

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abecma 260–500 x 10⁶ solua infuusionesteessä, dispersio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Abecma (idekabtageenivikleuseeli) on muuntogeeninen autologinen solupohjainen valmiste. Se sisältää T-soluja, jotka on transdusoitu *ex vivo* käyttäen monistumiskyvyttöä lentivirusvektoria (LVV) ja jotka ilmentävät B-solujen maturaatioantigeenia (BCMA) tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR). Tämä reseptori koostuu hiiren yksiketjuisesta variaabelista anti-humaani-BCMA-fragmentista (scFv), johon on liitetty kostimulatorinen 4-1BB-domeeni ja signaloiva CD3-zeeta-domeeni.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Jokainen potilaskohtainen Abecma-infusiopussi sisältää idekabtageenivikleuseelia, jossa on tietty eräkohtainen pitoisuus autologisia, geneettisen muuntelun vuoksi kimeeristä anti-BCMA-antigeenireseptoria ilmentäviä T-soluja (CAR-positiivisia, elinkykyisiä T-soluja). Lääkevalmiste on pakattu yhteen tai useampaan infusiopussiin, jotka yhteensä sisältävät soludispersiona 260–500 x 10⁶ CAR-positiivista, elinkykyistä T-solua suspendoituina pakastusliuokseen.

Kukin infusiopussi sisältää 10–30 ml, 30–70 ml tai 55–100 ml dispersiota infuusiota varten.

Solukoostumus ja lopullinen solumäärä vaihtelevat yksittäisten potilaiden erien välillä. T-solujen lisäksi mukana saattaa olla luonnollisia tappajasoluja (NK-soluja). Lääkevalmisteen määrälliset tiedot, mukaan lukien annettava infusiopussien määrä, ovat infuusion luovutussertifikaatissa (RfIC), joka sijaitsee kuljetuksessa käytettävän kylmäkuljetuspakkauksen kannen sisäpuolella.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 5-prosenttista dimetyylisulfoksidia (DMSO), korkeintaan 752 mg natriumia ja korkeintaan 274 mg kaliumia per annos.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, dispersio.

Väritön dispersio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Abecma on tarkoitettu aikuispotilaille uusiutuneen ja refraktaarisen multippelin myelooman hoitoon, kun potilas on saanut vähintään kahta edeltävää hoitoa, jotka ovat sisältäneet immunomodulaatiivista ainetta, proteasomin estäjää ja anti-CD38-vasta-ainetta ja kun potilaan sairaus on edennyt viimeisimmän hoidon aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Abecma on annettava pätevässä hoitokeskuksessa.

Abecma-hoito on aloitettava hematologisten syöpien hoitoon perehtyneen ja Abecma-valmisteeseen antamiseen ja valmisteella hoitamiseen koulutetun terveydenhuollon ammattilaisen ohjauksessa ja valvonnassa.

Ennen Abecma-infuusion antamista on oltava käytettävissä ainakin yksi annos tosilitsumabia ja ensihoitovälineistö sytokiinioireyhtymän (CRS) varalta. Hoitokeskuksella on oltava mahdollisuus saada tosilitsumabin lisäannos kahdeksan tunnin sisällä edellisen annoksen antamisesta. Jos tosilitsumabia ei poikkeustapauksessa ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön takia, jokin muu sopiva vaihtoehto sytokiinioireyhtymän hoitamiseksi on oltava saatavilla tosilitsumabin sijaan ennen infuusion antamista.

Annostus

Abecma on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön (ks. kohta 4.4).

Hoito koostuu yhdestä infuusioannoksesta. Yksi annos on CAR-positiivisia, elinkykyisiä T-soluja sisältävä dispersio, joka on yhdessä tai useassa infuusiopussissa. Tavoiteannos on 420×10^6 CAR-positiivista, elinkykyistä T-solua, ja vaihtelualue on $260\text{--}500 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua. Katso annosta koskevat lisätiedot valmisteeseen mukana toimitetusta infuusion luovutussertifikaatista (RFIC).

Esihoito (lymfosyyttejä vähentävä kemoterapia)

Lymfosyyttejä vähentävää (nk. lymfodepletiivistä) kemoterapiaa, jonka muodostavat laskimoon infusoitavat syklofosfamidi $300 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ ja fludarabiini $30 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$, on annettava kolmen vuorokauden ajan. Katso syklofosfamidin ja fludarabiinin valmisteyhteenvedoista lisää tietoa niiden käytöstä potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Abecma on annettava 2 vuorokautta lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian päättymisen jälkeen, enintään 9 vuorokauden kuluessa. Abecma-valmisteeseen saatavuus on varmistettava ennen lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian aloittamista. Jos Abecma-hoitoa ei voida antaa 9 vuorokauden kuluessa lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian päättymisestä, potilaalle on annettava uudestaan lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa ennen Abecma-infusiota, mutta tällöin edellisestä lymfosyyttejä vähentävästä kemoterapiasta on täytynyt kulua vähintään 4 viikkoa.

Esilääkitys

On suositeltavaa, että esilääkitys parasetamolilla ($500\text{--}1000 \text{ mg}$ suun kautta) ja difenhydramiinilla ($12,5 \text{ mg}$ laskimoon tai $25\text{--}50 \text{ mg}$ suun kautta) tai jollakin toisella H_1 -antihistamiinilla annetaan noin 30–60 minuuttia ennen Abecma-valmisteeseen infusointia. Näin vähennetään infuusioreaktion todennäköisyyttä.

Systeemisten kortikosteroidien profylaktista käyttöä tulisi välttää, sillä ne saattavat häiritä Abecma-valmisteeseen aktiivisuutta. Kortikosteroidien hoitoannoksia tulisi välttää 72 tunnin ajan ennen lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian aloittamista ja Abecma-infuusion jälkeen paitsi jouduttaessa

hoitamaan sytokiinioireyhtymää, neurologista toksisuutta ja muita hengenvaarallisia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Kliininen arviointi ennen infuusiota

Abecma-hoitoa on viivytettävä joissakin riskipotilaiden ryhmissä (ks. kohta 4.4).

Infuusion jälkeinen seuranta

- Potilaiden vointia on tarkkailtava infuusiota seuraavien ensimmäisten 10 vuorokauden ajan pätevässä hoitokeskuksessa sytokiinioireyhtymän, neurologisten tapahtumien ja muiden toksisuuksien merkkien ja oireiden varalta.
- Infuusiota seuraavien ensimmäisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan.
- Potilasta on neuvottava pysyttelemään pätevän hoitokeskuksen läheisyydessä (korkeintaan 2 tunnin matkan päässä) vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on ihmisen immuunikatoviruksen (HIV), hepatiitti B -viruksen (HBV) tai hepatiitti C -viruksen (HCV) aiheuttama infektio

Kliinistä kokemusta CAR-T-soluhoidoista ei ole potilaista, joilla on aktiivinen HIV-, HBV- tai HCV-infektio. Ennen kuin soluja kerätään valmistusta varten, on tehtävä seulontatestit HBV:n, aktiivisen HIV:n ja aktiivisen HCV:n varalta. Leukafereesimateriaalia potilailta, joilla on aktiivinen HIV- tai aktiivinen HCV-infektio, ei hyväksytä Abecma-valmisteen valmistamiseen (katso kohta 4.4.).

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen yli 65-vuotiaille potilaille ei ole tarpeen (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

Abecma-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Abecma on tarkoitettu vain laskimonsisäiseen käyttöön.

Antaminen

- Leukosyyttejä poistavaa suodatinta EI SAA käyttää.
- Varmista, että tosilitsumabia tai muuta sopivaa vaihtoehtoa, jos tosilitsumabia ei poikkeustapauksessa ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön takia, ja ensihoitovälineistö on saatavilla ennen infuusion antamista ja toipumisjakson ajan.
- Keskuslaskimoyhteyttä voidaan käyttää Abecma-infuusiossa, ja sitä suositellaan potilaille, joiden perifeerisiin suoniin on huono pääsy.
- Ennen antamista on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Abecma-infuusiopussissa ja mukana toimitetuissa asiakirjoissa ilmoitettuja yksilöllisiä potilastietoja. Myös annettavien infuusiopussien kokonaismäärä on tarkistettava infuusion luovutussertifikaatissa (RfIC) olevista potilaskohtaisista tiedoista (ks. kohta 4.4).

Yksityiskohtaiset ohjeet, jotka koskevat valmistelua ja antamista sekä vahinkoaltistumisen tapahduttua tai Abecma-valmistetta hävitettäessä tehtäviä toimenpiteitä, on esitetty kohdassa 6.6..

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian vasta-aiheet on otettava huomioon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Jäljitettävyysvaatimuksia, jotka koskevat solupohjaisia pitkälle kehitetyissä hoidoissa käytettäviä lääkkeitä, on noudatettava. Jäljitettävyyden varmistamiseksi valmisteen nimeä, eränumeroa ja hoidetun potilaan nimeä on säilytettävä 30 vuoden ajan valmisteen viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Autologinen käyttö

Abecma on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön, eikä sitä saa missään tapauksessa antaa muille potilaille. Abecma-valmistetta ei saa antaa, jos valmisteen merkinnöissä ja infuusion luovutussertifikaatissa (RFIC) olevat tiedot eivät vastaa potilaan henkilötietoja.

Nopeasti etenevä tauti

Ennen kuin lääkäri valitsee potilaalle Abecma-hoidon, lääkärin on harkittava korkean riskin sytogeneettisten epänormaaliuksien, myelooman uusitun R-ISS-riskiluokituksen III mukaisen taudin, ekstramedullaaristen plasmasytoomien ja suuren kasvaintaakan vaikutuksia, etenkin niiden potilaiden kohdalla, joiden tauti etenee nopeasti. Nämä tekijät saattavat vaikuttaa siihen, voidaanko CAR-T-infuusio antaa potilaalle oikeaan aikaan. Tällaisten potilaiden siltahoidon optimoiminen on erityisen tärkeää. Jotkin näistä potilaista eivät välttämättä hyödy Abecma-hoidosta varhaisen kuoleman mahdollisesti kasvaneen riskin vuoksi (ks. kohta 5.1).

Hoidon lykkäämisen syyt

Abecma-hoitoon liittyvien riskien vuoksi infuusiota on siirrettävä enintään seitsemän vuorokautta, jos potilaalla on jokin seuraavista tiloista:

- vakavia, selvittämättömiä haittatapahtumia (etenkin keuhkoihin tai sydämeen liittyvät tapahtumat tai matala verenpaine), mukaan lukien aiemmista kemoterapioista johtuvia haittatapahtumia
- aktiivinen infektio tai tulehdustila (mukaan lukien pneumoniitti, myokardiitti tai hepatiitti)
- aktiivinen käänteishyljintäsairaus (GVHD).

Samanaikainen sairaus

Potilaat, joilla on aktiivinen keskushermostoon liittyvä häiriö tai riittämätön munuaisten, maksan, keuhkojen tai sydämen toiminta, ovat todennäköisesti alttiimpia jäljempänä kuvatuille haittavaikutuksille, ja heitä on seurattava erityisen tarkasti.

Keskushermoston patologia

Abecma-valmisteen käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on keskushermostoon levinnyt myelooma tai muita aiemmin diagnosoituja, kliinisesti merkittäviä keskushermoston patologisia tiloja.

Aiempi allogeenisten kantasolujen siirto

Mahdollisen käänteishyljinnän pahentumisen vuoksi Abecma-valmisteen käyttöä ei suositella 4 kuukauteen allogeenisen kantasolujen siirron jälkeen. Leukafereesi Abecma-valmisteen valmistamista varten on suoritettava vähintään 12 viikkoa allogeenisen kantasolusiirron jälkeen.

Aiempi anti-BCMA-hoito

Abecma-valmisteen käytöstä potilaille, jotka ovat saaneet aiempaa BCMA:han kohdennettua hoitoa, on vain vähän kokemusta.

Potilaan uudelleenhoidosta toisella Abecma-annoksella on vain vähän kokemusta. Vaste saatiin harvoin uudelleenhoidon jälkeen, ja vasteet kestivät lyhyemmän aikaa kuin alkuperäisen hoidon vasteet. Lisäksi uudelleenhoitetuilla potilailla havaittiin kuolemaan johtaneita seurauksia.

Sytokiinioireyhtymä (CRS; cytokine release syndrome)

Sytokiinioireyhtymää, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tai hengenvaarallisia reaktioita, esiintyi Abecma-infuusion jälkeen. Lähes kaikilla potilailla ilmeni jonkinasteista sytokiinioireyhtymää. Kliinisissä tutkimuksissa mediaaniaika sytokiinioireyhtymän alkamiselle oli 1 vuorokausi (vaihteluväli: 1–17 vuorokautta) (ks. kohta 4.8).

Sytokiinioireyhtymän seuranta ja hoito

Sytokiinioireyhtymä tunnistetaan kliinisten löydösten perusteella. Potilaat on arvioitava ja heitä on hoidettava muiden kuumeen, hypoksian ja hypotension aiheuttajien varalta. Hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin / makrofagiaktivaatio-oireyhtymän (HLH/MAS) löydöksiin on raportoitu liittyvän sytokiinioireyhtymää, ja oireyhtymien fysiologia saattaa olla päällekkäistä. MAS voi olla hengenvaarallinen sairaus. Siksi potilaita on seurattava tarkasti MAS-oireiden varalta. MAS:n hoidossa on käytettävä hoitolaitoksen hoito-ohjeistusta.

Ennen Abecma-infuusion antamista hoitokeskuksessa on oltava käytettävissä ainakin yksi annos tosilitsumabia potilasta kohden. Hoitokeskuksella on oltava mahdollisuus saada tosilitsumabin lisäannos kahdeksan tunnin sisällä edellisen annoksen antamisesta. Jos tosilitsumabia ei poikkeustapauksessa ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön takia, hoitokeskuksella on oltava saatavilla jokin muu sopiva vaihtoehto sytokiinioireyhtymän hoitamiseksi tosilitsumabin sijaan. Potilaiden vointia on tarkkailtava Abecma-infuusiota seuraavien ensimmäisten 10 vuorokauden ajan pätevässä hoitokeskuksessa sytokiinioireyhtymän merkkien ja oireiden varalta. Infuusiota seuraavien ensimmäisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan. Potilaita on neuvottava pysyttelemään pätevä hoitokeskuksen läheisyydessä (korkeintaan 2 tunnin matkan päässä) vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen ja hakeutumaan aina välittömästi lääkäriin, jos heillä ilmenee sytokiinioireyhtymän merkkejä tai oireita.

Jo ensimmäisten sytokiinioireyhtymän merkkien ilmetessä on aloitettava tukihoido sekä tosilitsumabin tai tosilitsumabin ja kortikosteroidien käyttö taulukon 1 mukaisesti. Abecma voi jatkaa monistumista ja pysyä elimistössä tosilitsumabin ja kortikosteroidien antamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Potilaiden, joilla on sytokiinioireyhtymä, sydämen ja elinten toimintaa on seurattava tarkoin, kunnes oireet häviävät. Kun kyseessä on vaikea tai hengenvaarallinen sytokiinioireyhtymä, tehohoitotason tarkkailua ja tukihoidoja on harkittava.

Jos epäillään sytokiinioireyhtymän kanssa samanaikaista neurologista toksisuutta, sitä on hoidettava taulukon 2 suositusten mukaisesti, ja taulukkojen 1 ja 2 hoitosuosituksista aggressiivisemmat hoidot on otettava käyttöön.

Aikaisemmin aloitettavaa eskalaatiota (eli korkeampi kortikosteroidiannos, vaihtoehtoiset sytokiinivasta-ainevalmisteet, anti-T-soluhoidot) suositellaan potilaille, joilla havaitaan 72 tunnin sisällä Abecma-infuusiosta hoitoon reagoimaton sytokiinioireyhtymä, joka ilmenee jatkuvana kuumeena, pääte-elintoksisuutena (esim. hypoksia, hypotensio) ja/tai HLH/MAS:na, jonka vaikeusaste ei lieydy 12 tunnin kuluessa ensilinjan interventtiosta.

