus KarMMA-3 (ravikavatsuslik populatsioon)**



Riskiga uuringus osalejate arv

—	Abecma	254	240	223	208	190	175	169	161	143	103	75	48	44	30	13	4	0
- - -	Standardsed raviskeemid	132	128	120	114	103	91	81	75	59	45	32	24	18	11	4	3	0

### KarMMA

KarMMA oli avatud, üheharuline, mitmekeskuseline uuring, milles hinnati Abecma efektiivsust ja ohutust retsidiivse ja refraktaarse hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidel, kes olid saanud vähemalt 3 eelnevat müeloomivastast ravi, sealhulgas immunomodulaatorit, proteasoomi inhibiitorit ja anti-CD38 antikehi ning kes olid viimase raviskeemi suhtes resistentsed. CNS haaratusega müeloomiga patsiendid, kellel oli haigusloos muid BCMA-le suunatud ravimid, allogeenne tüvirakkude siirdamine või varasem geeniteraapia või muu geneetiliselt muundatud T-raku ravi, jäeti uuringust välja. Välja jäeti patsiendid, kellel olid haigusloos kesknärvisüsteemi häired (näiteks krampid), ebapiisav maksa-, neeru-, luuüdi, südame-, kopsufunktsioon või käimasolev ravi immunosuppressantidega.

Uuring koosnes eelravist (skriinimine, leukaferes ja sildamisravi [vajadusel]); ravist (lümfootsüüte vähendav keemiaravi ja Abecma infusioon); ning (jätkuvalt) järelravist vähemalt 24 kuu vältel pärast Abecma infusiooni või kuni haiguse dokumenteeritud progresseerumiseni, olenevalt sellest, kumb kestab kauem. Lümfootsüüte vähendava keemiaravi periood oli üks 3-päevane tsüklofosfamiidi ( $300 \text{ mg/m}^2$  intravenoosne infusioon kord ööpäevas 3 päeva jooksul) ja fludarabiini ( $30 \text{ mg/m}^2$  intravenoosne infusioon kord ööpäevas 3 päeva jooksul) tsükkel, mis algas 5 päeva enne Abecma infusiooni määratud kuupäeva. Patsiendid hospitaliseeriti pärast Abecma infusiooni 14 päevaks, et jälgida ja ravida võimalikku CRS-i ja neurotoksilisust.

140 uuringusse kaasatud patsiendist (s.o leukaferesi läbinud) sai Abecma infusiooni 128 patsienti. 140 patsiendist vaid üks ei saanud ravimit valmistamise ebaõnnestumise tõttu. Ühteteist patsienti ei



ravitud Abecmaga arsti otsuse (n = 3), patsiendi loobumise (n = 4), kõrvaltoimete (n = 1), progresseeruva haiguse (n = 1) või surma (n = 2) tõttu enne Abecma manustamist.

Vähivastane ravi haiguse ennetamiseks (sildamine) oli lubatud afereesi ja lümfotsüütide vähendamise vahelisel ajal, kusjuures viimane annus manustati vähemalt 14 päeva enne lümfotsüütide vähendava keemiaravi alustamist. Abecmaga ravitud 128 patsiendist said enamik patsiente (87,5%) uurija äranägemisel vähivastast ravi haiguse ennetamiseks.

Kliinilises uuringus olid annused 150, 300 või  $450 \times 10^6$  CAR-positiivset T-rakku infusiooni kohta. Lubatud annusevahemik oli  $150 \dots 540 \times 10^6$  CAR-positiivset T-rakku. Allpool tabelis 6 on näidatud kliinilises uuringus kasutatud sihtannuse tasemed CAR-positiivsete T-rakkude koguarvu põhjal ja vastav tegelikult manustatud annuse vahemik, mis on määratletud CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkudena.

**Tabel 6. CAR-positiivsete T-rakkude koguanus koos CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude vastava annusevahemikuga ( $\times 10^6$ ) – uuring KarMMA**

Sihtannus CAR-positiivsete T-rakkude koguarvu põhjal, nii elujõulised kui ka mitteelujõulised rakud ( $\times 10^6$ )	CAR-positiivsed elujõulised T-rakud ( $\times 10^6$ ) (min, max)
150	133...181
300	254...299
450	307...485

Tabel 7 võtab kokku patsiendi ja haiguse tunnuste algväärtused uuringusse kaasatud ja ravitud populatsioonis.

**Tabel 7. Demograafilised/haiguse tunnuste algväärtused uuringu populatsioonis – uuring KarMMA**

Tunnus	Kokku kaasatud (N = 140)	Kokku ravitud (N = 128)
<b>Vanus (aastates)</b>		
Mediaan (min, max)	60,5 (33; 78)	60,5 (33; 78)
$\geq 65$ eluaastat, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
$\geq 75$ eluaastat, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
<b>Sugu, mees, n (%)</b>	82 (58,6)	76 (59,4)
<b>Rass, n (%)</b>		
Aasia	3 (2,1)	3 (2,3)
Negriidne	8 (5,7)	6 (4,7)
Europiidne	113 (80,7)	103 (80,5)
<b>ECOG üldseisund, 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>Ekstramedullaarse plasmatsütoomiga patsiendid, n (%)</b>	52 (37,1)	50 (39,1)
<b>Aeg esmadiagnoosist (aastaid), mediaanne (min, max)</b>	6 (1,0; 17,9)	6 (1,0; 17,9)
<b>Varasem tüvirakkude siirdamine, n (%)</b>	131 (93,6)	120 (93,8)

Tunnus	Kokku kaasatud (N = 140)	Kokku ravitud (N = 128)
<b>Tsütogeneetiline kõrge riski algväärtus<sup>b,c</sup></b>	46 (32,9)	45 (35,2)
<b>Muudetud ISS-i staadium algväärtuses (tuletatud)<sup>d</sup>, n (%)</b>		
I staadium	14 (10,0)	14 (10,9)
II staadium	97 (69,3)	90 (70,3)
III staadium	26 (18,6)	21 (16,4)
Teadmata	3 (2,1)	3 (2,3)
<b>Varasemate müeloomivastaste ravide arv<sup>e</sup>, mediaanne (min, max)</b>	6 (3, 17)	6 (3, 16)
<b>Kolmekordselt resistentne<sup>f</sup>, n (%)</b>	117 (83,6)	108 (84,4)
<b>Kreatiniini kliirens (ml/min), n (%)</b>		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 kuni < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 kuni < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 kuni < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

max = maksimum; min = miinimum

<sup>a</sup> nendel patsientidel oli ECOG-skoor kõlblikkuse skriinimisel < 2, kuid halvenes seejärel enne LD-keemiaravi algust ECOG-i skooriks ≥ 2.