Taulukko 1 Sytokiinioireyhtymän vaikeusasteen määrittäminen ja hoito-ohjeet

Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste ^a	Tosilitsumabi	Kortikosteroidit
<p>Aste 1 Oireet edellyttävät vain oireenmukaista hoitoa (esim. kuume, pahoinvointi, uupumus, päänsärky, lihassärky, huonovointisuus).</p>	<p>Jos oireilu alkaa vähintään 72 tunnin kuluttua infuusiosta, hoidetaan oireenmukaisesti. Jos oireilu alkaa korkeintaan 72 tunnin kuluttua infuusiosta, eivätkä oireet ole kontrolloitavissa pelkällä tukihoitolla, on harkittava 8 mg/kg -tosilitsumabiannoksen antamista 1 tunnin aikana laskimoon (annos korkeintaan 800 mg).</p>	<p>—</p>
<p>Aste 2 Oireet edellyttävät kohtalaisia hoitotoimenpiteitä, joilla saadaan vaste. Hapentarve alle 40 % (FiO₂) tai hypotensio, joka reagoi nestehoitoon tai hoitoon yhdellä pieniannoksisella vasopressorilla, tai vaikeusasteen 2 elintoksisuus.</p>	<p>Annetaan tosilitsumabia 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin aikana (annos korkeintaan 800 mg).</p>	<p>Harkitaan 10 mg:n deksametasoniannoksen antamista laskimoon 12–24 tunnin välein.</p>
<p>Aste 3 Oireet edellyttävät aggressiivisia hoitotoimenpiteitä, joilla saadaan vaste. Kuume, hapentarve vähintään 40 % (FiO₂) tai hypotensio, joka edellyttää hoitoa suuriannoksisella vasopressorilla tai useilla vasopressoreilla, tai vaikeusasteen 3 elintoksisuus tai vaikeusasteen 4 transaminaasipitoisuuksien suureneminen.</p>	<p>Annetaan tosilitsumabia 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin aikana (annos korkeintaan 800 mg).</p>	<p>Annetaan deksametasonia (esim. 10 mg laskimoon 12 tunnin välein).</p>

Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste ^a	Tosilitsumabi	Kortikosteroidit
<p>Asteet 2 ja 3 Jos paranemista ei havaita 24 tunnin kuluessa tai jos sytokiinioireyhtymä etenee nopeasti, toistetaan tosilitsumabi ja korotetaan deksametasonin annosta ja antokertoja (20 mg laskimoon 6–12 tunnin välein). Jos paranemista ei havaita 24 tunnin kuluessa tai jos sytokiinioireyhtymä etenee nopeasti, vaihdetaan metyyliprednisoloniin, jota annetaan ensin 2 mg/kg, sitten 2 mg/kg jaettuna neljään annokseen vuorokaudessa. Jos steroidihoito aloitetaan, steroidien antamista jatketaan ainakin 3 annoksen ajan ja anto lopetetaan asteittain korkeintaan 7 vuorokauden kuluessa. Kahden tosilitsumabiannoksen jälkeen harkitaan vaihtoehtoisen sytokiinivasta-aineen antamista. Tosilitsumabia saa antaa korkeintaan 3 annosta 24 tunnin kuluessa tai yhteensä enintään 4 annosta.</p>		
<p>Aste 4 Hengenvaaralliset oireet. Edellyttää hengityslaitteen käyttöä tai jatkuvaa venovennoosista hemodialyysiä (CVVHD); tai vaikeusasteen 4 elintoksisuus (transaminaasipitoisuuksien suurenemista lukuun ottamatta).</p>	<p>Annetaan tosilitsumabia 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin aikana (annos korkeintaan 800 mg).</p>	<p>Annetaan deksametasonia 20 mg laskimoon 6 tunnin välein.</p>
<p>Aste 4 Kahden tosilitsumabiannoksen jälkeen harkitaan vaihtoehtoisen sytokiinivasta-aineen antamista. Tosilitsumabia saa antaa korkeintaan 3 annosta 24 tunnin kuluessa tai yhteensä enintään 4 annosta. Jos paranemista ei havaita 24 tunnin kuluessa, harkitaan metyyliprednisolonin antamista (1–2 g, toistetaan tarvittaessa 24 tunnin välein; lopetetaan asteittain kliinisen tarpeen mukaisesti) tai anti-T-soluhoidoja, kuten syklofosfamidia 1,5 g/m² tai muita anti-T-soluhoidoja.</p>		

^a Lee et al, 2014.

Neurologiset haittavaikutukset

Neurologista toksisuutta, kuten mahdollisesti vakavaa tai hengenvaarallista afasiaa, enkefalopatiaa ja immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvää neurotoksisuusoireyhtymää (ICANS), havaittiin Abecma-hoidon jälkeen. Mediaaniaika ensimmäisen neurotoksisen tapahtuman alkamiselle oli 3 vuorokautta (vaihteluväli: 1–317 vuorokautta; yhdelle potilaalle kehittyi enkefalopatia päivänä 317 pahentuneen keuhkokuumeen ja *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttaman koliitin seurauksena). Viiveellä ilmenevää asteen 3 parkinsonismia on myös raportoitu. Neurologista toksisuutta voi ilmetä samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa, sytokiinioireyhtymän mentyä ohi tai ilman sytokiinioireyhtymää (ks. kohta 4.8).

Neurologisten toksisuuksien seuranta ja hoito

Potilaiden vointia on tarkkailtava Abecma-infuusiota seuraavien ensimmäisten 10 vuorokauden ajan pätevässä hoitokeskuksessa neurologisen toksisuuden merkkien ja oireiden varalta. Infuusiota seuraavien ensimmäisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan. Potilaita on neuvottava pysyttelemään pätevän hoitokeskuksen läheisyydessä (korkeintaan 2 tunnin matkan päässä) vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen ja hakeutumaan aina välittömästi lääkäriin, jos heillä ilmenee neurologisen toksisuuden merkkejä tai oireita.

Jos neurologista toksisuutta epäillään, se on hoidettava taulukon 2 suositusten mukaisesti. Muut neurologisten oireiden syyt on suljettava pois. Tehohoitoa täydentävää hoitoa on annettava vakavia tai hengenvaarallisia neurologisia toksisuuksia hoidettaessa.

Jos epäillään neurologisen toksisuusreaktion kanssa samanaikaista sytokiinioireyhtymää, sitä on hoidettava taulukon 1 suositusten mukaisesti, ja taulukkojen 1 ja 2 hoitosuosituksista aggressiivisemmat on otettava käyttöön näiden kahden reaktion hoitamiseksi.

Taulukko 2 Neurologisen toksisuuden (ml. ICANS) vaikeusasteen määrittäminen ja hoito-ohjeet

Neurologisen toksisuuden vaikeusaste (ml. esiintyvät oireet)^a	Kortikosteroidit ja epilepsialäkkeet
<p>Aste 1 Lievä tai oireeton ICE-pisteytys 7–9^b tai alentunut tajunnantaso^c: herää spontaanisti</p>	<p>Aloitetaan väsyttämättömien epilepsialäkkeiden (kuten levetirasetamin) käyttö kohtausten ennaltaehkäisemiseksi. Jos infuusiosta on kulunut vähintään 72 tuntia, potilasta tarkkaillaan. Jos infuusiosta on kulunut alle 72 tuntia eivätkä oireet ole kontrolloitavissa pelkällä tukihoidolla, on harkittava deksametasonin (10 mg laskimoon) antamista 12–24 tunnin välein 2–3 vuorokauden ajan.</p>
<p>Aste 2 Kohtalainen ICE-pisteytys 3–6^b tai alentunut tajunnantaso^c: herää ääneen</p>	<p>Aloitetaan väsyttämättömien epilepsialäkkeiden (kuten levetirasetamin) käyttö kohtausten ennaltaehkäisemiseksi. Aloitetaan deksametasonin (10 mg laskimoon) antaminen 12 tunnin välein 2–3 vuorokauden ajan tai pidempään, jos oireet jatkuvat. Harkittava steroidien lopettamista asteittain, jos steroidialtistusta on kestänyt pidempään kuin 3 vuorokautta. Steroideja ei suositella asteen 2 päänsärkyjen hoitoon, jos muita oireita ei ilmene. Jos paranemista ei tapahdu 24 tunnin kuluessa tai jos neurologinen toksisuus pahenee, lisätään deksametasonin annosta ja/tai antokertoja. Enimmäismääränä on 20 mg laskimoon 6 tunnin välein.</p>

Neurologisen toksisuuden vaikeusaste (ml. esiintyvät oireet) ^a	Kortikosteroidit ja epilepsialäkkeet
<p>Aste 3 Vakava tai kliinisesti merkittävä, mutta ei välittömästi hengenvaarallinen; sairaalahoito tai pitkittyminen; invalidisoiva</p> <p>ICE-pisteitys 0–2^b <i>jos ICE-pisteitys on 0, mutta potilas on herätettävissä (esim. hereillä laaja-alainen afasia) ja kykenee suorittamaan arvioinnin.</i></p> <p>tai</p> <p>alentunut tajunnantaso^c: herää vain tuntoärsykkeeseen</p> <p>tai kouristuksia^c, joko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mikä tahansa kliininen kouristuskohtaus, paikallisalkuinen tai yleistynyt, joka päättyy nopeasti, tai • EEG:llä havaittavat kouristuksettomat kohtaukset, jotka korjaantuvat interventiolla <p>tai kohonnut ICP^c: paikallisalkuinen/paikallinen edeema neurokuvantamisessa.</p>	<p>Aloitetaan väsyttämättömien epilepsialäkkeiden (kuten levetirasetaamin) käyttö kohtausten ennaltaehkäisemiseksi. Annetaan deksametasonia 10–20 mg laskimoon 8–12 tunnin välein. Steroideja ei suositella asteen 3 päänsärkyjen hoitoon, jos muita oireita ei ilmene. Jos paranemista ei tapahdu 24 tunnin kuluessa tai jos neurologinen toksisuus pahenee, siirrytään antamaan metyyliiprednisolonia (2 mg/kg latausannos, jota seuraa 2 mg/kg jaettuna neljään annokseen vuorokaudessa; lopetetaan asteittain 7 vuorokauden kuluessa). Jos epäillään aivoedeemaa, on harkittava hyperventilaatiota ja hyperosmolaarista hoitoa. Annetaan metyyliiprednisolonia korkealla annoksella (1–2 g, toistetaan tarvittaessa 24 tunnin välein; lopetetaan asteittain kliinisen tarpeen mukaisesti) ja syklofosfamidia 1,5 g/m².</p>

Neurologisen toksisuuden vaikeusaste (ml. esiintyvät oireet) ^a	Kortikosteroidit ja epilepsialääkkeet
<p>Aste 4 Hengenvaarallinen</p> <p>ICE-pisteytys^b 0</p> <p>tai</p> <p>alentunut tajunnantaso^c, joko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potilas ei ole herätettävissä tai heräämiseen tarvitaan voimakas tai toistuva tuntoärsyke tai • horrostila tai kooma <p>tai kouristuskohtaukset^c, joko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hengenvaarallinen pitkittynyt kohta (> 5 min) tai • toistuvat kliiniset tai sähköiset kouristukset ilman lähtötilanteeseen palaamista kohtausten välillä <p>tai motoriset löydökset^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • syvä fokaalinen motorinen heikkous, kuten hemipareesi tai parapareesi <p>tai kohonnut ICP/aivoedeema^c, jossa merkkejä/oireita, kuten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffuusi aivoedeema neurokuvantamisessa tai • dekerebraatio tai dekortikaatio tai • VI aivohermon halvaus tai • papilledeema tai • Cushingin triadi. 	<p>Aloitetaan väsyttämättömien epilepsialääkkeiden (kuten levetirasetaamin) käyttö kohtausten ennaltaehkäisemiseksi. Aloitetaan deksametasoni 20 mg:n annoksella laskimoon 6 tunnin välein.</p> <p>Jos paranemista ei havaita 24 tunnin kuluessa tai jos neurologinen toksisuus pahenee, siirrytään antamaan metyyliprednisolonia korkealla annoksella (1–2 g, toistetaan tarvittaessa 24 tunnin välein; lopetetaan asteittain kliinisen tarpeen mukaisesti). Harkittava syklofosfamidin (1,5 g/m²) käyttöä.</p> <p>Jos epäillään aivoedeemaa, on harkittava hyperventilaatiota ja hyperosmolaarista hoitoa. Annetaan metyyliprednisolonia korkealla annoksella (1–2 g, toistetaan tarvittaessa 24 tunnin välein; lopetetaan asteittain kliinisen tarpeen mukaisesti) ja syklofosfamidia 1,5 g/m².</p>

EEG = elektroenkefalogrammi; ICE = immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä enkefalopatia; ICP = kallonsisäinen paine

^a Hoito määritetään vaikeimman tapahtuman mukaan, joka ei johdu mistään muusta syystä.

^b Jos potilas on herätettävissä ja pystyy tekemään ICE-arvioinnin, arvioi: orientaatio (tietää vuoden, kuukauden, paikkakunnan, sairaalan = 4 pistettä); nimeäminen (nimeää 3 esinettä; osoittaa esimerkiksi kelloa, kynää, nappia = 3 pistettä); kehotusten noudattaminen (esim. ”näytä minulle 2 sormeaa” tai ”sulje silmäsi ja työnnä kieli ulos” = 1 piste); kirjoittaminen (kykenee kirjoittamaan normaalin virkkeen = 1 piste); ja tarkkaavaisuus (taaksepäin laskeminen sadasta kymmenen välein = 1 piste). Jos potilas ei ole herätettävissä eikä pysty suorittamaan ICE-arviointia (asteen 4 ICANS), pisteytys = 0 pistettä.

^c Ei katsota johtuvan mistään muusta syystä.

Pitkittyneet sytopeniat

Potilailla saattaa ilmetä pitkittyneitä sytopenioita useiden viikkojen ajan lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian ja Abecma-infusion jälkeen (ks. kohta 4.8). Verenkuva on seurattava ennen Abecma-infusiota ja sen jälkeen. Sytopenioita on hoidettava hoitolaitoksen hoito-ohjeistuksen mukaisesti myelooisella kasvutekijällä ja verensiirroilla.

Infektiot ja kuumeinen neutropenia

Abecma-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on aktiivisia infektioita tai tulehdussairauksia. Potilailla on havaittu vakavia, myös hengenvaarallisia tai kuolemaan johtaneita, infektioita Abecma-hoidon jälkeen (katso kohta 4.8.). Potilaita on tarkkailtava infektioiden merkkien ja oireiden varalta ennen Abecma-infusiota ja sen jälkeen, ja infektiot on hoidettava asianmukaisesti. Profylaktisia, ennaltaehkäiseviä ja/tai terapeuttisia mikrobilääkkeitä annetaan hoitolaitoksen hoito-ohjeistuksen mukaisesti.

Kuumeista neutropeniaa havaittiin potilailla Abecma-infusio jälkeen (ks. kohta 4.8), ja sitä saattaa ilmetä samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa. Jos potilaalla havaitaan kuumeista neutropeniaa, infektio on arvioitava ja hoidettava laajakirjoisilla antibiooteilla, nesteytyksellä ja muilla tukihoidoilla kliinisen kuvan edellyttämällä tavalla.

Virusten reaktivoituminen

Sytomegalovirusinfektioita (CMV-infektioita), jotka ovat johtaneet keuhkokuumeeseen ja kuolemaan, on havaittu Abecma-valmisteen antamisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Potilaiden CMV-infektioita on tarkkailtava ja hoidettava hoitosuosituksen mukaisesti.

HBV:n uudelleen aktivoitumista, joka joissain tapauksissa johtaa fulminanttiin hepatiittiin, maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan, saattaa esiintyä plasmasoluja vastaan kohdistettuja lääkevalmisteita käytettäessä (ks. kohta 4.8).

CMV, HBV, aktiivinen HIV ja aktiivinen HCV on seulottava ennen solujen keräämistä Abecma-valmisteen valmistusta varten (ks. kohta 4.2).

Hypogammaglobulinemia

Abecma-hoitoa saaneilla potilailla voi esiintyä plasmasolujen aplasiaa ja hypogammaglobulinemiaa (ks. kohta 4.8). Immunoglobuliinipitoisuuksia on tarkkailtava Abecma-hoidon jälkeen ja hoidettava hoitolaitoksen hoito-ohjeistuksen mukaisesti, mukaan lukien infektioita ehkäisevillä varotoimilla, antibiootti- ja antiviraaliprofylaksialla sekä immunoglobuliinikorvaushoidolla.

Sekundaariset maligniteetit

Abecma-hoitoa saaneille potilaille saattaa kehittyä sekundaarisia syöpiä. Potilaita on seurattava elinikäisesti sekundaaristen syöpien varalta. Jos potilaalla ilmenee T-soluperäinen sekundaarinen syöpä, on otettava yhteyttä yritykseen, jolta saa ohjeet potilasnäytteiden keräämiseen testausta varten.

Yliherkkyysoireet

Allergisia reaktioita saattaa ilmetä Abecma-infusion yhteydessä. Vakavia yliherkkyysoireitä, kuten anafylaksiaa, saattaa aiheutua Abecma-valmisteen sisältämästä dimetyylisulfoksidi (DMSO) -apuaineesta. Potilaita, jotka eivät ole altistuneet DMSO:lle aikaisemmin, on tarkkailtava tarkasti. Vitaalitoimintoja (verenpaine, syke ja happisaturaatio) sekä mahdollisten oireiden ilmaantumista on seurattava ennen infuusion aloittamista, noin 10 minuutin välein infuusion aikana ja kerran tunnissa infuusion jälkeen 3 tunnin ajan.

Taudinaiheuttajien siirtyminen

Vaikka testeillä tarkistetaan, että Abecma on steriili eikä sisällä mykoplasmaa, tartunnanaiheuttajien siirtymisen vaara on olemassa. Tämän vuoksi Abecma-valmistetta antavien terveydenhuollon ammattilaisten on tarkkailtava potilaita hoidon jälkeen infektio-oireiden varalta ja tarvittaessa annettava asianmukainen hoito.

Interferenssi virustestauksessa

Koska Abecma-valmisteen valmistuksessa käytettävässä lentivirusvektorissa on pieni määrä lyhyitä, HI-viruksen kanssa identtisiä geneettisen tiedon jaksoja, jotkin HIV-nukleinihappotestit (NAT-testit) saattavat antaa väärän positiivisen tuloksen.

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Abecma-hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta eivätkä elimiä, kudoksia tai soluja transplantaatiota varten.

Pitkäaikainen seuranta

Potilaat odotetaan kirjattavan rekisteriin, jotta voidaan selvittää paremmin Abecma-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pitkällä aikavälillä.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 33 mmol (752 mg) natriumia per annos, joka vastaa 37,6 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia korkeintaan 7 mmol (274 mg) per annos. Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai ruokavalion kaliumrajoitus, on otettava tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Sellaisten aineiden samanaikaista antamista, joiden tiedetään estävän T-solujen toimintaa, ei ole tutkittu virallisesti. Sellaisten aineiden samanaikaista antamista, joiden tiedetään stimuloivan T-solujen toimintaa, ei ole tutkittu, ja niiden vaikutusta ei tunneta.

Tosilitsumabin tai siltuksimabin ja kortikosteroidien käyttö

Joillekin potilaille täytyi antaa tosilitsumabia tai siltuksimabia ja/tai kortikosteroideja sytokiinioireyhtymän hoitamiseksi (ks. kohta 4.8). Tosilitsumabin tai siltuksimabin ja/tai kortikosteroidien käyttö sytokiinioireyhtymän hoidossa oli yleisempää potilailla, joilla oli korkeammat solujen monistumispiteisyydet.

KarMMA-3-tutkimuksessa sytokiinioireyhtymää sairastavilla potilailla, joita hoidettiin tosilitsumabilla tai siltuksimabilla, oli korkeammat Abecma-solujen monistumispiteisyydet (C_{max} :n mediaani (N = 156) oli 3,1-kertainen; $AUC_{0-28 \text{ vrk}}$ (N = 155) oli 2,9-kertainen) verrattuna potilaisiin, joille ei annettu tosilitsumabia tai siltuksimabia (N = 64 C_{max} -arvon osalta ja N = 63 $AUC_{0-28 \text{ vrk}}$ -arvon osalta). Sytokiinioireyhtymää sairastavilla potilailla, joita hoidettiin kortikosteroideilla, oli korkeammat Abecma-solujen monistumispiteisyydet (C_{max} :n mediaani (N = 60) oli 2,3-kertainen; $AUC_{0-28 \text{ vrk}}$ (N = 60) oli 2,4-kertainen) verrattuna potilaisiin, joille ei annettu kortikosteroideja (N = 160 C_{max} -arvon osalta ja N = 158 $AUC_{0-28 \text{ vrk}}$ -arvon osalta).

Vastaavasti KarMMA-3-tutkimuksessa sytokiinioireyhtymää sairastavilla potilailla, joita hoidettiin tosilitsumabilla, oli korkeammat Abecma-solujen monistumispiteisyydet (C_{max} :n mediaani (N = 66) oli 1,4-kertainen; $AUC_{0-28 \text{ vrk}}$ (N = 65) oli 1,6-kertainen) verrattuna potilaisiin, joille ei annettu tosilitsumabia (N = 61 C_{max} -arvon osalta ja N = 60 $AUC_{0-28 \text{ vrk}}$ -arvon osalta). Sytokiinioireyhtymää sairastavilla potilailla, joita hoidettiin kortikosteroideilla, oli korkeammat Abecma-solujen monistumispiteisyydet (C_{max} :n mediaani (N = 18) oli 1,7-kertainen; $AUC_{0-28 \text{ vrk}}$ (N = 18) oli 2,2-kertainen) verrattuna potilaisiin, joille ei annettu kortikosteroideja (N = 109 C_{max} -arvon osalta ja N = 107 $AUC_{0-28 \text{ vrk}}$ -arvon osalta).

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden käytön turvallisuutta Abecma-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Varoitoimenpiteenä suositellaan, että eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei anneta vähintään 6 viikkoon ennen lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian aloittamista, Abecma-hoidon aikana eikä ennen kuin immunitaetti on elpynyt hoidon jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy tehdä raskaudesta mahdollisen raskauden selvittämiseksi ennen Abecma-hoidon aloittamista.

Tarkista fludarabiinin ja syklofosfamidin valmisteyhteenvetoista tiedot tehokkaan ehkäisyn tarpeesta potilailla, jotka saavat lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa.

Altistusta koskevia tietoja ei ole riittävästi, jotta voitaisiin antaa suosituksia ehkäisyn kestosta Abecma-hoidon jälkeen.

Raskaus

Idekabtageenivikleuseelin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Idekabtageenivikleuseelilla ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia eläinkokeita sen selvittämiseksi, voiko Abecma-valmisteen antaminen raskaana olevalle naiselle vahingoittaa sikiötä (ks. kohta 5.3).

Ei tiedetä, voiko idekabtageenivikleuseelia kulkeutua sikiöön. Abecma-valmisteen toimintamekanismin perusteella voidaan olettaa, että jos transduoituja soluja kulkeutuu istukan läpi, ne saattavat aiheuttaa sikiötoksisuutta, mukaan lukien plasmasolujen aplasiaa ja hypogammaglobulinemiaa. Siksi Abecma-valmistetta ei suositella raskaana oleville naisille eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä. Raskaana oleville naisille on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä. Raskaudesta Abecma-hoidon antamisen jälkeen on keskusteltava hoitavan lääkärin kanssa.

Abecma-hoitoa saaneen äidin vastasyntyneen lapsen immunoglobuliinitasojen määrittämistä on harkittava.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö idekabtageenivikleuseelisolut ihmisillä äidinmaitoon tai siirtyvätkö ne imettävään lapseen. Imettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.. Imettävälle naiselle on kerrottava imettävään lapseen mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

Hedelmällisyys

Idekabtageenivikleuseelin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla tietoa. Idekabtageenivikleuseelin vaikutuksia miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläinkokeissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Abecma-valmisteella saattaa olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Abecma-valmisteen käyttöön liittyvien neurologisten haittavaikutusten mahdollisuuden vuoksi, mukaan lukien psyykkisen tilan muutokset tai kouristuskohtaukset, Abecma-valmistetta saavan potilaan on vältettävä ajamista tai raskaiden tai mahdollisesti vaarallisten koneiden käyttöä

vähintään 8 viikon ajan Abecma-infuusion jälkeen tai kunnes neurologiset haittavaikutukset ovat hävinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Tässä kohdassa kuvatut turvallisuustiedot perustuvat Abecma-altistukseen KarMMA-, CRB-401- ja KarMMA-3-tutkimuksissa, joissa 409 potilasta, joilla oli uusiutunut ja refraktaarinen multipplei myelooma, sai Abecma-valmistetta. KarMMA- (N = 128) ja CRB-401-tutkimuksissa (N = 56) seurannan (Abecma-infusiosta tietojen keruun katkaisupisteeseen, *data cut-off date*) mediaanikesto oli 20,8 kuukautta. KarMMA-3-tutkimuksessa (N = 225) seurannan mediaanikesto oli 29,3 kuukautta.

Useimmin ilmenneitä haittavaikutuksia (≥ 20 %) olivat muun muassa sytokiinioireyhtymä (84,6 %), neutropenia (80,0 %), anemia (63,6 %), trombositopenia (55,0 %), tarkemmin määrittelemättömän patogeenin aiheuttamat infektiot (43,8 %), hypofosfatemia (33,3 %), ripuli (33,0 %), leukopenia (32,8 %), hypokalemia (32,0 %), uupumus (29,8 %), pahoinvointi (28,1 %), lymfopenia (26,9 %), pyreksia (24,7 %), virusinfektiot (23,2 %), päänsärky (22,5 %), hypokalsemia (22,0 %), hypomagnesemia (21,3 %) ja artralgia (20,0 %); muita yleisiä, harvemmin ilmeneviä haittavaikutuksia, joita pidetään kliinisesti tärkeinä, olivat muun muassa hypotensio (18,6 %), ylempien hengitysteiden infektio (15,6 %), hypogammaglobulinemia (13,7 %), kuumeinen neutropenia (11,2 %), keuhkokuume (11,0 %), vapina (5,6 %), uneliaisuus (5,6 %), enkefalopatia (3,4 %), pyörtyminen (3,2 %) ja afasia (2,9 %).

Vakavia haittavaikutuksia esiintyi 57,2 %:lla potilaista. Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia (≥ 5 %) olivat muun muassa sytokiinioireyhtymä (10,3 %) ja keuhkokuume (7,1 %); muita vakavia, harvemmin ilmeneviä haittavaikutuksia, joita pidetään kliinisesti tärkeinä, olivat muun muassa kuumeinen neutropenia (4,2 %), pyreksia (3,7 %), neutropenia (2,7 %), sepsis (2,7 %), sekavuustila (2,4 %), hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (1,7 %), trombositopenia (1,5 %), enkefalopatia (1,5 %), dyspnea (1,5 %), kouristukset (1,0 %), psyykkisen tilan muutokset (1,0 %), hypoksia (0,7 %) ja disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio (0,5 %).

Yleisimmät asteen 3 tai 4 haittavaikutukset (≥ 5 %) olivat neutropenia (77,3 %), anemia (50,9 %), trombositopenia (42,5 %), leukopenia (31,5 %), lymfopenia (25,9 %), hypofosfatemia (19,8 %), tarkemmin määrittelemättömän patogeenin aiheuttamat infektiot (15,2 %), kuumeinen neutropenia (10,5 %), virusinfektiot (7,6 %), keuhkokuume (6,8 %), hypertensio (6,6 %), hypokalsemia (5,6 %) ja bakteeri-infektiot (5,4 %).

Vaikeusasteen 3 tai 4 haittavaikutuksia havaittiin useammin ensimmäisten kahdeksan infuusion jälkeisen viikon aikana (93,2 %) kuin vähintään kahdeksan viikon kuluttua infusiosta (58,1 %). Yleisimmät, ensimmäisten kahdeksan infuusion jälkeisen viikon aikana raportoidut vaikeusasteen 3 ja 4 haittavaikutukset olivat neutropenia (75,8 %), anemia (47,4 %), trombositopenia (38,6 %), leukopenia (30,3 %), lymfopenia (23,5 %) ja hypofosfatemia (18,3 %).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 3 esitetään yhteenvedo haittavaikutuksista, joita on havaittu kliinisten tutkimusten 409 potilaalla, joita hoidettiin Abecma-valmisteella sallituilla annosmäärillä, joiden vaihteluväli oli $150\text{--}450 \times 10^6$ CAR-positiivista T-solua (ks. kohdan 5.1 taulukosta 6 CAR-positiivisten elinkykyisten T-solujen vastaavat annosten vaihteluvälit KarMMA-tutkimuksessa), sekä markkinoille saattamisen jälkeisessä raportoinnissa ilmoitetuista haittavaikutuksista. Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaisesti jaoteltuina. Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3 Haittavaikutukset, joita on havaittu Abecma-valmisteella hoidetuilla potilailla

Elinluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys kaikissa vaikeusasteissa
Infektiot ^a	Bakteeri-infektiot Virusinfektiot Tarkemmin määrittelemättömän patogeenin aiheuttamat infektiot Sieni-infektiot	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen
Veri ja imukudos	Neutropenia Leukopenia Trombosytopenia Kuumeinen neutropenia Lymfopenia Anemia Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen
Immuunijärjestelmä	Sytokiinioireyhtymä Hypogammaglobulinemia Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi*	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypofosfatemia Hypokalemia Hyponatremia Hypokalsemia Hypoalbuminemia Vähentynyt ruokahalu Hypomagnesemia	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus Delirium ^b	Hyvin yleinen Yleinen
Hermosto	Enkefalopatia ^c Päänsärky* Huimaus ^d Afasia ^e Ataksia ^f Liikehäiriöt ^g Vapina Kouristukset Hemipareesi Immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä**	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen
Sydän	Takykardia* Eteisvärinä*	Hyvin yleinen Yleinen
Verisuonisto	Hypertensio Hypotensio ^{*h}	Hyvin yleinen Hyvin yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dyspnea Yskä Keuhkoedeema Hypoksia*	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu Ripuli Pahoinvointi Ummetus Maha-suolikanavan verenvuoto ⁱ	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Artralgia Myalgia	Hyvin yleinen Yleinen

Elinluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys kaikissa vaikeusasteissa
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pyreksia* Uupumus* ^j Edeema ^k Vilunväristykset* Astenia	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen
Tutkimukset	Alaniiniaminotransferaasi koholla Aspartaattiamino-transferaasi koholla Veren alkalinen fosfataasi koholla C-reaktiivinen proteiini koholla*	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen

* Haittavaikutus, joka on raportoitu sytokiinioireyhtymän ilmentymänä.

** Haittavaikutustietoa ei kerätty kliinisissä tutkimuksissa systemaattisesti.

^a Infektiot-elinluokassa haittavaikutukset on ryhmitelty patogeenin tyyppin ja valikoitujen kliinisten oireyhtymien mukaan.

^b Deliriumissa ovat mukana delirium, desorientaatio, agitaatio, hallusinaatiot ja levottomuus.

^c Enkefalopatia sisältää seuraavat: amnesia, bradyfrenia, kognitiiviset häiriöt, sekavuustilat, alentunut tajunnantaso, huomiokyvyn häiriöt, dyskalkulia, dysgrafia, enkefalopatia, inkoherenssi, letargia, muistihäiriöt, mielenterveyden heikkeneminen, psyykkisen tilan muutokset, metabolinen enkefalopatia, neurotoksisuus, uneliaisuus, horrostila.

^d Huimaukseen kuuluvat heitehuimaus, presynkopee, pyörtyminen, kiertoahuimaus.

^e Afasiaan kuuluvat afasia, dysartria, puheen hitaus ja puheen häiriöt.

^f Ataksiaan kuuluvat ataksia, dysmetria ja kävelyhäiriöt.

^g Liikehäiriöihin kuuluvat liikehäiriöt, lihasspasmit ja lihassheikkous, parkinsonismi.

^h Hypotensioon kuuluvat hypotensio ja ortostaattinen hypotensio.

ⁱ Maha-suolikanavan verenvuotoon kuuluvat maha-suolikanavan verenvuoto, ienverenvuoto, ulosteen verisyys, peräpukamien verenvuoto, meleena ja suun verenvuoto.

^j Uupumukseen kuuluvat uupumus ja huonovointisuus.

^k Edeemaan kuuluvat edeema, perifeerinen edeema, kasvojen edeema, yleistynyt edeema ja perifeerinen turvotus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sytokiinioireyhtymä

Yhdistetyissä tutkimuksissa (KarMMA, CRB-401 ja KarMMA-3) sytokiinioireyhtymää esiintyi 84,6 %:lla Abecma-valmistetta saaneista potilaista. Sytokiinioireyhtymää, jonka vaikeusaste oli vähintään 3 (Lee et al, 2014), esiintyi 5,1 %:lla potilaista; näistä kuolemaan johtanutta (asteen 5) sytokiinioireyhtymää raportoitiin 0,7 %:lla potilaista. Mediaaniaika sytokiinioireyhtymän alkamiselle oli kaikissa vaikeusasteissa 1 vuorokausi (vaihteluväli: 1–17), ja sytokiinioireyhtymän mediaanikesto oli 4 vuorokautta (vaihteluväli: 1–63).

Yleisimpiä sytokiinioireyhtymän ($\geq 10\%$) ilmentymiä olivat pyreksia (82,6 %), hypotensio (29,1 %), takykardia (24,7 %), vilunväristykset (18,8 %), hypoksia (15,9 %), päänsärky (11,2 %) ja C-reaktiivinen proteiini koholla (10,5 %). Haittatapahtumia, joiden vakavuusaste on vähintään 3 ja joita saatetaan havaita sytokiinioireyhtymän yhteydessä, olivat eteisvärinä, hiussuonivuoto-oireyhtymä, hypotensio, hypoksia ja HLH/MAS.