<sup>b</sup> Tsütogeneetilised kõrvalekalded algväärtuses põhinesid tsütogeneetilistel andmetel kesklaborist, kui need olid saadaval. Kui kesklabori andmed ei olnud kättesaadavad või ei olnud teada, kasutati tsütogeneetikat enne skriinimist.

<sup>c</sup> Kõrge risk on määratletud kui deletsioon kromosoomis 17p (del [17p]), translokatsioon, mis hõlmab kromosoomi 4 ja 14 (t [4; 14]) või translokatsioon, mis hõlmab kromosoomi 14 ja 16 (t [14; 16]).

<sup>d</sup> Muudetud ISS tuletati ISS-i algseisundi, tsütogeense hälbe ja seerumi laktaatdehüdrogenaasi põhjal.

<sup>e</sup> Induktsioonravi koos vereloome tüvirakkude siirdamisega või ilma ning koos järelraviga või ilma loeti üheks raviliiniks.

<sup>f</sup> Kolmekordselt resistentset defineeritakse kui samaaegset immunomodulaatori, proteasoomi inhibiitori ja CD38-vastase antikeha resistentset.

Mediaanaeg leukafereesist ravimi kättesaamiseni oli 32 päeva (vahemik: 24...55 päeva) ja mediaanaeg leukafereesist kuni infusioonini oli 40 päeva (vahemik: 33...79 päeva). Kõigi kliinilises uuringus uuritud annuste mediaanne tegelik manustatud annus oli  $315,3 \times 10^6$  CAR-positiivset T-rakku (vahemik: 150,5...518,4).

Efektiivsust hinnati üldise ravivastuse määra (ORR, *overall response rate*), täieliku ravivastuse (CR, *complete response*) määra ja ravivastuse kestuse (DOR, *duration of response*) alusel, nagu see oli määratud sõltumatu läbivaatamiskomisjoni poolt. Teiste efektiivsuse tulemusnäitajate seas oli minimaalne residuaalne haigus (MRD, *minimum residual disease*), kasutades järgmise põlvkonna sekveneerimist (NGS, *next generation sequencing*).

Kliinilises uuringus uuritud annuste ( $150...450 \times 10^6$  CAR-positiivset T-rakku) efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 8. Jälgimisperioodi mediaan oli kõigil Abecmaga ravitud patsientidel 19,9 kuud.

**Tabel 8. Kokkuvõtte efektiivsusest KarMMA uuringu põhjal**

	Kaasatud <sup>a</sup> (N = 140)	Ravitud populatsioon Abecma sihtannus (CAR-positiivsed T-rakud)			
		150 × 10 <sup>6b</sup> (N = 4)	300 × 10 <sup>6</sup> (N = 70)	450 × 10 <sup>6</sup> (N = 54)	Kokku 150...450 × 10 <sup>6</sup> (N = 128)
<b>Üldine ravivastuse sagedus (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% usaldusintervall <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 või parem, 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% usaldusintervall <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 või parem, 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% usaldusintervall <sup>c</sup>	40,3; 56,9	6,8; 93,2	32,4; 56,7	50,6; 77,3	44,5; 61,8
<b>MRD-negatiivne seisund<sup>d</sup> ja ≥ CR</b>					
<b>Põhineb ravitud patsientidel</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% usaldusintervall <sup>b</sup>	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
<b>Ravivastuse aeg, n</b>	<b>94</b>	<b>2</b>	<b>48</b>	<b>44</b>	<b>94</b>
Mediaan (kuud)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Minimaalne, maksimaalne	0,5; 8,8	1,0; 1,0	0,5; 8,8	0,9; 2,0	0,5; 8,8
<b>Ravivastuse kestus (PR või parem)<sup>e</sup>, n</b>	<b>94</b>	<b>2</b>	<b>48</b>	<b>44</b>	<b>94</b>
Mediaan (kuud)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
95% usaldusintervall	8,0; 11,4	2,8; 28,8	5,4; 11,0	10,3; 17,0	8,0; 11,4

CAR (*chimeric antigen receptor*) = kimäärne antigeeni retseptor; CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik; CR (*complete response*) = täielik ravivastus; MRD (*minimal residual disease*) = minimaalne residuaalne haigus; NE (*not estimable*) = pole hinnatav; PR (*partial response*) = osaline ravivastus; sCR (*stringent complete response*) = range täielik ravivastus; VGPR (*very good partial response*) = väga hea osaline ravivastus.

<sup>a</sup> Kõik leukafereseesi läbinud patsiendid.

<sup>b</sup> CAR-positiivsete T-rakkude 150 × 10<sup>6</sup> annus ei kuulu heakskiidetud annusevahemikku.

<sup>c</sup> “Kogu (Ravitud populatsiooni” ja “Kaasatud populatsiooni”) kohta: Waldi meetodil usaldusintervall; individuaalsete sihtannuste tasemetega kohta: Clopper-Pearsoni meetodil täpne usaldusintervall

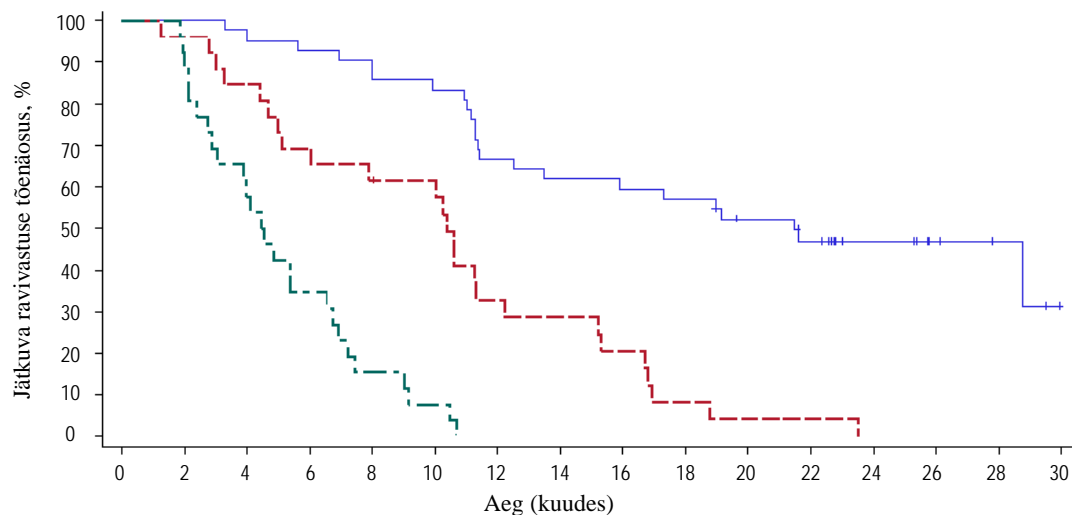
<sup>d</sup> Põhineb lävendil 10<sup>-5</sup>, kasutades järgmise põlvkonna sekveneerimisanalüüsi. MRD-negatiivsete osakaalu 95% usaldusintervalli saamiseks kasutati sihtannust tasemetega puhul ja ravitud populatsiooni puhul Clopperi-Pearsoni meetodil täpset usaldusintervalli.

<sup>e</sup> Mediaan ja 95% usaldusintervall põhinevad Kaplan-Meieri meetodil.

Märkus: sihtannus on 450 × 10<sup>6</sup> CAR-positiivset T-rakku vahemikus 150...540 × 10<sup>6</sup> CAR-positiivset T-rakku. CAR-positiivsete T-rakkude 150 × 10<sup>6</sup> annus ei kuulu heakskiidetud annusevahemikku.

Ravivastuse kestuse kõver Kaplan-Meier meetodil parima üldise ravivastuse järgi on näidatud joonisel 3.

**Joonis 3. Ravivastuse kestuse kõver Kaplan-Meieri meetodil põhineb sõltumatu ravivastuse komisjoni ülevaatusel vastavalt IMWG kriteeriumidele – parima üldise ravivastuse järgi (Abecmaga ravitud populatsioon) – uuring KarMMa**



CR või parem	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 või parem: osalejaid: 42, nähte: 23, mediaan: 21,45 (95% CI: 12,52; NE)

- - - VGPR: osalejaid: 26, nähte: 25, mediaan: 10,38 (95% CI: 5,09; 12,22)

- - - PR: osalejaid: 26, nähte: 26, mediaan: 4,50 (95% CI: 2,86; 6,54)

CI (confidence interval) = usaldusintervall; IMWG (International Myeloma Working Group) = Rahvusvaheline müeloomi töörühm; NE (not estimable) = ei ole hinnatav. Joonisel 3 on arvesse võetud kaks patsienti CAR-positiivsete T-rakkude  $150 \times 10^6$  annusega, mis ei kuulu heakskiidetud annusevahemikku.

## Erirühmad

### Eakad

Abecma kliinilistes uuringutes olid 163 (39,9%) patsienti 65-aastased ja vanemad ning 17 (4,2%) 75-aastased või vanemad. Nendel patsientidel ja alla 65-aastastel patsientidel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi Abecma ohutuses ega efektiivsuses.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Acecmaga läbi viidud uuringute tulemusi küpsete B-raku neoplasmide ravis laste kõigi alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast Abecma infusiooni prolifereeruvad CAR-positiivsed T-rakud ja läbivad mitu kiiret logaritmilist ekspansiooni, millele järgneb bieksponeentsiaalne langus. Maksimaalse ekspansiooni ( $T_{max}$ ) aja mediaan perifeerses veres saabus 11 päeva pärast infusiooni.

Abecma võib perifeerses veres püsida kuni ühe aasta jooksul pärast infusiooni.

Abecma transgeenide tasemed olid positiivselt seotud objektiivse kasvaja ravivastusega (osaline või parem). Uuringus KarMMa-3 Abecmat saanud patsientide seas oli ravivastusega patsientidel ( $N = 180$ )  $C_{max}$ -i tasemete mediaan ligikaudu 5,4 korda kõrgem võrreldes vastavate tasemetega ravivastuseta patsientidel ( $N = 40$ ). Mediaanne  $AUC_{0-28päeva}$  oli ravivastusega patsientidel ( $N = 180$ ) ligikaudu 5,5 korda kõrgem kui ravivastuseta patsientidel ( $N = 38$ ). Uuringus KarMMa Abecmat

saanud patsientide seas oli  $C_{max}$  taseme mediaan ravivastusega osalejatel ( $N = 93$ ) ligikaudu 4,5 korda kõrgem võrreldes ravivastuseta patsientide vastava tasemega ( $N = 34$ ). Ravivastusega patsientide mediaanne  $AUC_{0...28päeva}$  ( $N = 93$ ) oli ligikaudu 5,5 korda suurem kui ravivastuseta patsientidel ( $N = 32$ ).

## Erirühmad

### *Neeru- või maksakahjustus*

Abecmaga maksa- ja neerukahjustusega patsientidel uuringuid ei tehtud.

### *Vanuse, kaalu, soo või rassi mõjud*

Vanus (vahemik: 30...81 aastat) ei mõjutanud Abecma ekspansiooni parameetreid. Abecma farmakokineetikat alla 18-aastastel patsientidel ei ole hinnatud.

Väiksema kehamassiga patsientidel oli rakkude ekspansioon suurem. Rakkude farmakokineetilise ekspansiooni suure varieeruvuse tõttu ei peeta kaalu üldist mõju Abecma ekspansiooni parameetritele kliiniliselt oluliseks.

Sugu ei mõjutanud Abecma ekspansiooni parameetreid.

Rassil ja rahvusel ei olnud Abecma ekspansiooni parameetritele olulist mõju.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Abecma sisaldab koetehnoloogiliselt töödeldud inimese T-rakke, seetõttu puuduvad tüüpilised *in vitro* testid, *ex vivo* mudelid või *in vivo* mudelid, mis suudaksid täpselt käsitleda inimtoote toksikoloogilisi omadusi. Seetõttu ei tehtud ravimite väljatöötamises kasutatavaid traditsioonilisi toksikoloogilisi uuringuid.

Genotoksilisuse katseid ja kantserogeensuse uuringuid ei tehtud.

Tervete doonorite ja patsientide *in vitro* ekspansiooniuringud ei näidanud transformatsiooni ja/või immortalisatsiooni tõendeid ega eelistatud integreerumist Abecma T-rakkudes murettekitavate geenide läheduses.

Arvestades ravimi olemust, ei tehtud fertiilsuse, reproduktsiooni ja arengu mittekliinilisi uuringuid.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

CryoStor CS10 (sisaldab dimetüülsulfoksiidi)

Naatriumkloriid

Naatriumglükonaat

Naatriumatsetaatrihüdraat

Kaaliumkloriid

Magneesiumkloriid

Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

1 aasta.

Iga kott tuleb infundeerida 1 tunni jooksul pärast sulatamise algust. Pärast sulatamist tuleb infusiooniks vajaliku ravimi kogust hoida toatemperatuuril (20...25 °C).