Tutkimusten 409 potilaasta 59,7 %:lle annettiin tosilitsumabia; 37,2 % sai yhden annoksen ja 22,5 % sai useamman kuin yhden annoksen tosilitsumabia sytokiinioireyhtymän hoitoon. Kaiken kaikkiaan 22,7 % potilaista sai ainakin yhden annoksen kortikosteroideja sytokiinioireyhtymän hoitoon. Niistä KarMMA- ja CRB-401-tutkimusten 92 potilaasta, joille annettiin tutkimusvalmistetta tavoiteannoksella 450×10^6 CAR-positiivista T-solua, 54,3 % sai tosilitsumabia ja 22,8 % ainakin yhden kortikosteroidiannoksen sytokiinioireyhtymän hoitoon. Niistä KarMMA-3-tutkimuksen 225 potilaasta, joille annettiin Abecma-infusio, 71,6 % potilaista sai tosilitsumabia ja 28,4 % sai vähintään yhden annoksen kortikosteroideja sytokiinioireyhtymän hoitoon. Ks. kohdasta 4.4 ohjeet tarkkailuun ja hoitoon.

Neurologiset haittavaikutukset, ml. ICANS

Tutkijoiden tekemän neurotoksisuusanalyysin ulkopuolella yleisimpiä neurologisia tai psykiatrisia haittavaikutuksia ($\geq 5\%$) yhdistettyjen tutkimusten 409 potilaan joukossa olivat muun muassa seuraavat: päänsärky (22,5 %), heitehuimaus (12,5 %), sekavuustilat (11,0 %), unettomuus (10,3 %), ahdistuneisuus (5,9 %), vapina (5,6 %) ja uneliaisuus (5,6 %). Muita harvemmin esiintyviä mutta kliinisesti tärkeitä pidettyjä neurologisia haittavaikutuksia olivat muun muassa enkefalopatia (3,4 %) ja afasia (2,9 %).

Tutkijoiden toteamaa neurotoksisuutta, mikä oli ensisijainen CAR-T-soluihin liittyvän neurotoksisuuden arviointimenetelmä KarMMA- ja KarMMA-3-tutkimuksissa, havaittiin 57:llä potilaalla (16,1 %) Abecma-valmistetta saaneista 353 potilaasta, joista 3,1 %:lla neurotoksisuus oli astetta 3 tai 4 (vaikeusasteen 5 tapahtumia ei havaittu). Mediaaniaika ensimmäisen neurotoksisen tapahtuman alkamiselle oli 3 vuorokautta (vaihteluväli: 1–317; yhdelle potilaalle kehittyi enkefalopatia päivänä 317 pahentuneen keuhkokuumeen ja *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttaman koliitin seurauksena). Mediaanikesto oli 3 vuorokautta (vaihteluväli: 1–252; yhdelle potilaalle kehittyi 43 vuorokautta idekabtageenivikleuseeli-infuusion jälkeen asteen 3 neurotoksisuutta, joka korjaantui 252 vuorokauden kuluttua). Kaiken kaikkiaan 7,1 %:lle potilaista annettiin vähintään yksi kortikosteroidiannos CAR-T-soluhoidon liittyvän neurotoksisuuden hoitoon.

Kaikkien tavoiteannosmäärien mukaan tarkasteltuna 7,8 % KarMMA-tutkimuksen potilaista sai vähintään yhden kortikosteroidiannoksen CAR-T-soluhoidon liittyvän neurotoksisuuden hoitoon, kun taas tavoiteannoksella 450×10^6 CAR-positiivista T-solua 14,8 % potilaista sai ainakin yhden kortikosteroidiannoksen.

KarMMA-3-tutkimuksessa kaikista niistä potilaista, jotka saivat vaihteluvälin mukaisen tavoiteannoksen Abecma-hoitoa, 6,7 % sai vähintään yhden kortikosteroidiannoksen CAR-T-soluhoidon liittyvän neurotoksisuuden hoitoon.

Yleisimpiä tutkijoiden toteamia neurotoksisuuden ilmentymiä ($\geq 2\%$) KarMMA- ja KarMMA-3-tutkimusten 353 potilaalla olivat muun muassa sekavuustilat (8,5 %), enkefalopatia (3,4 %), uneliaisuus (2,8 %), afasia (2,5 %), vapina (2,3 %), huomiokyvyn häiriöt (2,0 %) ja dysgraphia (2,0 %). Ks. kohdasta 4.4 ohjeet tarkkailuun ja hoitoon.

Kuumeinen neutropenia ja infektiot

Yhdistetyissä tutkimuksissa infektiota havaittiin 62,8 %:lla tutkituista. Asteen 3 tai 4 infektiota havaittiin 23,2 %:lla potilaista. Asteen 3 tai 4 infektiota, joissa aiheuttajana oli tarkemmin määrittelemätön patogeeni, havaittiin 15,2 %:lla, virusinfektiota 7,6 %:lla, bakteeri-infektiota 4,6 %:lla ja sieni-infektiota 1,2 %:lla potilaista. Tarkemmin määrittelemättömän patogeenin aiheuttamia, kuolemaan johtaneita infektiota raportoitiin 2,0 %:lla potilaista, 0,7 %:lla potilaista oli kuolemaan johtanut sieni- tai virusinfektio ja 0,2 %:lla oli kuolemaan johtanut bakteeri-infektio. Ks. kohdasta 4.4 ohjeet tarkkailuun ja hoitoon.

Kuumeista neutropeniaa (vaikeusaste 3 tai 4) havaittiin 10,8 %:lla potilaista Abecma-infuusion jälkeen. Kuumeinen neutropenia saattaa ilmetä samanaikaisesti sytokiiniöireyhtymän kanssa. Ks. kohdasta 4.4 ohjeet tarkkailuun ja hoitoon.

Pitkittynyt sytopenia

Potilailla saattaa esiintyä lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian ja Abecma-infuusion jälkeen pitkittynyttä sytopeniaa. Yhdistetyissä tutkimuksissa 38,2 %:lla niistä 395 potilaasta, joilla oli asteen 3 tai 4 neutropenia ensimmäisen kuukauden aikana Abecma-infusiosta, haittavaikutus ei ollut väistynyt ensimmäisen kuukauden viimeiseen arviointiin mennessä ja 71,3 %:lla niistä 230 potilaasta, joilla oli asteen 3 tai 4 trombositopenia ensimmäisen kuukauden aikana Abecma-infusiosta, haittavaikutus ei ollut väistynyt ensimmäisen kuukauden viimeiseen arviointiin mennessä. Niiden 151 potilaan joukosta, joiden neutropenia ei korjaantunut 1. kuukauden kuluessa, 88,7 % toipui asteen 3 tai 4 neutropeniasta mediaaniajassa 1,9 kuukautta Abecma-infusiosta laskien. Niiden 164 potilaan joukosta, joiden trombositopenia ei korjaantunut 1. kuukauden kuluessa, 79,9 %

toipui asteen 3 tai 4 trombositopeniasta mediaaniajassa 2,0 kuukautta Abecma-infusiosta laskien. Ks. kohdasta 4.4 ohjeet tarkkailuun ja hoitoon.

Hypogammaglobulinemia

Hypogammaglobulinemiaa raportoitiin 13,7 %:lla Abecma-valmisteella hoidetuista potilaista yhdistetyissä tutkimuksissa. Mediaaniaika hypogammaglobulinemian alkamiselle oli 90 vuorokautta (vaihteluväli 1–326). Ks. kohdasta 4.4 ohjeet tarkkailuun ja hoitoon.

Immunogeenisuus

Abecma voi aiheuttaa anti-CAR-vasta-aineiden muodostumisen. Kliinisissä tutkimuksissa Abecman humoraalista immunogeenisuutta mitattiin määrittämällä seerumin CAR-vasta-aineita ennen Abecma-infusiota ja sen jälkeen. Yhdistetyissä tutkimuksissa (KarMMA, CRB-401 ja KarMMA-3) 3,2 % potilaista sai positiivisen tuloksen ennen infusiota tehdyssä CAR-vasta-ainetestissä. Infusion jälkeen CAR-vasta-aineita havaittiin 56,2 %:lla potilaista. Ei ole todisteita siitä, että ennen infusiota seerumissa olevat tai infusion jälkeen havaittavat CAR-vasta-aineet vaikuttaisivat Abecman solujen monistumiseen, valmisteen turvallisuuteen tai sen tehokkuuteen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Abecma-valmisteeseen liittyvää tietoa yliannostuksesta on vain vähän.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttilinen ryhmä: muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01XL07

Vaikutusmekanismi

Abecma sisältää T-soluja, jotka ilmentävät kimeeristä antigeenireseptoria (CAR). Tämän reseptorin kohteena on B-solujen maturaatioantigeeni (BCMA), jota ilmentyy normaalien ja malignien plasmakomien pinnalla. CAR-konstruktio sisältää anti-BCMA scFv-kohdennusdomeenin, jolla saadaan antigeenispesifisyys, transmembraanidomeenin, CD3-zeeta-T-solun aktivointidomeenin ja 4-1BB-kostimulaattoridomeenin. Antigeenispesifinen Abecma-valmisteen aktivoituminen johtaa CAR-positiivisten T-solujen jakautumiseen, sytokiinin eritykseen ja lopulta BCMA:ta ilmentävien solujen sytolyttiseen kuolemaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

KarMMA-3

KarMMA-3 oli avoin, satunnaistettu ja kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa arvioitiin Abecma-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ja verrattiin sitä standardihoitoon aikuispotilailla, joilla oli uusiutunut ja refraktaarinen multipple myelooma, jota oli hoidettu 2–4 aiemmalla myeloomahoidolla, mukaan lukien immunomodulaatiivisella aineella, proteasomin estäjällä ja daratumumabilla, ja jotka eivät olleet saaneet vastetta viimeksi käytettyyn myeloomahoitoon. Ennen satunnaistamista jokaiselle potilaalle määrättiin jokin standardihoito potilaan edellisen myeloomahoidon perusteella. Standardihoitoja olivat daratumumabi, pomalidomidi, deksametasoni (DPd), daratumumabi, bortetomibi, deksametasoni (DvD), iksatsomibi, lenalidomidi, deksametasoni (IRd), karfiltsomibi,

deksametasoni (Kd) tai elotutsumabi, pomalidomidi, deksametasoni (EPd). Abecma-hoitoryhmään satunnaistetuilla potilailla määrättyä standardihoitoa käytettiin siltahoitona kliinisen tarpeen mukaan.

Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, jotka olivat saaneet vähintään minimaalisen vasteen vähintään yhteen aiempaan hoitoon ja joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1. Tutkimuksesta jätettiin pois potilaat, joilla oli keskushermostoon levinnyt myelooma, aiempia keskushermoston häiriöitä (kuten kouristuskohtauksia) tai joita oli aiemmin hoidettu allogeenisella kantasolusiiirrolla tai millä tahansa geeniterapiapohjaisella syöpähoidolla, syövän hoitoon tarkoitettulla soluterapiatutkimusvalmisteella tai BCMA:han kohdennetulla hoidolla. Tutkimuksesta jätettiin pois myös potilaat, joilla oli käynnissä oleva hoito immunosuppressiivisella valmisteella tai joiden seerumin kreatiniinipuhdistuma oli < 45 ml/min, seerumin aspartaattiaminotransferaasi (ASAT-arvo) tai alaniiniaminotransferaasi (ALAT-arvo) oli $> 2,5$ x normaaliarvon yläraja tai vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) oli < 45 %. Lisäksi tutkimuksen ulkopuolelle suljettiin potilaat, joiden absoluuttinen neutrofiiliarvo oli $< 1\ 000$ /mikrol ja verihiutalemäärä $< 75\ 000$ /mikrol niistä potilaista, joiden luuytimen tumallisista soluista < 50 % oli plasmasoluja, sekä potilaat, joiden verihiutalemäärä oli $< 50\ 000$ /mikrol niistä potilaista, joiden luuytimen tumallisista soluista ≥ 50 % oli plasmasoluja.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko Abecma-hoitoa (N = 254) tai jotakin standardihoitoa (N = 132) uusiutuneen ja refraktaarisen multippelin myelooman hoitoon. Satunnaistaminen ositettiin iän, aiempien myeloomahoitojen ja korkean riskin sytogeneettisten epänormaaliuksien perusteella. Standardihoitoa saaville potilaille annettiin myös Abecma-hoitoa sen jälkeen, kun taudin eteneminen oli vahvistettu.

Abecma-ryhmään satunnaistetut potilaat saivat lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa, joka koostui syklofosamidista (300 mg/m^2 infuusiona laskimoon kolmen päivän ajan) ja fludarabiinista (30 mg/m^2 infuusiona laskimoon kolmen päivän ajan). Kemoterapia alkoi viisi päivää ennen suunniteltua Abecma-valmisteen infuusiopäivää. Ennen afereesiä ja korkeintaan 14 vuorokautta ennen lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian aloittamista sallittiin korkeintaan yksi sykli syöpähoitoa (siltahoitoa) taudin kontrolloimiseksi (DPd, DVd, IRd, Kd tai EPd).

Abecma-ryhmään satunnaistetuista 254 potilaasta 249 potilaalle (98 %) tehtiin leukaferesi ja 225 potilasta (88,6 %) sai Abecma-valmistetta. Näistä 225 potilaasta 192 potilasta (85,3 %) sai myös siltahoitoa. 29 potilaalle ei annettu Abecma-valmistetta seuraavista syistä: kuolema (n = 4), haittatapahtumat (n = 5), potilaan vetäytyminen tutkimuksesta (n = 2), lääkärin päätös (n = 7), lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian kriteerit eivät täytyneet (n = 8) tai valmisteen valmistusvirhe (n = 3).

Sallittu annos oli välillä $150\text{--}540 \times 10^6$ CAR-positiivista T-solua. Todellisten annettujen annosten mediaani oli $445,3 \times 10^6$ CAR-positiivista T-solua (vaihteluväli: $174,9\text{--}529,0 \times 10^6$ CAR-positiivista T-solua). Mediaaniaika leukaferesistä siihen, että valmiste oli saatavilla, oli 35 vuorokautta (vaihteluväli: 24–102 vuorokautta), ja mediaaniaika leukaferesistä infuusioon oli 49 vuorokautta (vaihteluväli: 34–117 vuorokautta).

Standardihoitoryhmään satunnaistetuista 132 potilaasta 126 potilasta (95,5 %) sai hoitoa. Kuusi potilasta keskeytti tutkimukseen osallistumisen eikä saanut hoitoa seuraavista syistä: taudin eteneminen (n = 1), potilaan vetäytyminen tutkimuksesta (n = 3) tai lääkärin päätös (n = 2). Standardihoitoa saaville potilaille sallittiin Abecma-hoito tutkijan pyynnöstä sen jälkeen, kun riippumaton arviointikomitea (Independent Review Committee, IRC) oli todennut taudin etenemisen kansainvälisen myeloomatyöryhmän (IMWG, International Myeloma Working Group) antamien kriteerien mukaan ja vahvistanut, että Abecma-hoito soveltui potilaalle. Näistä potilaista, joille hoidon oli todettu sopivan, 69:lle (54,8 %) tehtiin leukaferesi ja 60 potilasta (47,6 %) sai Abecma-hoitoa.

Taulukossa 4 on yhteenveto lähtötilanteen potilas- ja sairaustiedoista KarMMA-3-tutkimuksessa.

Taulukko 4. Potilaiden lähtötilanteen demografiset ja sairautta koskevat tiedot KarMMa-3-tutkimuksessa

Ominaisuus	Abecma (N = 254)	Standardihoidot (N = 132)
Ikä (vuosina)		
Mediaani (min, max)	63 (30, 81)	63 (42, 83)
≥ 65 vuotta, n (%)	104 (40,9)	54 (40,9)
≥ 75 vuotta, n (%)	12 (4,7)	9 (6,8)
Sukupuoli, mies, n (%)	156 (61,4)	79 (59,8)
Etnisyys, n (%)		
Aasialaiset	7 (2,8)	5 (3,8)
Mustaihoiset	18 (7,1)	18 (13,6)
Valkoihoiset	172 (67,7)	78 (59,1)
ECOG-toimintakykyluokka, n (%)^a		
0	120 (47,2)	66 (50,0)
1	133 (52,4)	62 (47,0)
2	0	3 (2,3)
3	1 (0,4)	1 (0,8)
Potilaat, joilla ekstramedullaarinen plasmasytoma, n (%)	61 (24,0)	32 (24,2)
Aika alkuperäisestä diagnoosista (vuotta)		
n	251	131
mediaani (min, max)	4,1 (0,6; 21,8)	4,0 (0,7; 17,7)
Aiempi kantasolusiirto, n (%)	214 (84,3)	114 (86,4)
Lähtötilanteen sytogeneettinen epänormaalius, n (%)^b		
Korkea riski ^c	107 (42,1)	61 (46,2)
Ei-korkea riski	114 (44,9)	55 (41,7)
Ei voida arvioida / puuttuu	33 (13,0)	16 (12,1)
Muutettu ISS-riskiluokitus lähtötilanteessa (johdettu)^d, n (%)		
ISS-luokka I	50 (19,7)	26 (19,7)
ISS-luokka II	150 (59,1)	82 (62,1)
ISS-luokka III	31 (12,2)	14 (10,6)
Ei tiedossa	23 (9,1)	10 (7,6)
Aiempien myeloomahoitojen jakauma, n (%)		
2	78 (30,7)	39 (29,5)
3	95 (37,4)	49 (37,1)
4	81 (31,9)	44 (33,3)

Ei hoitovastetta aiempien luokkien hoitoihin, n (%)		
IMiD	224 (88,2)	124 (93,9)
Proteasomin estäjä (proteasome inhibitor, PI)	189 (74,4)	95 (72,0)
Anti-CD38-vasta-aineet	242 (95,3)	124 (93,9)
Ei hoitovastetta kolmesti^c, n (%)	164 (64,6)	89 (67,4)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, IMiD = immunomodulaatiiviset aineet, ISS = International Staging System, max = enimmäismäärä; min = vähimmäismäärä

^a Kaikkien tutkittavien ECOG-pisteet olivat 0 tai 1 seulontavaiheessa, mutta lähtötilanteessa pisteet saattoivat olla > 1.