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Abecmat tuleb säilitada ja transportida külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis ( $\leq -130$  °C) ja toode peab jääma külmutatuks, kuni patsient on raviks valmis, et tagada elujõuliste rakkude ülekanne patsiendile. Sulatatud ravimit ei tohi uuesti külmutada.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi sulatamist vt lõik 6.3.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Etüleenvinüülatsetaadist krüosäilituskott/-kotid hermeetiliselt suletud lisavoolikuga, mis sisaldab/sisaldavad 10...30 ml (50 ml kott), 30...70 ml (250 ml kott) või 55...100 ml (500 ml kott) rakkude dispersiooni.

Iga krüosäilituskott on eraldi pakendatud metallist kassetti.

Üks individuaalne raviannus koosneb ühest või mitmest sama suuruse ja täitemahuga infusioonikotist.

#### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Abecmat tuleb raviasutuses transportida suletud, purunemis- ja lekkekindlates mahutites.

See ravim sisaldab inimese vererakke. Abecmat käsitsevad tervishoiutöötajad peavad kasutama ravimi käsitlemisel sobivaid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja kaitseprille), et vältida infektsioonhaiguste võimalikku ülekannet.

Manustamiseks ettevalmistamine

Enne Abecma infusiooni tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab Abecma kassetil/kassettidel ja infusioonikotil/-kottidel ja infektsiooniks väljastamise sertifikaadil (RfIC) olevale patsiendituvastusteabele. Abecma infusioonikotti ei tohi kassetist välja võtta, kui patsiendispetsiifilisel etiketil toodud teave ei vasta ettenähtud patsiendile. Kui etikettide ja patsiendituvastusteabe vahel on lahknevusi, tuleb viivitamatult pöörduda tootja poole.

Kui raviks on saadud rohkem kui üks infusioonikott, sulatage iga infusioonikotti ükshaaval. Abecma sulatamise ja infusiooni ajad peavad olema kooskõlas. Infusiooni algusaeg tuleb eelnevalt paika panna ja kohandada sulatamisega, et Abecma oleks infusiooniks ettevalmistatud, kui patsient on valmis.

Sulatamine

- Eemaldage Abecma infusioonikott kassetist ja kontrollige infusioonikotti enne sulatamist, et pakend on terve, nt ei ole kahjustatud või pragusid. Kui infusioonikott näib olevat kahjustatud või lekib, ei tohi ravimit infundeerida ning tuleb hävitada vastavalt kohalikele inimpäritolu materjalide jäätmete käitlemise nõuetele.
- Paigutage infusioonikott teise steriilse koti sisse.
- Sulatage Abecma heakskiidetud sulatusseadme või veevanni abil 37 °C juures kuni infusioonikotis pole enam nähtavat jääd. Segage koti sisu ettevaatlikult, et hajutada rakumaterjali klompe. Segada tuleb kuni rakuklompe pole näha. Väikesed rakumaterjali klombid peavad ettevaatlikult käsitsi masseerides hajuma. Ärge puhastage, tsentrifuugige ja/või suspendeerige Abecmat uuesti muus keskkonnas enne infusiooni.

## Manustamine

- Infusioonisüsteem tuleb enne infusiooni täita naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
- Infundeerige Abecma 1 tunni jooksul pärast sulatamise algust nii kiiresti kui gravitatsioonimeetodil on võimalik.
- Kui kogu infusioonikoti sisu on infundeeritud, loputage süsteemi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega samal infusiooniirusel, et tagada kogu ravimi manustamine.
- Järgige sama protseduuri selle patsiendi kõikide järgnevate infusioonikottidega.

## Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikke nõudeid. Potentsiaalselt Abecmaga kokku puutunud tööpinnad ja materjalid tuleb puhastada sobiva desinfitseeriva vahendiga.

## Ettevaatusabinõud ravimpreparaadi hävitamisel

Kasutamata ravimpreparaati ja kõiki Abecmaga kokku puutunud materjale (tahked ja vedelad jätmed) tuleb käsitleda potentsiaalselt nakkusohlike jäätmetena ja need hävitada vastavalt inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1539/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. august 2021  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08. juuni 2023

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<https://www.ema.europa.eu/>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**



## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

Celgene Corporation  
Building S12  
556 Morris Avenue  
Summit, NJ 07901  
Ameerika Ühendriigid

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

### **Põhielemendid:**

Totsilizumabi kättesaadavus ja uuringukeskuse kvalifitseerumine kontrollitud jaotusprogrammi kaudu

Müügiloa hoidja tagab, et Abecmat väljastavad haiglad ja nendega seotud keskused oleksid kvalifitseeritud vastavalt kokkulepitud kontrollitud jaotusprogrammidele:

- kohapeal tagades viivituseeta juurdepääsu ühele totsilizumabi annusele patsiendi kohta enne Abecma infusiooni. Raviasutuse jaoks peab olema kättesaadav täiendav totsilizumabi

annus 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totalsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peavad raviasutuses olema tagatud totalsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks;

- patsiendi raviga seotud tervishoiutöötajad on läbinud teavituseprogrammi.

### Teavituseprogramm

Enne Abecma turule toomist peab müügiloa hoidja igas liikmesriigis kokku leppima riikliku pädeva asutusega õppematerjalide sisu ja formaadi.

### *Tervishoiutöötajate teavituseprogramm*

Kõigile tervishoiutöötajatele, kellelt oodatakse Abecma väljakirjutamist, väljastamist ja manustamist, antakse juhend tervishoiutöötajale, mis sisaldab teavet:

- CRS ja tõsiste neuroloogiliste kõrvaltoimete, sh ICANS, tuvastamise kohta;
- CRS ja tõsiste neuroloogiliste kõrvaltoimete, sh ICANS, ravi kohta;
- CRS ja tõsiste neuroloogiliste reaktsioonide, sh ICANS, piisava jälgimise kohta;
- kogu asjakohase teabe patsientidele edastamise kohta;
- kuidas tagada kohapeal viivituseeta juurdepääsu ühele totalsilizumabi annusele patsiendi kohta enne Abecma infusiooni. Raviasutuse jaoks peab olema kättesaadav täiendav totalsilizumabi annus 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totalsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peavad raviasutuses olema tagatud sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks;
- T-rakulise sekundaarse pahaloomulise kasvaja risk;
- kontaktandmed kasvajaaproovi analüüsiks pärast T-rakulise päritoluga teisese pahaloomulise kasvaja tekkimist;
- ohutuse ja efektiivsuse ja pikaajalise järelkontrolli uuringu ja selles uuringus osalemise tähtsuse kohta;
- kõrvaltoimetest piisava ja nõuetekohase teatamise tagamiseks;
- sulatamisprotseduuri kohta üksikasjalike juhiste esitamise tagamiseks.

### *Patsiendi teavituseprogramm*

Kõikidele Abecmat saavatele patsientidele väljastatakse patsiendikaart, mis sisaldab järgmist olulist teavet:

- CRS ja Abecmaga seotud tõsiste neuroloogiliste kõrvaltoimete riskid
- vajadus teatada oma raviarstile võimalikest CRS ja NT sümptomitest
- vajadus jääda Abecma manustamise koha lähedusse vähemalt 4 nädalaks pärast Abecma infusiooni
- vajadus patsiendikaarti kogu aeg kaasas kanda;
- meeldetuletus patsientidele näidata kõikidele tervishoiutöötajatele patsiendikaarti, sealhulgas erakorralise abi tingimustes, ning teadet tervishoiutöötajatele, et patsient kasutab Abecmat;
- väljad ravimi väljakirjutaja kontaktandmete ja partii numbrimärgimiseks.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
<p>Abecma pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse edasiseks iseloomustamiseks retsiveerunud ja refraktaarse hulgemüeloomiga täiskasvanud patsientidel, kes on saanud vähemalt kaks eelnevat ravi, sealhulgas immunomodulaatori, proteasoomi inhibiitori ja CD38-vastase antikehaga, ning kelle haigus on pärast viimast ravi progresseerunud, viib müügiloa hoidja kokkulepitud uuringuplaani alusel registriandmete põhjal läbi prospektiivse uuringu ja esitab selle tulemused.</p>	<p>Vahearuanded esitada vastavalt riskijuhtimiskavale .</p> <p>Lõpparuanne: 2043. aasta I kvartaliks</p>

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND (KASSETT)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abecma 260...500 × 10<sup>6</sup> rakku infusioonidispersioon  
idekabtagenvikleutseel (CAR + elujõulised T-rakud)

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogsed inimese T-rakud, mis on geneetilisel muudatusega *ex vivo* lentiviirusvektorit kodeeriva kimäärse antigeeni retseptoriga (CAR), mis tunneb ära BCMA.

Sisaldab 260...500 × 10<sup>6</sup> CAR+ elujõulist T-rakku.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab: CryoStor CS10 (sisaldab dimetüülsulfoksiidi), naatriumkloriid, naatriumglükonaat, naatriumatsetaatrihüdraat, kaaliumkloriid, magneesiumkloriid, süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

##### Infusioonidispersioon

10...30 ml/kott

30...70 ml/kott

55...100 ml/kott

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Mitte kiiritada.

Intravenoosne.

Sulatamise ajal segada ettevaatlikult koti sisu.

ÄRGE kasutage leukotsüüte vähendavat filtrit.

Tuvastage nõuetekohaselt ettenähtud saaja ja ravim.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Säilitada külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis ( $\leq -130$  °C).  
Mitte sulatada enne kasutamist.  
Uuesti mitte külmutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

See ravim sisaldab inimese vererakke.  
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu materjalide  
käitlemise kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1539/001

**13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)****SEC:**

Eesnimi:

Perekonnanimi:

Patsiendi sünnikuupäev:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Partii nr:

Koti ID:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Ei kohaldata.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata.



## SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### INFUSIOONIKOTT

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abecma 260...500 × 10<sup>6</sup> rakku infusioonidispersioon  
idekabtageenivikleutseel (CAR + elujõulised T-rakud)

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogsed inimese T-rakud, mis on geneetiliselt muudatud *ex vivo* lentiviirusvektorit kodeeriva  
kimäärse antigeeni retseptoriga (CAR), mis tunneb ära BCMA.  
Sisaldab 260...500 × 10<sup>6</sup> CAR+ elujõulist T-rakku.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab: CryoStor CS10 (sisaldab dimetüülsulfoksiidi), naatriumkloriid, naatriumglükonaat,  
naatriumatsetaatrihüdraat, kaaliumkloriid, magneesiumkloriid, süstevesi. Lisateavet lugege pakendi  
infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

##### Infusioonidispersioon

10...30 ml/kott

30...70 ml/kott

55...100 ml/kott

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Mitte kiiritada.

Intravenoosne.

Sulatamise ajal segada ettevaatlikult koti sisu.

ÄRGE kasutage leukotsüüte vähendavat filtrit.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Säilitada külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis ( $\leq -130$  °C).  
Mitte sulatada enne kasutamist.  
Uuesti mitte külmutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

See ravim sisaldab inimese vererakke.  
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu materjalide  
jäätmete käitlemise kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1539/001

**13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)****SEC:**

Eesnimi:

Perekonnanimi:

Patsiendi sünnikuupäev:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Partii nr:

Koti ID:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Ei kohaldata.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata.

**ÜHELE PATSIENDILE ETTENÄHTUD SAADETISEGA KAASAS OLEVAL  
INFUSIOONIKS VABASTAMISE SERTIFIKAADIL (RfIC) PEAVAD OLEMA JÄRGMISED  
ANDMED**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Abecma 260...500 × 10<sup>6</sup> rakku infusioonidispersioon  
idekabtagenvikleutseel (CAR + elujõulised T-rakud)

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Autoloogsed inimese T-rakud, mis on geneetiliselt muudatud *ex vivo* lentiviirusvektorit kodeeriva  
kimäärse antigeeni retseptoriga (CAR), mis tunneb ära BCMA.

**3. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

Koti ID manustamiseks	Tegelik täitemaht (ml)*	CAR+ elujõuliste T-rakkude arv ühes kotis
Koti ID:		
Koti ID: <input type="checkbox"/> –		
Koti ID: <input type="checkbox"/> –		
Koti ID: <input type="checkbox"/> –		
Koti ID: <input type="checkbox"/> –		
Koti ID: <input type="checkbox"/> –		
Koti ID: <input type="checkbox"/> –		
Koti ID: <input type="checkbox"/> –		
Koti ID: <input type="checkbox"/> –		
Koti ID: <input type="checkbox"/> –		
Koti ID: <input type="checkbox"/> –		
Koti ID: <input type="checkbox"/> –		
Kottide koguarv manustamiseks	Annuse maht kokku	Annus (CAR+ elujõuliste T-rakkude arv kokku)

\* Tegelik maht on igas kotis sisalduv ravimi täitemaht, mis ei pruugi vastata sihtmahule ravimikoti etiketil.