^b Lähtötilanteen sytogeneettinen epänormaalius perustui keskuslaboratorion lähtötilanteen sytogeneettisen analyysiin, mikäli saatavilla. Jos laboratoriota ei ollut käytettävissä tai sitä ei ollut tiedossa, käytettiin seulontaa edeltävää sytogeneettistä analyysiä.

^c Korkeaksi riskiksi määriteltiin deleetio kromosomissa 17p (del[17p]), translokaatio, jossa olivat mukana kromosomit 4 ja 14 (t[4;14]) tai translokaatio, jossa olivat mukana kromosomit 14 ja 16 (t[14;16]).

^d Muutettu ISS johdettiin käyttämällä lähtötilanteen ISS-riskiluokitusta, sytogeneettistä epänormaaliutta ja seerumin laktaattidehydrogenaasitasoa.

^e Ei hoitovastetta kolmesti määritellään seuraavasti: hoitovastetta ei ole saatu immunomodulaatiivisella aineella, proteasomin estäjällä eikä anti-CD38-vasta-aineella.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika (progression-free survival, PFS), jonka riippumaton arviointikomitea (IRC) arvioi kansainvälisen myeloomatyöryhmän IMWG:n Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma -kriteerien perusteella. Muita tehon päätetapahumia olivat kokonaisvaste (overall response rate, ORR), kokonaiselinaika (overall survival, OS) ja potilaan raportoimat tulokset (patient-reported outcomes, PRO). Ennalta määritetyn välialalyysin ajankohtana, jolloin oli saavutettu 80 prosenttia kokonaistavoitteena olevista tapahtumista ja seuranta-ajan mediaani oli 18,6 kuukautta, Abecma-hoitoa saaneilla potilailla oli tilastollisesti merkitsevää paranemista etenemisvapaassa elinajassa verrattuna standardihoitoa saaneisiin potilaisiin (HR = 0,493 (95 %:n CI: 0,38; 0,65, kaksitahoinen p-arvo < 0,0001). Myöhemmän primaarianalyysin tulokset (esitetty taulukossa 5 ja kuvassa 1), kun seuranta-ajan mediaani oli 30,9 kuukautta, olivat yhdenmukaiset välialalyysin kanssa.

Taulukko 5. Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista KarMMa-3-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intention-to-treat, ITT] mukainen populaatio)

	Abecma-ryhmä (N = 254)	Standardihoitoryhmä (N = 132)
Etenemisvapaa elinaika		
Tapahtumien määrä, n (%)	184 (72,4)	105 (79,5)
Mediaani, kuukausina [95 %:n CI] ^a	13,8 [11,8; 16,1]	4,4 [3,4; 5,8]
Riskitiheysuhde [95 %:n CI] ^b	0,49 [0,38; 0,63]	
Kokonaisvaste		
n (%)	181 (71,3)	56 (42,4)
95 %:n CI (%) ^c	(65,7; 76,8)	(34,0; 50,9)
CR tai parempi (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)
Vasteen kesto (DOR), jos paras vaste on CR		
N	111	7
Mediaani, kk [95 %:n CI]	15,7 [12,1; 22,1]	24,1 [4,6; NA]

	Abecma-ryhmä (N = 254)	Standardihoitoryhmä (N = 132)
Vasteen kesto (DOR), jos paras vaste on PR		
N	181	56
Mediaani, kk [95 %:n CI]	16,5 [12,0; 19,4]	9,7 [5,4; 15,5]
MRD-negatiivinen status (NGS:n mukaan) ja \geq CR		
MRD-negatiivisuuden osuus, n (%) ^d	57 (22,4)	1 (0,8)
95 %:n CI (%) ^c	(17,3; 27,6)	(0,0; 2,2)

CI = luottamusväli (confidence interval), CR = täydellinen vaste (complete response), DOR = vasteen kesto (duration of response), MRD = minimaalinen jäännöstauti (minimal residual disease), PR = osittainen vaste (partial response), sCR = tiukka täydellinen vaste (stringent complete response), VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste (very good partial response).

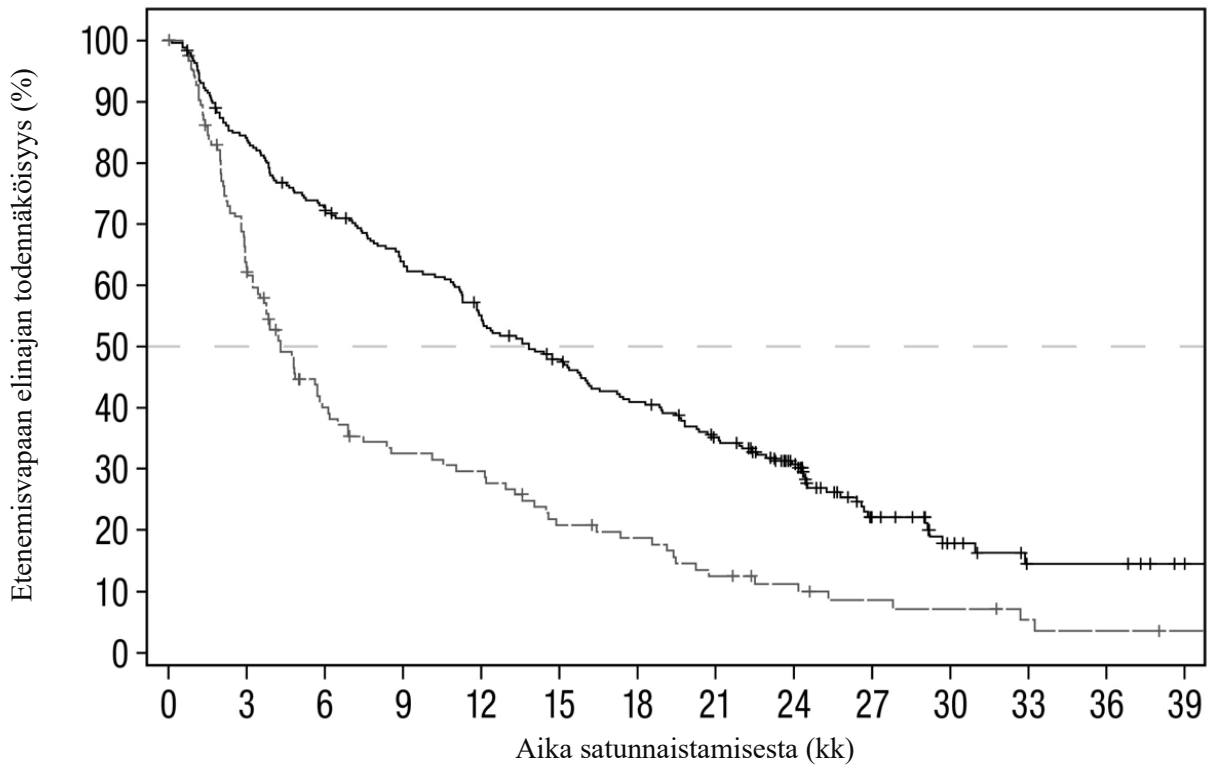
^a Kaplan–Meier-arvio.

^b Perustuu ositettuun, yksiulotteiseen Coxin suhteellisen vaaran malliin.

^c Kaksitahoinen Wald-luottamusväli.

^d MRD-negatiivisuus määriteltiin hoidetun populaation niiden potilaiden prosenttiosuudeksi, jotka saavuttivat täydellisen vasteen (CR), tiukan täydellisen vasteen (sCR) ja MRD-negatiivisen statuksen milloin tahansa 3 kuukauden aikana ennen CR- tai sCR-statuksen saavuttamista taudin etenemiseen tai kuolemaan saakka. Perustuu kynnyksiarvoon 10^{-5} uuden sukupolven (NGS) ClonoSEQ-sekvensointimäärittystä käyttäen.

Kuva 1. Etenemismuuttamattoman elinajan Kaplan–Meier-kuvaaja KarMMa-3-tutkimuksessa riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvioimana (hoitoaikaan [intention-to-treat, ITT] mukainen populaatio)



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä

¾ Abecma

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

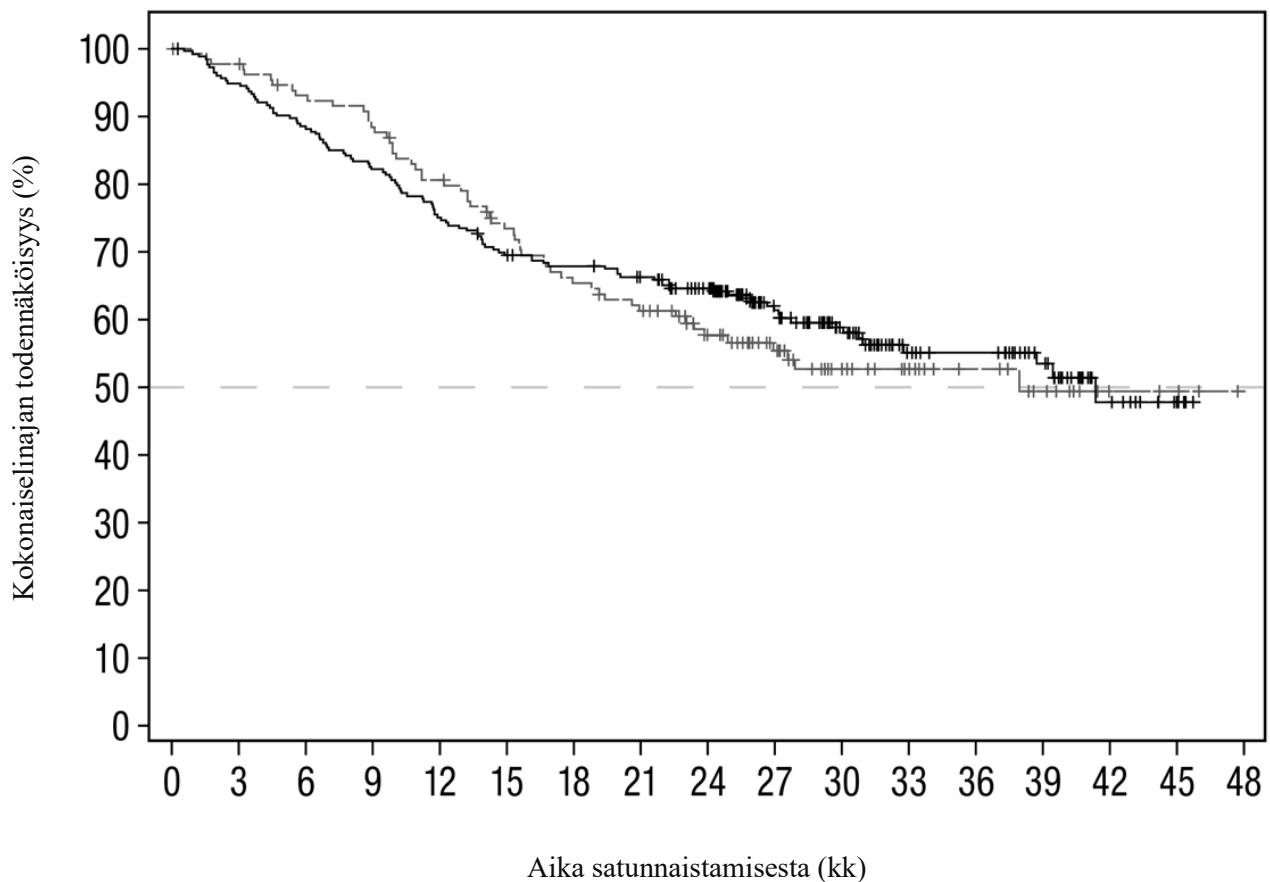
---- Standardihoidot

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

Etenemismuuttamattoman elinajan (PFS) lopullisen analyysin ajankohtana suunnitelluista OS-tapahtumista (overall survival, OS) oli saavutettu 74 %. Standardihoitoa saaneille potilaille sallittiin Abecma-hoito taudin etenemisen toteamisen jälkeen. Tästä syystä kokonaiselinajan tietoja sekoittavat 74 standardihoitoryhmän potilasta (56,1 %), jotka saivat Abecma-hoitoa standardihoidon jälkeen. Abecma-hoidon kokonaiselinajan mediaani oli 41,4 kuukautta (95 %:n CI: 30,9; NR), kun standardihoidon vastavaa mediaani oli 37,9 kuukautta (95 %:n CI: 23,4; NR); HR = 1,01 (95 %:n CI: 0,73; 1,40). Kuvassa 2 on esitetty kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaaja hoitoaiepopulaatioissa (ei korjattu standardihoidosta myöhemmin Abecma-hoitoon siirtyneiden suhteen).

Kuuden kuukauden kuluessa satunnaistamisesta Abecma-ryhmään (30/254; 11,8 %) satunnaistetuista potilaista kuoli suurempi osuus kuin standardihoitoryhmään satunnaistetuista potilaista (9/132; 6,8 %). Abecma-ryhmän 30:stä varhain kuolleesta potilaasta 17 potilasta ei koskaan saanut Abecma-hoitoa, ja 13 potilasta näistä 17 potilaasta kuoli taudin etenemiseen. Varhaisen kuoleman suurentuneeseen riskiin liittyy korkean riskin tekijöitä, kuten korkean riskin sytogeneettistä epänormaaliutta, R-ISS-riskiluokituksen III mukainen tauti, ekstramedullaarisia plasmasytomeia tai suuri kasvaintaakka (kohdassa 4.4 on lisätietoa nopeasti etenevästä taudista).

Kuva 2. Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaaja KarMMA-3-tutkimuksessa riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvioimana (hoitoaikeen [intention-to-treat, ITT] mukainen populaatio)



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä

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

KarMMA

KarMMA oli avoin, yksihaarainen monikeskustutkimus, jossa arvioitiin Abecma-valmisteen tehoa ja turvallisuutta aikuispotilailla, joilla oli uusiutunut ja refraktaarinen multipple myelooma, jota oli hoidettu ainakin kolmella aiemmalla myeloomahoidolla, mukaan lukien immunomodulaatiivisella aineella, proteasomin estäjällä ja anti-CD38-vasta-aineella, ja jotka eivät olleet saaneet vastetta viimeksi käytettyyn hoitoon. Tutkimuksesta jätettiin pois potilaat, joilla oli keskushermostoon levinnyt myelooma tai joita oli aiemmin hoidettu muilla BCMA:han kohdennetuilla hoidoilla, allogeenisella kantasolusiirrolla tai geeniterapialla tai muulla geenimuunnellulla T-soluhoidolla. Tutkimuksesta jätettiin pois myös potilaat, joilla oli aiempia keskushermoston häiriöitä (kuten kouristuskohhtauksia), riittämätön maksan, munuaisten, luuytimen, sydämen tai keuhkojen toiminta tai käynnissä oleva hoito immunosuppressiivisella valmisteella.

Tutkimukseen kuului hoitoa edeltävä vaihe (seulonta, leukaferesi ja tarvittaessa siltahoito); hoito (lymfodepletiivinen kemoterapia ja Abecma-infuusio); ja jälkihoito (jatkuu edelleen), joka kestää vähintään 24 kuukauden ajan Abecma-infusiosta tai kunnes tauti on dokumentoidusti lähtenyt etenemään – kumpi tahansa on pidempi. Lymfosyyttejä vähentävä kemoterapiajakso oli yksi 3-päiväinen sykli syklofosfamidia (300 mg/m² laskimoinfuusiona päivittäin 3 vuorokauden ajan) ja fludarabinia (30 mg/m² laskimoinfuusiona päivittäin 3 vuorokauden ajan); jakso aloitettiin 5 vuorokautta ennen Abecma-infusion tavoiteltua antopäivää. Potilaita pidettiin

sairaalassa 14 vuorokauden ajan Abecma-infuusion jälkeen tarkkailua varten ja mahdollisen sytokiinioireyhtymän ja neurotoksisuuden hoitamiseksi.