**4. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

**5. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

HOIDKE SEE DOKUMENT ALLES JA PANGE SEE ABECMA MANUSTAMISE  
ETTEVALMISTAMISE AJAKS KÄEPÄRAST.

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

**6. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Ei kohaldata.

**7. KÕLBLIKKUSAEG JA PARTII MUUD SPETSIIFILISED ANDMED**

Ravimi ja annuse andmed:

Tootja:	
Valmistamise kuupäev:	
Kõlblik kuni:	
Elujõuliste rakkude protsent:	

**8. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

See ravim sisaldab inimese vererakke.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu materjalide jäätmete käitlemise kohalikele nõuetele.

**9. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)**

Patsiendi andmed

Eesnimi:		Perekonnanimi:	
Sünniaeg:		Partii number:	
JOIN:		Riik:	
.APH ID/DIN:			
.SEC:			

**10. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

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

**11. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1539/001

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Abecma 260...500 × 10<sup>6</sup> rakku infusioonidispersioon idekabtageenvinkleutseel (CAR + elujõulised T-rakud)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Teie arst annab teile patsiendi teabekaardi. Lugege seda hoolikalt ning jälgige selle toodud juhiseid.
- Näidake seda patsiendi teabekaarti alati arstile või meditsiiniõele, kui nende vastuvõtule lähete, või kui te lähete haiglasse.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Abecma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse Abecmat
3. Kuidas Abecmat manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Abecmat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Abecma ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on Abecma

Abecma on ravim, mida nimetatakse „geneetiliselt muundatud rakuteraapiaks“. Ravimis sisalduv toimeaine on idekabtageenvinkleutseel, mis on valmistatud teie enda vere valgelibledest, mida nimetatakse T-rakkudeks.

##### Milleks Abecmat kasutatakse

Abecmat kasutatakse hulgimüeloomiga (luuüdi vähk) täiskasvanute raviks.

Seda manustatakse siis, kui varasemad ravimid ei ole toimunud või kui vähk on tagasi tulnud.

##### Kuidas Abecma toimib

Teie verest võetud vere valgeliblesid on geneetiliselt muundatud, et nad sihtmärgistaksid keha müeloomirakke.

Abecma infundeerimisel teie verre hävitavad muundatud vere valgelibled müeloomirakke.

#### 2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse Abecmat

##### Abecmat ei tohi teile manustada

- kui te olete selle ravimi mis tahes teiste koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui arvate, et võite olla allergiline, küsige nõu oma arstilt.
- kui te olete allergiline teile Abecmaga ravimise ettevalmistamiseks kasutatavate lümfotsüüte vähendavaks keemiaraviks antavate ravimite mis tahes koostisosade suhtes.

## **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

### **Enne Abecma manustamist peate oma arstile ütlema, kui:**

- teil on kopsu- või südameprobleeme
- teil on madal vererõhk
- teile on viimase 4 kuu jooksul tehtud tüvirakkude siirdamine
- teil on siiriku äratõukereaktsiooni tunnused või sümptomid. See juhtub siis, kui siirdatud rakud ründavad teie keha, põhjustades sümptomeid nagu lööve, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja verine väljaheide
- teil on infektsioon. Infektsioon tuleb välja ravida enne teile Abecma manustamist.
- te märkate oma vähi sümptomite süvenemist. Müeloomi korral võivad need olla palavik, nõrkustunne, luuvalu, seletamatu kaalulangus.
- teil on olnud tsütomegaloviiruse (CMV) infektsioon, B- või C-hepatiit või inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV).
- teid on viimase 6 nädala jooksul vaksineeritud või plaanite seda teha mõne järgmise kuu jooksul.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage nõu oma arstiga, enne kui teile Abecmat manustatakse.

Abecmaga ravitud patsientidel võivad tekkida uut tüüpi vähkkasvajad. Pärast ravi Abecma ja sarnaste ravimitega on teatatud patsientidest, kellel on tekkinud vähkkasvaja, mis lähtub T-rakkudest (teatud leukotsüüdid ehk vere valgelibled). Pidage nõu oma arstiga, kui teil tekib lümfisõlmede uus turse või nahamuutused, näiteks uued lööbed või sõlmed.

## **Analüüsid ja kontrollid**

### **Enne Abecma manustamist teie arst:**

- kontrollib teie kopsu, südant ja vererõhku.
- otsib infektsiooni tunnuseid; mis tahes infektsioon tuleb välja ravida enne Abecma manustamist.
- kontrollib, kas teie vähk on süvenenud.
- kontrollib CMV-infektsiooni, B-hepatiidi, C-hepatiidi või HIV-infektsiooni olemasolu.

## **Pärast Abecma manustamist**

- On tõsiseid kõrvaltoimeid, millest peate oma arstile või meditsiiniõele kohe teatama ja mille korral peate viivitamatult arstiabi saama. Vt lõik 4 „Tõsised kõrvaltoimed“.
- Arst teeb teile regulaarselt vereanalüüse, sest vererakkude arv võib väheneda.
- Püsige vähemalt 4 nädalat selle raviasutuse läheduses, kus teile Abecmat manustati. Vt lõigud 3 ja 4.
- Ärge annetage siirdamiseks verd, elundeid, kudesid ega rakke.

## **Lapsed ja noorukid**

Abecmat ei tohi anda alla 18-aastastele lastele ja noorukitele.

## **Muud ravimid ja Abecma**

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh käsimüügiravimeid.

## **Teie immuunsüsteemi mõjutavad ravimid**

Enne Abecma manustamist öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate mõnda immuunsüsteemi nõrgestavat ravimit, näiteks kortikosteroide. Seda seetõttu, et need ravimid võivad mõjutada Abecma toimet.

Teavet ravimite kohta, mida teile antakse enne Abecma kasutamist, vt lõik 3.



### **Vaktsineerimised**

Teile ei tohi manustada teatud vaktsiine, mida nimetatakse elusvaktsiinideks:

- 6 nädala jooksul enne lühikest keemiaravi kuuri (nn lümfotsüüte vähendav keemiaravi), et teie keha Abecma jaoks ette valmistada.
- Abecma ravi ajal.
- pärast ravi immuunsüsteemi taastumise ajal.

Pidage nõu oma arstiga, kui teil on vaja end vaktsineerida.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. See on vajalik, sest Abecma toime rasedatele või imetavatele naistele ei ole teada ning võib kahjustada teie sündimata last või rinnaga toidetavat last.

- Kui te jääte pärast ravi Abecmaga rasedaks või arvate end olevat rase, pidage kohe nõu oma arstiga.
- Enne ravi alustamist tehakse teile rasedustest. Abecmat tohib manustada ainult siis, kui testi tulemused näitavad, et te pole rase.

Rääkige rasedusest oma arstiga, kui teile on manustatud Abecmat.

### **Autojuhtimine ja masinate käsitsemine**

Ärge juhtige autot, käsitsege masinaid ega osalege vaimset erksust vajavates tegevustes vähemalt 8 nädalat pärast ravi või kuni teie arst ütleb, et olete täielikult paranenud. Abecma võib põhjustada unisust või põhjustada segasust või krampe (krambihood).

### **Abecma sisaldab naatriumi, kaaliumi ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO)**

Ravim sisaldab kuni 752 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes annuses. See on võrdne 37,6% naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Ravim sisaldab 274 mg kaaliumi ühes annuses. Sellega tuleb arvestada neerufunktsioonilangusega patsientide või kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

Kui teile ei ole varem dimetüülsulfoksiidi manustatud, tuleb teid infusiooni esimeste minutite jooksul hoolikalt jälgida.

## **3. Kuidas Abecmat manustatakse**

### **Vere andmine Abecma valmistamiseks teie vere valgelibledest**

- Teie arst võtab teilt veidi verd, kasutades veenis olevat voolikut (kateetrit). Osa teie vere valgelibledest eraldatakse teie verest ja ülejäänud veri viiakse tagasi teie kehasse. Seda nimetatakse leukafereesiks ja see võib kesta 3...6 tundi. Võimalik, et seda protsessi tuleb korrata.
- Teie vere valgelibled külmutatakse ja saadetakse Abecma valmistamiseks.

### **Muud ravimid, mida teile enne Abecmat manustatakse**

- Mõni päev enne Abecma manustamist tehakse teile lühike keemiaravi kuur. Selle eesmärk on eemaldada olemasolevad vere valgelibled.
- Vahetult enne Abecma manustamist antakse teile parasetamooli ja antihistamiini. Selle eesmärk on vähendada infusioonireaktsioonide ja palaviku tekkeriski.

### **Kuidas Abecmat manustatakse**

- Arst kontrollib, kas Abecma valmistati teie enda verest, võrreldes ravimi etikettidel olevate patsiendiandmete vastavust teie andmetele.
- Abecmat manustatakse infusioonitilguti kaudu veeni.

### **Pärast Abecma manustamist**

- Püsige vähemalt 4 nädalat selle raviasutuse läheduses, kus teile Abecmat manustati.
- Raviasutuses võidakse teid igapäevaselt jälgida vähemalt 10 päeva vältel, et teie arst saaks kontrollida, kas teie ravi toimib, ja aidata teid kõrvaltoimete ilmnemisel. Vt lõigud 2 ja 4.
- Ärge annetage siirdamiseks verd, elundeid, kudesid ega rakke.

### **Kui jätate visiidi vahele**

Helistage oma arstile või raviasutusse esimesel võimalusel, et uus kohtumine kokku leppida.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Tõsised kõrvaltoimed**

Kui pärast Abecma manustamist tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, teavitage sellest kohe oma arsti. Need tekivad tavaliselt esimese 8 nädala jooksul pärast infusiooni, kuid võivad tekkida ka hiljem:

#### **Väga sage: võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st**

- palavik, külmavärinad, hingamisraskused, pearinglus või peapööritus, iiveldus, peavalu, kiire südamerütm, madal vererõhk või väsimus – need võivad olla tsütokiinide vabanemise sündroomi ehk CRS-i sümptomid, mis on tõsine ja võib lõppeda surmaga;
- mistahes infektsiooni tunnused, sealhulgas palavik, külmavärinad või vappumine, köha, õhupuudus, kiire hingamine ja kiire pulss;
- väga suure väsimuse või nõrkuse tunne või õhupuudus – mis võib olla vere punaliblede arvu vähenemise (aneemia) tunnuseks;
- verejooks või ilma põhjuseta kergelt tekkivad verevalumid, sealhulgas ninaverejooks või verejooks suust või soolestikust, mis võib viidata madalale trombotsüütide tasemele veres.

#### **Sage: võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st**

- värisemine, nõrkus koos liikuvuse vähenemisega ühes kehapooles, treemor, aeglased liigutused või jäikus, mis võivad olla parkinsonismi sümptomid.

#### **Aeg-ajalt: võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st**

- segasus, mäluhäired, rääkimisraskused või aeglustunud kõne, kõne mõistmise raskused, tasakaalu või koordineerimise kaotus, desorienteeritus, vähenenud erksus (teadvuse hägunemine) või liigne unisus, teadvusekaotus, meelepetted, krambid (krambihood), mis võivad olla immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (ICANS) sümptomid.

Öelge kohe oma arstile, kui teil tekib mõni ülaltoodud kõrvaltoimetest, kuna te võite vajada kiiret arstiabi.

### **Muud võimalikud kõrvaltoimed**

#### **Väga sage: võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st**

- energiapuudus
- kõrge vererõhk
- vähenenud söögiisu
- kõhukinnisus
- pahklude, käte, jalgade ja näo paistetused
- liigesevalu
- unehäired
- vere valgeliblede vähesus (neutrofiilid, leukotsüüdid ja lümfotsüüdid), mis võib suurendada infektsiooniohtu

- infektsioonid, sealhulgas kopsupõletik või hingamisteede, suu, naha, kuseteede või vere infektsioonid, mis võivad olla bakteriaalsed, viiruslikud või seenhaigused
- laboratoorsete analüüside tulemused, mis näitavad infektsioonide vastu võitlemisel oluliste antikehade, immunoglobuliinide (hüpogammaglobulineemia) madalat taset
- laboratoorsete analüüside tulemused, mis näitavad kaltsiumi, naatriumi, magneesiumi, kaaliumi, fosfaadi või albumiini tasemete langust, mis võib põhjustada väsimust, lihaskrampe või ebaregulaarset südametegevust
- laboratoorsete analüüside tulemused, mis näitavad maksaensüümide aktiivsuse tõusu (ebanormaalne maksafunktsiooni test) või valgu (C-reaktiivne valk) suurenenud taset veres, mis võib viidata põletikule.

#### **Sage: võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st**

- immuunsüsteemi aktiveerimisest tingitud raske põletik, mis võib põhjustada tõsiseid kahjustusi kehas
- lihasevalu
- keha ebanormaalsed liigutused või koordinatsiooni puudumine
- ebaühtlane või ebaregulaarne südametegevus
- vedelik kopsudes
- vere madal hapnikutase, mis võib põhjustada õhupuudust, segasust või unisust.