Tutkimukseen mukaan otetuista 140 potilaasta (eli niistä, joille suoritettiin leukaferesi) 128 potilaalle annettiin Abecma-infuusio. Tutkimuksen 140 potilaasta vain yksi ei saanut Abecma-valmistetta valmistuksen epäonnistumisen vuoksi. Yhtätoista muuta potilasta ei hoidettu Abecma-valmisteella seuraavista syistä: lääkärin päätös (n = 3), potilaan vetäytyminen tutkimuksesta (n = 4), haittatapahtumat (n = 1), etenevä sairaus (n = 1) tai kuolema (n = 2) ennen Abecma-valmisteen antamista.

Syöpähoito taudin kontrolloimiseksi sallittiin afereesin ja lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian välillä (siltahoito) niin, että viimeinen annos annettiin ainakin 14 vuorokautta ennen lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian aloittamista. Suurin osa (87,5 %) Abecma-valmisteella hoidetuista 128 potilaasta sai syöpähoitoa taudin kontrolloimiseksi tutkijan harkinnan mukaisesti.

Kliinisen tutkimuksen tavoiteannokset olivat 150, 300 tai 450 x 10⁶ CAR-positiivista T-solua infuusiota kohden. Sallittu annos oli välillä 150–540 x 10⁶ CAR-positiivista T-solua. Alla olevassa taulukossa 4 esitetään kliinisessä tutkimuksessa käytetyt, CAR-positiivisten T-solujen kokonaismäärään perustuvat tavoiteannosmäärät ja niitä vastaavat todellisten annettujen annosten vaihteluvälit, kun annokseksi määritellään CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut.

Taulukko 6 CAR-positiivisten T-solujen kokonaismäärän annos ja vastaava CAR-positiivisten elinkykyisten T-solujen (x 10⁶) annoksen vaihteluväli – KarMMA-tutkimus

CAR-positiivisten T-solujen kokonaismäärään perustuva tavoiteannos: sisältää sekä elinkykyiset että ei-elinkykyiset solut (x 10 ⁶)	CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut (x 10 ⁶) (min, max)
150	133–181
300	254–299
450	307–485

Taulukossa 7 on yhteenveto lähtötilanteen potilas- ja sairaustiedoista tutkimukseen mukaan otetun ja hoidetun populaation osalta.

Taulukko 7 Tutkimuspopulaation lähtötilanteen demografiset ja sairautta koskevat tiedot – KarMMA-tutkimus

Ominaisuus	Mukaan otettujen kokonaismäärä (N = 140)	Hoidettujen kokonaismäärä (N = 128)
Ikä (vuotta)		
Mediaani (min; max)	60,5 (33; 78)	60,5 (33; 78)
≥ 65 vuotta, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 vuotta, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Sukupuoli, mies n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)

Ominaisuus	Mukaan otettujen kokonaismäärä (N = 140)	Hoidettujen kokonaismäärä (N = 128)
Etnisyys, n (%)		
Aasialaiset	3 (2,1)	3 (2,3)
Mustaihoiset	8 (5,7)	6 (4,7)
Valkoihoiset	113 (80,7)	103 (80,5)
ECOG-toimintakykyluokka, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)
Potilaat, joilla ekstramedullaarinen plasmasytoma, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Aika alkuperäisestä diagnoosista (vuotta), mediaani (min; max)	6 (1,0; 17,9)	6 (1,0; 17,9)
Aiempi kantasolusiirto, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Lähtötilanteessa sytogeneettisesti korkea riski^{b, c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Muutettu ISS-riskiluokitus lähtötilanteessa (johdettu)^d, n (%)		
ISS-luokka I	14 (10,0)	14 (10,9)
ISS-luokka II	97 (69,3)	90 (70,3)
ISS-luokka III	26 (18,6)	21 (16,4)
Ei tiedossa	3 (2,1)	3 (2,3)
Aiempien myeloomahoitojen määrä^e, mediaani (min; max)	6 (3; 17)	6 (3; 16)
Ei hoitovastetta kolmesti^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Kreatiniinipuhdistuma (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 – < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 – < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 – < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

max = enimmäismäärä; min = vähimmäismäärä

^a Näiden potilaiden seulontavaiheen ECOG-pisteet olivat < 2, mutta ne huononivat myöhemmin ≥ 2:een lähtötasolla ennen LD-solunsalpaajahoidon aloittamista.

^b Lähtötilanteen sytogeneettinen epänormaalius perustui keskuslaboratorion lähtötilanteen sytogeneettisen analyysiin, mikäli saatavilla. Jos laboratoriota ei ollut käytettävissä tai sitä ei ollut, käytettiin seulontaa edeltävää sytogeneettistä analyysiä.

^c Korkeaksi riskiksi määriteltiin deleetio kromosomissa 17p (del[17p]), translokaatio, jossa olivat mukana kromosomit 4 ja 14 (t[4;14]) tai translokaatio, jossa olivat mukana kromosomit 14 ja 16 (t[14;16]).

^d Muutettu ISS johdettiin käyttämällä lähtötilanteen ISS-riskiluokitusta, sytogeneettistä epänormaaliutta ja seerumin laktaattidehydrogenaasitasoa.

^e Yhdeksi hoidoksi katsottiin induktio joko hematopoeettisten kantasolujen siirron kanssa tai ilman sitä ja yhdessä ylläpito-hoidon kanssa tai ilman sitä.

^f Ei hoitovastetta kolmesti määritellään seuraavasti: hoitovastetta ei ole saatu immunomodulaatiivisella aineella, proteasomin estäjällä eikä anti-CD38-vasta-aineella.

Mediaaniaika leukaferesistä siihen, että valmiste oli saatavilla, oli 32 vuorokautta (vaihteluväli: 24–55 vrk), ja mediaaniaika leukaferesistä infuusioon oli 40 vuorokautta (vaihteluväli: 33–79 vrk). Kaikkien tosiasiallisten tässä kliinisessä tutkimuksessa annettujen tavoiteannosten mediaani oli $315,3 \times 10^6$ CAR-positiivista T-solua (vaihteluväli 150,5–518,4).

Tehokkuus arvioitiin kokonaisvasteen (overall response rate, ORR), täydellisen vasteen (complete response, CR) ja vasteen keston (duration of response, DOR) pohjalta; arvioinnin suoritti riippumaton arviointikomitea. Minimaalinen jäännöstauti (minimal residual disease, MRD) seuraavan sukupolven sekvensointia (next-generation sequencing, NGS) käyttäen oli yksi muista tehon päätetapahtumista.

Taulukossa 8 esitetään kliinisen tutkimuksen kaikkien tavoiteannosten ($150\text{--}450 \times 10^6$ CAR-positiivista T-solua) teho. Kaikkien Abecma-valmisteella hoidettujen potilaiden seurannan mediaaniaika oli 19,9 kuukautta.

Taulukko 8 Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista KarMMA-tutkimuksessa

	Mukaan otettuja ^a (N = 140)	Hoidettu populaatio Abecma-valmisteen tavoiteannos (CAR-positiiviset T-solut)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Yhteensä 150–450 x 10 ⁶ (N = 128)
Kokonaisvaste (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
95 %:n CI ^c	59,4; 74,9	6,8; 93,2	56,4; 79,1	68,6; 90,7	65,8; 81,1
CR tai parempi, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
95 %:n CI ^c	22,4; 37,6	0,6; 80,6	18,4; 40,6	25,9; 53,1	24,7; 40,9
VGPR tai parempi, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
95 %:n CI ^c	40,3; 56,9	6,8; 93,2	32,4; 56,7	50,6; 77,3	44,5; 61,8
MRD-negatiivinen status^d ja ≥ CR					
Perustuu hoidettuihin potilaisiin	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
95 %:n CI	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
Aika vasteeseen, n	94	2	48	44	94
Mediaani (kk)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Min; max	0,5; 8,8	1,0; 1,0	0,5; 8,8	0,9; 2,0	0,5; 8,8
Vasteen kesto (PR tai parempi)^e, n	94	2	48	44	94
Mediaani (kk)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
95 %:n CI	8,0; 11,4	2,8; 28,8	5,4; 11,0	10,3; 17,0	8,0; 11,4

CAR = kimeerinen antigeenireseptori (chimeric antigen receptor); CI = luottamusväli (confidence interval); CR = täydellinen vaste (complete response); MRD = minimaalinen jäännöstauti (minimal residual disease); NE = ei arvioitavissa (not estimable); PR = osittainen vaste (partial response); sCR = tiukka täydellinen vaste (stringent complete response); VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste (very good partial response).

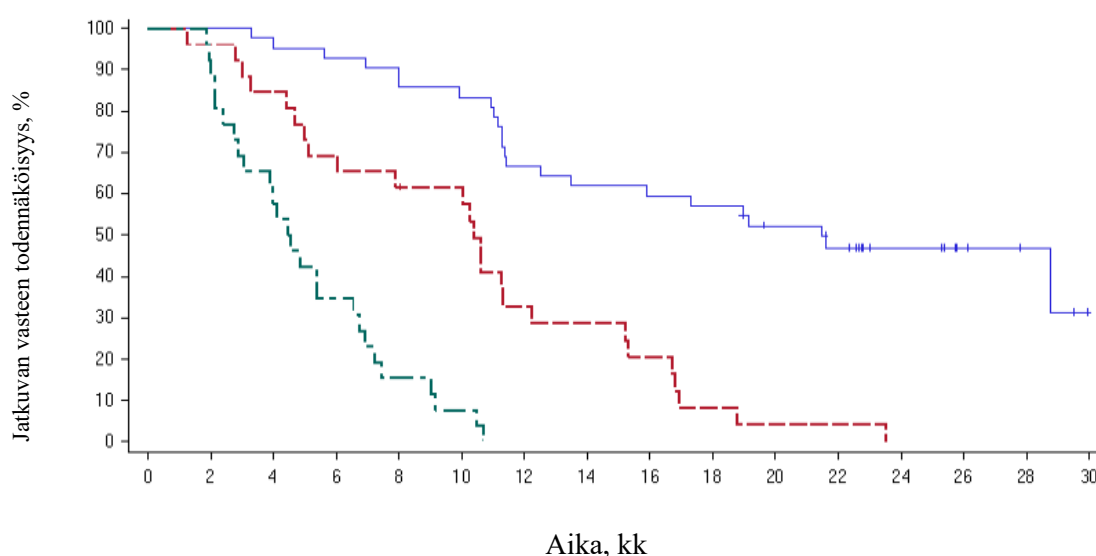
^a Kaikki potilaat, joille suoritettiin leukaferesi.

^b 150×10^6 CAR-positiivisen T-solun annos ei kuulu hyväksytyyn annoksen vaihteluväliin.

- ° Hoidettu populaatio ja mukaan otettu populaatio yhteensä: Wald-luottamusväli; yksittäisille tavoiteannosmäärille Clopper–Pearsonin eksakti luottamusväli.
- d Perustuu kynnyksiarvoon 10^{-5} uuden sukupolven sekvensointimäärittystä käyttäen. MRD-negatiivisuuden prosenttiosuuden 95 %:n luottamusvälissä käytetään Clopper–Pearsonin eksaktia luottamusväliä yksittäisille tavoiteannosmäärille ja hoidetulle populaatiolle.
- e Mediaani ja 95 %:n luottamusväli perustuvat Kaplan–Meierin lähestymistapaan.
- Huomautus: Tavoiteannos on 450×10^6 CAR-positiivista T-solua vaihteluvälillä $150\text{--}540 \times 10^6$ CAR-positiivista T-solua. 150×10^6 CAR-positiivisen T-solun annos ei kuulu hyväksytyyn annoksen vaihteluväliin.

Kuvassa 3 esitetään vasteen keston Kaplan–Meier-käyrä parhaan kokonaisvasteen mukaan.

Kuva 3 Vasteen keston Kaplan–Meier-käyrä parhaan kokonaisvasteen mukaan (Abecma-valmisteella hoidettu populaatio); vasteen keston on määrittänyt riippumaton arviointikomitea IMWG-kriteerien mukaisesti – KarMMA-tutkimus



CR tai parempi	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 tai parempi: tutkittavia: 42, tapahtumia: 23, mediaani: 21,45 (95 %:n CI: 12,52; NE).
 - - - VGPR: tutkittavia: 26, tapahtumia: 25, mediaani: 10,38 (95 %:n CI: 5,09; 12,22).
 - - - PR: tutkittavia: 26, tapahtumia: 26, mediaani: 4,50 (95 %:n CI: 2,86; 6,54)

CI = luottamusväli (confidence interval); IMWG = kansainvälinen myeloomatyöryhmä (International Myeloma Working Group); NE = ei arvioitavissa (not estimable). Kuvassa 3 on mukana kaksi potilasta, jotka saivat 150×10^6 CAR-positiivisen T-solun annoksen, joka ei kuulu hyväksytyyn annoksen vaihteluväliin.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Abecma-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa potilaista 163 (39,9 %) oli vähintään 65-vuotiaita ja 17 (4,2 %) oli vähintään 75-vuotiaita. Abecma-valmisteen turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja näiden potilaiden ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Abecma-valmisteen käytöstä kypsien B-solukasvainten hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Abecma-infuusion jälkeen CAR-positiiviset T-solut jakautuvat ja läpikäyvät nopean multi-log-monistumisen, jota seuraa biekspontiaalinen solumäärän pieneneminen. Solujen huippupitoisuus ääreisveressä saavutettiin 11 vuorokauden mediaaniajassa (T_{max}) infuusiosta laskien.

Abecma-soluja voi esiintyä ääreisveressä 1 vuoden ajan infuusion jälkeen.

Abecma-valmisteen transgeenitasot olivat positiivisesti yhteydessä objektiiviseen syöpävasteeseen (osittainen vaste tai parempi). KarMMA-3-tutkimuksessa Abecma-valmistetta saaneiden potilaiden C_{max} -tasojen mediaani oli vasteen saaneilla ($N = 180$) noin 5,4 kertaa suurempi kuin vastaavat tasot niillä, jotka eivät saaneet vastetta ($N = 40$). Mediaani $AUC_{0-28\text{ vrk}}$ oli vasteen saaneilla ($N = 180$) noin 5,5 kertaa korkeampi kuin niillä, jotka eivät saaneet vastetta ($N = 38$). KarMMA-tutkimuksessa Abecma-valmistetta saaneiden potilaiden C_{max} -tasojen mediaani oli vasteen saaneilla ($N = 93$) noin 4,5 kertaa suurempi kuin vastaavat tasot niillä, jotka eivät saaneet vastetta ($N = 34$). Mediaani $AUC_{0-28\text{ vrk}}$ oli vasteen saaneilla ($N = 93$) noin 5,5 kertaa korkeampi kuin niillä, jotka eivät saaneet vastetta ($N = 32$).

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Abecma-valmisteella ei ole tehty munuaisten ja maksan vajaatoimintaa koskevia tutkimuksia.

Iän, painon, sukupuolen ja etnisyyden vaikutus

Iällä (vaihteluväli: 30–81) ei ollut vaikutusta Abecma-valmisteen monistumisparametreihin. Alle 18-vuotiaiden Abecma-farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu.

Kehonpainoltaan pienemmillä potilailla havaittiin suurempi solujen monistuminen. Koska solunjakautumisen farmakokinetiikassa esiintyy laajaa vaihtelevuutta, painon kokonaisvaikutusta Abecma-valmisteen monistumisparametreihin ei voida pitää kliinisesti merkittävänä.

Sukupuolella ei ole vaikutusta Abecma-valmisteen monistumisparametreihin.

Rodulla ja etnisyydellä ei ole merkittävää vaikutusta Abecma-valmisteen monistumisparametreihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Abecma-valmiste koostuu geneettisesti muokatuista ihmisen T-soluista, eikä siksi ole olemassa edustavia määryksiä *in vitro* tai malleja *ex vivo* tai *in vivo*, jotka voisivat täsmällisesti kuvata tämän ihmisperäisen valmisteen toksikologisia piirteitä. Siksi ei ole tehty konventionaalisia lääkekehityksessä käytettäviä toksisuutta koskevia tutkimuksia.

Abecma-valmisteella ei ole tehty genotoksisuutta tai karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia.

In vitro -solunjakautumiskokeissa, joissa luovuttajina oli terveitä henkilöitä ja potilaita, ei havaittu todisteita transformaatiosta ja/tai immortalisaatiosta. Abecma-T-soluissa ei myöskään havaittu suosivaa integraatiota lähelle huolta aiheuttavia geenejä.