#### **Harv: võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st**

- uus vähiliik, mis algab teatud tüüpi leukotsüütidest, mida nimetatakse T-rakkudeks (T-rakuline sekundaarne pahaloomuline kasvaja).

#### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Abecmat säilitada**

### **Järgmine teave on ainult arstidele.**

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kasseti ja infusioonikoti etikettidel pärast „EXP“.

Säilitatakse ja transportitakse külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis ( $\leq -130\text{ °C}$ ). Ärge sulatage ravimit enne, kui see on kasutusvalmis. Uuesti mitte külmutada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui infusioonikott on kahjustatud või lekib.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Abecma sisaldab**

- Toimeaine on idekabtagenvikleutseel. Iga Abecma infusioonikott sisaldab idekabtagenvikleutseeli rakudispersiooni BCMA-vastase kimäärse antigeeni retseptori ekspresseerimiseks geneetiliselt muundatud autoloogsete T-rakkude (CAR-positiivsed elujõulised T-rakud) partiist sõltuvas kontsentratsioonis. Ühes või mitmes infusioonikotis sisaldub kokku  $260...500 \times 10^6$  CAR-positiivset elujõulist T-rakku.
- Teised koostisosad (abiained) on Cryostor CS10, naatriumkloriid, naatriumglükonaat, naatriumatsetaattriühüdraat, kaaliumkloriid, magneesiumkloriid, süstevesi. Vt lõik 2, „Abecma sisaldab naatriumi, kaaliumi ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO)“.

Ravim sisaldab inimese geneetiliselt muundatud vererakke.

## **Kuidas Abecma välja näeb ja pakendi sisu**

Abecma värvitu rakkude infusioonidispersioon, mida tarnitakse ühes või mitmes infusioonikotis ja on ühekaupa pakitud metallkassetti. Iga kott sisaldab 10 ml kuni 100 ml rakkude dispersiooni.

## **Müügiloo hoidja**

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

## **Tootja**

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

## **Infoleht on viimati uuendatud**

## **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/>.  
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

---

## **Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

Enne Abecma manustamist on tähtis kogu protseduuri sisu läbi lugeda.

### Ettevaatusabinõud enne ravimi käsitlemist või manustamist

- Abecmat tuleb transportida raviausutuses kinnistes, purunemis- ja lekkekindlates konteinerites.
- See ravim sisaldab inimese vererakke. Abecmat käsitlevad tervishoiutöötajad peavad järgima sobivaid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja kaitseprille), et vältida nakkushaiguste potentsiaalset edasikandumist.

### Manustamiseks ettevalmistamine

- Enne Abecma infusiooni tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab kordumatule patsienditeabele Abecma kassetil/kassettidel, infusioonikotil/kottidel ja infusiooniks väljastamise sertifikaatidel (RFIC).
- Abecma infusioonikotti ei tohi kassetist välja võtta, kui patsiendispetsiifilisel etiketil toodud teave ei vasta ettenähtud patsiendile. Kui etikettide ja patsiendituvastusteabe vahel on lahknevusi, tuleb viivitamatult pöörduda tootja poole.
- Kui raviks on saadud rohkem kui üks infusioonikott, sulatage iga infusioonikotti üksikhaaval. Abecma sulatamise ja infusiooni ajad peavad olema kooskõlas. Infusiooni algusaeg tuleb eelnevalt paika panna ja kohandada sulatamisega, et Abecma oleks infusiooniks ettevalmistatud, kui patsient on valmis.

### Sulatamine

- Võtke Abecma infusioonikott kassetist välja ja kontrollige, et infusioonikott oleks enne sulatamist terve, nt ei oleks kahjustatud või pragusid. Kui infusioonikott näib olevat kahjustatud või lekib, ei tohi ravimit infundeerida ning tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele inimpäritolu materjalide jäätmete käitlemiseks.
- Paigutage infusioonikott teise steriilse kotti sisse.
- Sulatage Abecma heakskiidetud sulatusseadme või veevanni abil 37 °C juures kuni infusioonikotis pole enam nähtavat jääd. Segage koti sisu ettevaatlikult, et hajutada

rakumaterjali klompe. Segada tuleb kuni rakuklompe pole enam näha. Väikesed rakumaterjali klombid peavad ettevaatlikult käsitsi masseerides hajuma. Ärge puhastage, tsentrifugeerige ja/või suspendeerige Abecmat uuesti muus keskkonnas enne infusiooni.

#### Manustamine

- ÄRGE kasutage leukotsüüte vähendavat filtrit.
- Abecma intravenooset infusiooni tohib manustada ainult tervishoiutöötaja, kellel on kogemusi immunosupressiooniga patsientidega ja kes on valmis anafülaksiaga toime tulema.
- Veenduge, et tosilizumab ja hädaabivahendid on olemas enne infusiooni ja toimumise ajaks. Erandjuhul, kui tosilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peab raviasutusel olema tagatud tosilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.
- Abecma infusiooniks võib kasutada tsentraalveeni ja seda soovitatakse nende patsientide puhul, kelle perifeersetel veenidel seisund on halb.
- Enne manustamist tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab kordumatule patsienditeabele Abecma infusioonikotil ja kaasasoleval dokumentatsioonil. Manustatavate infusioonikottide koguarv peab samuti vastama patsiendispetsiifilisele teabele infusiooniks vabastamise sertifikaatidel (RfIC).
- Infusioonisüsteem tuleb enne infusiooni täita naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
- Infundeerige Abecma 1 tunni jooksul pärast sulatamise algust nii kiiresti kui gravitatsioonimeetodil on võimalik.
- Kui kogu infusioonikoti sisu on infundeeritud, loputage süsteemi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega samal infusioonikiirusel, et tagada kogu ravimi manustamine.
- Järgige sama protseduuri selle patsiendi kõigi järgnevate infusioonikottide puhul.

#### Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

- Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikke nõudeid. Potentsiaalselt Abecmaga kokku puutunud tööpinnad ja materjalid tuleb puhastada sobiva desinfitseeriva vahendiga.

#### Ettevaatusabinõud ravimpreparaadi hävitamisel

- Kasutamata ravimpreparaati ja kõiki Abecmaga kokku puutunud materjale (tahked ja vedelad jäätmekäsitlused) tuleb käsitleda potentsiaalselt nakkusohvlike jäätmekäsitluse ja need hävitada vastavalt inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikele nõuetele.