Valmisteen luonne huomioon ottaen ei ole tehty tutkimuksia, joilla arvioitaisiin sen vaikutuksia hedelmällisyyteen, lisääntymiseen ja kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

CryoStor CS10 (sisältää dimetyylisulfoksidia)
Natriumkloridi
Natriumglukonaatti
Natriumasetaattitrihydraatti
Kaliumkloridi
Magnesiumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

1 vuosi.

Jokainen pussi on infusoitava 1 tunnin kuluessa sulattamisen aloittamisesta. Sulattamisen jälkeen infuusion tarkoitettu tuote on pidettävä huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C).

6.4 Säilytys

Abecma-valmistetta on säilytettävä nestetyypen höyryfaasissa (≤ -130 °C), ja valmisteen on pysyttävä jäätyneenä, kunnes potilas on valmis hoitoon. Näin varmistetaan, että potilaalle on käytettävissä elinkykyisiä soluja. Sulatettua lääkevalmistetta ei saa pakastaa uudelleen.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Etyleenivinyylisetaatti-kryosäilytuspussi(t), jo(i)ssa on sulkimella varustettu lisäysletku; sisältää 10–30 ml (50 ml:n pussi), 30–70 ml (250 ml:n pussi) tai 55–100 ml (500 ml:n pussi) soludispersiota.

Jokainen kryosäilytuspussi on yksittäispakattu metallikoteloon.

Yksi yksittäinen hoitoannos koostuu yhdestä tai useammasta samankokoisesta ja saman verran täytetystä infuusiopussista.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Abecma on kuljetettava hoitopaikan sisällä suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa pakkauksissa.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Abecma-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä käsineitä ja silmiensuojaimia), jotta vältetään infektioautien mahdollinen tarttuminen.

Valmistelu ennen antamista

Ennen Abecma-infuusion antamista on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Abecma-kotelon/-koteloiden, infuusiopussin/-pussien ja infuusion luovutussertifikaatin (RfIC)

potilastunnisteita. Abecma-infuusiopussia ei saa poistaa kotelosta, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät vastaa sen potilaan tietoja, jolle hoito on tarkoitus antaa. On otettava välittömästi yhteyttä yritykseen, jos etikettien ja potilastunnusten välillä on eroja.

Jos hoitoa varten on vastaanotettu useampi kuin yksi infuusiopussi, sulata infuusiopussit yksi kerrallaan. Abecma-valmisteen sulatuksen ja infuusion ajoitus on koordinoitava. Infuusion aloitusaika on varmistettava etukäteen ja sovitettava sulattamisen kanssa niin, että Abecma on valmis infuusiota varten, kun potilas on valmiina.

Sulatus

- Poista Abecma-infuusiopussi kotelosta ja tarkasta ennen valmisteen sulattamista, ettei pussi ole rikkoutunut. Jos pussi vaikuttaa vahingoittuneelta tai vuotavalta, sitä ei saa käyttää infuusion. Se on hävitettävä noudattaen paikallisia ohjeita ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelystä.
- Laita infuusiopussi toisen steriilin pussin sisälle.
- Sulata Abecma noin 37 °C:n lämpötilassa käyttäen hyväksytyä sulatuslaitetta tai vesihaudetta, kunnes infuusiopussissa ei ole enää näkyvästi jäätä. Sekoita pussin sisältöä varovaisesti paakkuuntuneen soluaineuksen hajottamiseksi. Jos näkyviä solupaakkuja on jäljellä, jatka pussin sisällön varovaista sekoittamista. Pienten soluainepaakkujen pitäisi hajota varovaisella manuaalisella sekoituksella. Abecma-valmistetta ei saa pestä, sentrifugoida eikä suspensoida uuteen väliaineeseen ennen infuusiota.

Antaminen

- Esitäytä infuusioletku 9 mg/ml:n (0,9-prosenttisella) natriumkloridi-injektionesteellä ennen infuusiota.
- Anna Abecma-infuusio 1 tunnin kuluessa sulattamisen aloittamisesta. Käytä infuusiossa suurinta painovoiman avulla saavutettavaa mutta siedettyä virtausnopeutta.
- Kun infuusiopussin koko sisältö on infusoitu, huuhtelee laskimolinja samalla infuusionopeudella käyttäen 0,9 mg/ml:n (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionestettä. Näin varmistetaan, että potilas on saanut Abecma-pussin koko sisällön.
- Käytä samaa menetelmää kaikkien samalle tunnistetulle potilaalle annettavien lisäpussien infuusiossa.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Vahinkoaltistumisen tapahduttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin Abecma-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksissa Abecma-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä ja hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1539/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. elokuuta 2021

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8. kesäkuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Päähkohdat:

Tosilitsumabin saatavuus ja hoitokeskuksen asianmukaisuus hallitun jakelun ohjelman mukaisesti

Myyntiluvan haltija varmistaa, että Abecma-hoitoa jakelevilla sairaaloilla ja niiden yhteydessä olevilla hoitoyksiköillä on erityinen pätevyys sovitun hallitun jakelun ohjelman mukaisesti:

- varmistamalla, että ennen Abecma-infuusiota hoitokeskuksessa on välittömästi käytettävissä yksi annos tosilitsumabia jokaiselle potilaalle. Hoitokeskuksessa on oltava käytettävissään lisäannos tosilitsumabia kahdeksan tunnin sisällä edellisen annoksen antamisesta. Jos tosilitsumabia ei poikkeustapauksessa ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön takia, on varmistettava, että jokin muu sopiva vaihtoehto sytokiinioireyhtymän hoitamiseksi on saatavilla hoitolaitoksessa tosilitsumabin sijaan.
- varmistamalla, että potilaiden hoitoon osallistuvat terveydenhuollon ammattilaiset ovat suorittaneet koulutusohjelman.

Koulutusohjelma

Ennen Abecma-valmisteen markkinoilletuloa myyntiluvan haltijan täytyy hyväksyttää koulutusmateriaalien sisältö ja muoto kussakin jäsenvaltiossa kansallisella toimivaltaisella viranomaisella.

Koulutusohjelma terveydenhuollon ammattilaisille

Kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan määrävän, toimittavan ja antavan Abecma-valmistetta, toimitetaan ”Opas terveydenhuollon ammattilaiselle”, joka sisältää tietoa seuraavista:

- sytokiinioireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten tunnistaminen, ml. ICANS
- sytokiinioireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten hoitaminen, ml. ICANS
- sytokiinioireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten riittävä seuranta, ml. ICANS
- ohjeet varmistamaan kaiken oleellisen tiedon antamisesta potilaille
- ohjeet varmistamaan, että ennen Abecma-infuusiota hoitokeskuksessa on välittömästi käytettävissä yksi annos tosilitsumabia jokaiselle potilaalle. Hoitolaitoksella on oltava käytettävissään lisäannos tosilitsumabia kahdeksan tunnin sisällä edellisen annoksen antamisesta. Jos tosilitsumabia ei poikkeustapauksessa ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön takia, on varmistettava, että jokin muu sopiva vaihtoehto sytokiinioireyhtymän hoitamiseksi on saatavilla hoitolaitoksessa.
- yhteystiedot kasvainnäytteen testaamista varten T-soluperäisen sekundaarisen syövän ilmenemisen jälkeen
- tietoa turvallisuutta ja tehoa koskevasta pitkäaikaisesta seurantatutkimuksesta sekä tietoa tutkimukseen osallistumisen tärkeydestä
- ohjeet varmistamaan, että haittavaikutuksista ilmoitetaan asiaankuuluvasti ja tarkoituksenmukaisesti
- ohjeet varmistamaan, että yksityiskohtaiset ohjeet sulatusmenettelystä on toimitettu.

Potilaille tarkoitettu koulutusohjelma

Kaikille Abecma-valmistetta saaville potilaille annetaan potilaskortti, joka sisältää seuraavat keskeiset tiedot:

- sytokiinioireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten riskit, jotka liittyvät Abecma-valmisteen käyttöön
- tarve ilmoittaa välittömästi epäillyn sytokiinioireyhtymän ja neurotoksisuuden oireista potilasta hoitavalle lääkärille
- tarve pysyä sen paikan läheisyydessä, jossa Abecma-valmistetta annettiin, vähintään 4 viikon ajan Abecma-infusion jälkeen
- tarve pitää potilaskortti aina mukana
- muistutus potilaille näyttää potilaskorttia kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, myös hätätilanteissa, sekä viesti terveydenhuollon ammattilaisille, että potilas käyttää Abecma-valmistetta
- kentät, joihin merkitään lääkkeen määräjän yhteystiedot ja eränumero.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Jotta voidaan luonnehtia paremmin Abecma-valmisteiden pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta aikuispotilaille, joilla on uusiutunut ja refraktaarinen multippeli myelooma, kun potilas on saanut vähintään kahta edeltävää hoitoa, jotka ovat sisältäneet immunomodulaatiivista ainetta, proteasomin estäjää ja anti-CD38-vasta-ainetta ja kun potilaan sairaus on edennyt viimeisimmän hoidon aikana, myyntiluvan haltijan on tehtävä rekisteristä saatavaan aineistoon perustuva prospektiivinen tutkimus ja toimitettava sen tulokset sovitun protokollan mukaisesti.	Väliraportit on toimitettava riskienhallintasuunnitelman mukaisesti. Tutkimustulosten loppuraportti: Vuoden 2043 ensimmäinen vuosineljännes

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (KOTELO)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abecma 260–500 x 10⁶ solua infuusionesteessä, dispersio
idekabtageenivikleuseeli (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologiset ihmisen T-solut, jotka on geenimuunneltu *ex vivo* B-solujen maturaatioantigeenia (BCMA) tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavan lentivirusvektorin (LVV) avulla.

Sisältää 260–500 x 10⁶ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: CryoStor CS10 (sisältää dimetyylisulfoksidia), natriumkloridi, natriumglukonaatti, natriumasetaattitrihydraatti, kaliumkloridi, magnesiumkloridi, injektioneiteisiin käytettävä vesi. **Katso lisätietoja pakkausselosteesta.**

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

10–30 ml/pussi

30–70 ml/pussi

55–100 ml/pussi

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa säteilyttää.

Laskimoon.

Sekoita pussin sisältöä varovasti sulatuksen aikana.

Leukosyyttejä poistavaa suodatinta EI SAA käyttää.

Tunnista valmiste ja sen aiottu saaja asianmukaisesti..

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä pakastettuna nestetyypen höyryfaasissa (≤ -130 °C).
Älä sulata valmistetta ennen kuin juuri ennen käyttöä.
Ei saa pakastaa uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja.
Käyttämätön lääke tai jätemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1539/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT**SEC:**

Etunimi:

Sukunimi:

Potilaan syntymäaika:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

Pussin tunniste:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET**

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT

INFUUSIOPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abecma 260–500 x 10⁶ solua infuusionesteessä, dispersio
idekabtageenivikleuseeli (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologiset ihmisen T-solut, jotka on geenimuunneltu *ex vivo* B-solujen maturaatioantigeenia (BCMA) tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavan lentivirusvektorin (LVV) avulla.

Sisältää 260–500 x 10⁶ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: CryoStor CS10 (sisältää dimetyylisulfoksidia), natriumkloridi, natriumglukonaatti, natriumasetaattitrihydraatti, kaliumkloridi, magnesiumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

10–30 ml/pussi

30–70 ml/pussi

55–100 ml/pussi

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa säteilyttää.

Laskimoon.

Sekoita pussin sisältöä varovasti sulatuksen aikana.

Leukosyyttejä poistavaa suodatinta EI SAA käyttää.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä pakastettuna nestetyyppisen höyryfaasissa (≤ -130 °C).
Älä sulata valmistetta ennen kuin juuri ennen käyttöä.
Ei saa pakastaa uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja.
Käyttämätön lääke tai jätemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1539/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT**SEC:**

Etunimi:

Sukunimi:

Potilaan syntymäaika:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

Pussin tunniste:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET**

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

JOKAISISSA YHDELLE POTILAALLE TARKOITETTUUN TOIMITUKSEEN SISÄLTÄVÄSSÄ INFUUSION LUOVUTUSSERTIFIKAATISSA (RfIC) ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abecma 260–500 x 10⁶ solua infuusionesteessä, dispersio
idekabtageenivikleuseeli (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologiset ihmisen T-solut, jotka on geenimuunneltu *ex vivo* B-solujen maturaatioantigeenia (BCMA) tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavan lentivirusvektorin (LVV) avulla.

3. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ JA LÄÄKEVALMISTEEN ANNOS

Pussin tunniste antoa varten	Todellinen täyttötilavuus (ml)*	CAR-positiivisten elinkykyisten T-solujen määrä per pussi
Pussin tunniste:		
Pussin tunniste: <input type="checkbox"/> N/A		
Pussin tunniste: <input type="checkbox"/> N/A		
Pussin tunniste: <input type="checkbox"/> N/A		
Pussin tunniste: <input type="checkbox"/> N/A		
Pussin tunniste: <input type="checkbox"/> N/A		
Pussin tunniste: <input type="checkbox"/> N/A		
Pussin tunniste: <input type="checkbox"/> N/A		
Antoa varten tarvittavien pussien määrä yhteensä	Annoksen tilavuus yhteensä	Annos (CAR-positiivisten elinkykyisten T-solujen määrä yhteensä)

*Todellinen tilavuus tarkoittaa kuhunkin pussiin täytetyn lääkkeen tilavuutta, eikä se ole välttämättä sama kuin lääkkeen pussin etiketissä ilmoitettu tavoitetilavuus.

4. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

5. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

TALLENNA TÄMÄ ASIAKIRJA JA HUOLEHDI, ETTÄ SE ON SAATAVILLA ABECMA-VALMISTEEN ANTAMISTA VALMISTELTAESSA.

Vain autologiseen käyttöön.

6. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei oleellinen.

7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ JA MUUT ERÄKOHTAISET TIEDOT

Valmistetta ja annosta koskevat tiedot

Valmistaja:	
Valmistuspäivämäärä:	
Viimeinen käyttöpäivämäärä:	
Solujen elävyyden prosenttiosuus:	

8. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja.

Käyttämätön lääke tai jätemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

9. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Potilastiedot

Etunimi:		Sukunimi:	
Syntymäaika:		Eränumero:	
JOIN:		Maa:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

10. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

11. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1539/001

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Abecma 260–500 x 10⁶ solua infuusionesteessä, dispersio idekabtageenivikleuseeli (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Lue se huolellisesti ja noudata siinä annettuja ohjeita.
- Näytä potilaskortti aina, kun tapaavat lääkärin tai sairaanhoitajan tai menet sairaalaan.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Abecma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Abecma-valmistetta
3. Miten Abecma-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Abecma-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Abecma on ja mihin sitä käytetään

Mitä Abecma on

Abecma on lääke, jota kutsutaan geenimuunnelluksi soluhoidoksi. Lääkkeen vaikuttava aine on idekabtageenivikleuseeli, joka valmistetaan sinun omista valkosoluistasi, joita kutsutaan T-soluiksi.

Mihin Abecma-valmistetta käytetään

Abecma-valmistetta käytetään hoitamaan aikuisia, joilla on multippeliksi myeloomaksi kutsuttu luuydinsyöpä.

Abecma-valmistetta annetaan, jos aiemmat syöpähoidot eivät ole tehonneet tai jos syöpä on tullut takaisin.

Miten Abecma toimii

Verestäsi kerätään valkosoluja, joita muunnellaan geneettisesti niin, että ne voivat kohdentua elimistössäsi oleviin myeloomasoluihin.

Kun Abecma annetaan infuusiona vereesi, muunnellut valkosolut tappavat myeloomasoluja.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Abecma-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Abecma-valmistetta

- jos olet allerginen tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos arvelet, että olet allerginen jollekin niistä, käänny lääkärin puoleen.
- jos olet allerginen jollekin lymfosyyttejä vähentävässä solunsalpaajahoidossa käytettyjen lääkkeiden sisältämistä aineista. Lymfosyyttejä vähentävä solunsalpaajahoido valmistee elimistösi Abecma-hoitoa varten.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen kuin sinulle annetaan Abecma-valmistetta, sinun on kerrottava lääkärille, jos

- sinulla on keuhko- tai sydänongelmia
- sinulla on matala verenpaine
- sinulle on tehty kantasolusiirto viimeisten 4 kuukauden aikana
- sinulla on käänteisihyljintäsairauden merkkejä tai oireita. Se ilmenee, kun siirretyt solut hyökkäävät kehoasi vastaan aiheuttaen oireita, kuten ihottumaa, pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja verisiä ulosteita
- sinulla on jokin tulehdus. Tulehdus hoidetaan ennen kuin sinulle annetaan Abecma-valmistetta.
- huomaat merkkejä syöpäsi pahenemisesta. Myeloomassa tähän saattaa liittyä kuumetta, heikkouden tunnetta, luukipua ja selittämätöntä painon laskua
- sinulla on ollut sytomegalovirus (CMV) -infektio, hepatiitti B tai C tai ihmisen immuunikatovirus (HIV) -infektio
- sinulle on annettu rokotus viimeisten 6 viikon aikana, tai jos suunnittelet rokotuksen ottamista seuraavien muutaman kuukauden kuluessa.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma siitä), keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Abecma-valmistetta.

Kokeet ja tutkimukset

Ennen kuin sinulle annetaan Abecma-valmistetta, lääkäri

- tarkistaa keuhkosi, sydämesi ja verenpaineesi
- etsii tulehduksen merkkejä: kaikki tulehdukset hoidetaan, ennen kuin sinulle annetaan Abecma-valmistetta
- tarkistaa, onko syöpäsi pahenemassa
- tekee tutkimukset sytomegalovirusinfektion, hepatiitti B:n, hepatiitti C:n tai HIV-infektion varalta.

Abecma-valmisteen annon jälkeen

- On vakavia haittavaikutuksia, joista sinun on kerrottava lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi; saatat joutua saamaan välitöntä hoitoa. Ks. ”Vakavat haittavaikutukset” kohdassa 4.
- Lääkäri tarkistaa säännöllisesti verisolujesi määrän, koska verisolujen määrä saattaa vähentyä.
- Pysytele sen hoitolaitoksen läheisyydessä, jossa sinulle annettiin Abecma-hoitoa, ainakin neljän viikon ajan. Ks. kohdat 3 ja 4.
- Älä luovuta verta, elimiä, kudoksia äläkä soluja siirteitä varten.

Lapset ja nuoret

Abecma-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Abecma

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Lääkkeet, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmääsi

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, ennen kuin sinulle annetaan Abecma-valmistetta, jos otat jotain immuunijärjestelmääsi heikentävää lääkettä, kuten kortikosteroideja. Tämä on tärkeää, koska nämä lääkkeet saattavat häiritä Abecma-valmisteen vaikutusta.

Katso kohdasta 3 lisätietoja lääkkeistä, joita sinulle annetaan ennen Abecma-valmisteen antamista.

Rokotukset

Sinulle ei saa antaa eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita

- niiden 6 viikon aikana, jotka edeltävät sinulle annettavaa lyhyttä solunsalpaajahoitojaksoa (lymfosyyttejä vähentävä solunsalpaajahoito). Tämä hoito valmistelee kehoasi Abecma-soluja varten.

- Abecma-hoidon aikana
- hoidon jälkeen, kun immuunijärjestelmä on toipumassa.

Keskustele lääkärin kanssa, jos tarvitset rokotuksia.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen vastaanottamista. Tämä johtuu siitä, että Abecma-valmisteen vaikutuksia raskaana oleviin tai imettäviin naisiin ei tunneta. Lääke voi vahingoittaa syntymätöntä tai imetettävää lastasi.

- Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana Abecma-hoidon jälkeen, keskustele välittömästi lääkärin kanssa.
- Sinulle tehdään raskaustesti ennen hoidon aloittamista. Abecma-hoitoa saa antaa vain, mikäli tulokset osoittavat, että et ole raskaana.

Keskustele raskaudesta lääkärin kanssa, jos olet saanut Abecma-hoitoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja, käytä koneita äläkä osallistu aktiviteetteihin, joissa vaaditaan hyvää vireystilaa, ainakaan 8 viikkoon hoidon jälkeen tai kunnes lääkäri kertoo sinulle, että olet toipunut täysin. Abecma saattaa saada sinut tuntemaan itsesi uneliaaksi tai aiheuttaa sekavuutta tai kouristuskohtauksia (epileptisiä kohtauksia).

Abecma sisältää natriumia, kaliumia ja dimetyylisulfoksidia (DMSO)

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 752 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per annos. Tämä vastaa 37,6 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia korkeintaan 274 mg per annos. Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai ruokavalion kaliumrajoitus, on otettava tämä huomioon.

Jo et ole altistunut DMSO:lle aikaisemmin, sinua on seurattava tarkasti infuusion antamisen ensimmäisten minuuttien aikana.

3. Miten Abecma-valmistetta annetaan

Veren luovuttaminen, niin että Abecma-valmistetta voidaan valmistaa valkosoluistasi

- Lääkäri ottaa sinulta laskimosta katettrin (pienen letkun) kautta verta. Verestäsi erotetaan osa valkosoluista, ja loput verestä palautetaan elimistöösi. Prosessia kutsutaan leukafereesiksi, ja siihen saattaa kulua 3–6 tuntia. Se saatetaan joutua toistamaan.
- Valkosolusi pakastetaan ja lähetetään Abecma-valmisteen valmistamista varten.

Ennen Abecma-valmistetta annettavat muut lääkkeet

- Sinulle annetaan lyhyt jakso solunsalpaajahoitoa muutamaa päivää ennen kuin sinulle annetaan Abecma-valmistetta. Tämän tarkoituksena on poistaa elimistösi valkosolut.
- Hieman ennen Abecma-valmisteen antamista sinulle annetaan parasetamolia ja antihistamiinia. Näin vähennetään infuusioreaktioiden ja kuumeen riskiä.

Miten Abecma annetaan

- Lääkäri tarkistaa, että Abecma on valmistettu sinun omasta verestäsi tarkistamalla, että potilaan tunnistetiedot lääkkeen etiketissä vastaavat sinun tietojasi.
- Abecma annetaan infuusiotippana letkun läpi laskimoon.

Abecma-valmisteen antamisen jälkeen

- Pysytele sen hoitolaitoksen läheisyydessä, jossa sinua on hoidettu Abecma-valmisteella, vähintään 4 viikon ajan.

- Sinua saatetaan tarkkailla päivittäin hoitolaitoksessa ainakin 10 päivän ajan, jotta voidaan tarkistaa, toimiiko hoito, ja auttaa sinua, jos sinulla on haittavaikutuksia. Ks. kohdat 2 ja 4.
- Älä luovuta verta, elimiä, kudoksia äläkä soluja siirteitä varten.

Jos hoitokäynti jää väliin

Ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin tai hoitokeskukseen uuden hoitokäynnin sopimiseksi.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille välittömästi, jos saat jonkin seuraavista haittavaikutuksista Abecma-valmisteen saamisen jälkeen. Ne ilmaantuvat tavallisesti ensimmäisten 8 viikon aikana infuusion jälkeen, mutta voivat ilmaantua myöhemminkin:

Hyvin yleiset: saattaa esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä:

- kuume, vilunväristykset, hengitysvaikeudet, huimaus tai pyöräytyminen, pahoinvointi, päänsärky, nopea syke, matala verenpaine tai uupumus – nämä saattavat olla oireita sytokiini-oireyhtymästä (CRS), joka on vakava, mahdollisesti kuolemaan johtava tila
- tulehduksen merkkejä, joita saattavat olla muun muassa kuume, vilunväreet tai vapina, yskä, hengenahdistus, nopea hengitys ja nopea syke
- erittäin väsynyt olo tai heikotus tai hengenahdistus, jotka saattavat olla merkkejä punasolujen pienestä määrästä (anemiasta)
- verenvuoto tai mustelmien muodostuminen helposti ilman syytä, myös nenäverenvuodot tai verenvuoto suusta tai suolistosta; nämä saattavat olla merkkejä matalasta verihiutaletasosta veressäsi.

Yleiset: saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä:

- väsymys, heikkous yhdessä liikekyvyn menettämisen kanssa toisella puolella kehoa, vapina, liikkeiden hitaus tai jäykkyys – jotka voivat olla parkinsonismin oireita.

Melko harvinainen: saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta

- sekavuus, muistivaikeudet, puhumisvaikeudet tai hidastunut puhe, vaikeus ymmärtää puhetta, tasapainon tai koordinaatiokyvyn menetys, ajan ja paikan tajun hämärtyminen, huomiokyvyn aleneminen (alentunut tajunnantaso) tai voimakas uneliaisuus, tajunnan menetys, houreisuus, kohtaukset (kouristukset) – voivat olla oireita tilasta, jota kutsutaan immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyväksi neurotoksisuusoireyhtymäksi (ICANS).

Kerro lääkärille välittömästi, jos saat mitään yllä mainituista haittavaikutuksista, sillä saatat tarvita välitöntä lääketieteellistä hoitoa.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Hyvin yleiset: saattaa esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä

- energian puute
- korkea verenpaine
- vähentynyt ruokahalu
- ummetus
- turvonnut nilkat, käsivarret, jalat ja kasvot
- nivelkipu
- nukkumisvaikeudet
- valkosolujen pieni määrä (neutrofiilit, leukosyytit ja lymfosyytit), mikä saattaa lisätä tulehduksen riskiä

- tulehdukset, mukaan lukien keuhkokuume, tai tulehdukset hengitysteissä, suussa, ihossa, virtsateissä tai veressä; ne voivat olla bakteerien, virusten tai sienien aiheuttamia
- laboratoriotesteissä havaitaan vähentynyt määrä vasta-aineita nimeltä immunoglobuliinit (hypogammaglobulinemia), jotka ovat tärkeitä tulehdusten torjunnassa
- laboratoriotesteissä havaitaan vähentynyt määrä kalsiumia, natriumia, magnesiumia, kaliumia, fosfaattia tai albumiinia; tämä saattaa aiheuttaa uupumusta, lihasheikkoutta tai krappeja tai epäsäännöllistä sykettä
- laboratoriotesteissä havaitaan suurentunut määrä maksaentsyymejä (epänormaalit maksan toimintakokeet); tai suurentunut määrä C-reaktiivista proteiinia veressä, mikä saattaa olla merkki tulehduksesta.

Yleiset: saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

- vakava tulehdus, joka johtuu immuunijärjestelmäsi aktivoitumisesta; tämä saattaisi aiheuttaa suurta vahinkoa kehossasi
- lihaskipu
- epänormaalit kehon liikkeet tai koordinaation puute
- sydämen epätasainen tai epäsäännöllinen syke
- nestettä keuhkoissa
- matala happitaso veressä, mikä saattaa aiheuttaa hengenahdistusta, sekavuutta tai uneliaisuutta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Abecma-valmisteen säilyttäminen

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille.

Älä käytä tätä lääkettä kotelon etiketissä ja infuusiopussin etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä ja kuljeta pakastettuna nestetyypen höyryfaasissa (≤ -130 °C). Älä sulata valmistetta ennen kuin juuri ennen käyttöä. Ei saa pakastaa uudelleen.

Älä käytä tätä lääkettä, jos infuusiopussi on vahingoittunut tai vuotaa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Abecma sisältää

- Vaikuttava aine on idekabtageenivikleuseeli. Yhdessä Abecma-infuusiopussissa on eräkohtainen pitoisuus idekabtageenivikleuseelisoludispersiota. Soludispersio koostuu autologisista T-soluista, jotka on geneettisesti muunneltu ilmentämään kimeeristä anti-BCMA-antigeenireseptoria (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut). Yhdessä tai useammassa infuusiopussissa on yhteensä $260\text{--}500 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua.
- Muut aineet (apuaineet) ovat CryoStor CS10, natriumkloridi, natriumglukonaatti, natriumasetaatitrihydraatti, kaliumkloridi, magnesiumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso ”Abecma sisältää natriumia, kaliumia ja dimetyylisulfoksidia (DMSO)” kohdasta 2.

Tämä lääke sisältää muuntogeenisiä ihmisen verisoluja.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Abecma on väritön soludispersio infuusiota varten. Se toimitetaan yhdessä tai useammassa infuusiopussissa, jotka on yksittäispakattu metallikoteloihin. Yhdessä pussissa on 10–100 ml soludispersiota.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

On tärkeää, että luet tätä toimenpidettä koskevan sisällön kokonaan ennen Abecma-valmisteen antamista.

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

- Abecma on kuljetettava hoitopaikan sisällä suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa pakkauksissa.
- Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Abecma-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä käsineitä ja silmiensuojaimia), jotta vältetään infektioitautien mahdollinen tarttuminen.

Valmistelu ennen antamista

- Ennen Abecma-infusion antamista on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Abecma-kotelon/-koteloiden, infuusiopussin/-pussien ja infusion luovutussertifikaatin (RfIC) potilastunnisteita.
- Abecma-infuusiopussia ei saa poistaa kotelosta, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät vastaa sen potilaan tietoja, jolle hoito on tarkoitus antaa. On otettava välittömästi yhteyttä yritykseen, jos etikettien ja potilastunnusten välillä on eroja.
- Jos hoitoa varten on vastaanotettu useampi kuin yksi infuusiopussi, sulata infuusiopussit yksi kerrallaan. Abecma-valmisteen sulatuksen ja infusion ajoitus on koordinoitava. Infusion aloitusaika on varmistettava etukäteen ja sovitettava sulattamisen kanssa niin, että Abecma on valmis infuusiota varten, kun potilas on valmiina.

Sulatus

- Poista Abecma-infuusiopussi kotelosta ja tarkasta ennen valmisteen sulattamista, ettei pussi ole rikkoutunut. Jos pussi vaikuttaa vahingoittuneelta tai vuotavalta, sitä ei saa käyttää infuusion. Se on hävitettävä noudattaen paikallisia ohjeita ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelystä.

- Laita infuusiopussi toisen steriilin pussin sisälle.
- Sulata Abecma noin 37 °C: n lämpötilassa käyttäen hyväksyttyä sulatuslaitetta tai vesihaudetta, kunnes infuusiopussissa ei ole enää näkyvästi jäätä. Sekoita pussin sisältöä varovaisesti paakkuuntuneen soluaineuksen hajottamiseksi. Jos näkyviä solupaakkuja on jäljellä, jatka pussin sisällön varovaista sekoittamista. Pienten soluaineepaakkujen pitäisi hajota varovaisella manuaalisella sekoituksella. Abecma-valmistetta ei saa pestä, sentrifugoida eikä suspensoida uuteen väliaineeseen ennen infuusiota.

Antaminen

- Leukosyyttejä poistavaa suodatinta EI SAA käyttää.
- Abecma-laskimoinfuusion saa antaa vain immuunivajauksesta kärsivien potilaiden hoitoon perehtynyt terveydenhuollon ammattilainen, joka on valmistautunut hoitamaan anafylaktista reaktiota.
- Varmista, että tosilitsumabi ja ensihoitovälineistö ovat saatavilla ennen infuusion antamista ja toipumisjakson ajan. Jos tosilitsumabia ei poikkeustapauksessa ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön takia, varmista että jokin muu sopiva vaihtoehto sytokiinioreyhtymän hoitamiseksi on saatavilla hoitopaikassa tosilitsumabin sijaan.
- Keskuslaskimoyhteyttä voidaan käyttää Abecma-infuusiossa, ja sitä suositellaan potilaille, joiden perifeerisiin suoniin on huono pääsy.
- Ennen antamista on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Abecma-infuusiopussissa ja mukana toimitetuissa asiakirjoissa ilmoitettuja yksilöllisiä potilastietoja. Myös annettavien infuusiopussien kokonaismäärä on tarkistettava infuusion luovutussertifikaatissa (RFIC) olevista potilaskohtaisista tiedoista.
- Esitäytä infuusioretku 9 mg/ml:n (0,9-prosenttisella) natriumkloridi-injektionesteellä ennen infuusiota.
- Anna Abecma-infuusio 1 tunnin kuluessa sulattamisen aloittamisesta. Käytä infuusiossa suurinta painovoiman avulla saavutettavaa mutta siedettyä virtausnopeutta.
- Kun infuusiopussin koko sisältö on infusoitu, huuhtelee laskimolinja samalla infuusionopeudella käyttäen 9 mg/ml:n (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionestettä. Näin varmistetaan, että potilas on saanut Abecma-pussin koko sisällön.
- Käytä samaa menetelmää kaikkien samalle tunnistetulle potilaalle annettavien lisäpussien infuusiossa.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

- Vahinkoaltistumisen tapahtuttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin Abecma-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

- Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksissa Abecma-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte) on käsiteltävä, ja se on hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisenä jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt idekabtageenivikleuseeliä koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Käytettävissä olevien spontaanisti raportoitujen ICANS-oireyhtymää koskevien tietojen sekä todennäköisen toimintamekanismin perusteella PRAC katsoo, että kausaalisuhteen mahdollisuus idekabtageenivikleuseelin (ide-cel) ja ICANS-oireyhtymän välillä on vähintään perusteltu. PRAC katsoo, että idekabtageenivikleuseeliä (ide-cel) sisältävien tuotteiden tuotetiedot on korjattava vastaamaan tätä tietoa. Lisäksi potilaille on annettava tieto myös lääkevalmisteiden vakavien haittavaikutusten esiintymistiheydestä. Pakkausselosteen kohta 4 on päivitettävä vastaavasti. Lisäksi koulutusmateriaalin pääkohdat sisältävä liite II on päivitettävä vastaavalla tavalla.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Idekabtageenivikleuseeliä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että idekabtageenivikleuseeliä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista.