

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Abecma 260 - 500 x 10⁶ ċelluli dispersjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Abecma (idecabtagene vicleucel) huwa prodott ibbażat fuq ċelluli awtologi ġenetikament modifikati li fih ċelluli T trasdotti *ex-vivo* permezz ta' vettur lentivirali (LVV) li ma jistax jirreplika li jikkodifika riċettur kimeriku ta' antiġen (CAR) li jirrikonoxxi l-antiġen tal-maturazzjoni taċ-ċelluli B (BCMA, B-cell maturation antigen), li fih framment varjabbli b'katina waħda (scFv, single chain variable fragment) ta' BCMA anti-uman derivat minn murini, marbut ma' dominju ta' kostimulazzjoni ta' 4-1BB u dominju ta' sinjalar ta' CD3-zeta.

2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull borża tal-infużjoni speċifika għall-pazjent ta' Abecma fiha idecabtagene vicleucel f'konċentrazzjoni dipendenti fuq il-lott ta' ċelluli T awtologi ġenetikament modifikati biex jesprimu riċettur kimeriku ta' antiġen anti-BCMA (ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR). Il-prodott mediċinali huwa ppakkjat f'borża tal-infużjoni waħda jew aktar li b'mod ġenerali fiha dispersjoni ta' 260 sa 500 x 10⁶ ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR sospiżi f'soluzzjoni ta' krijopreservattiv.

Kull borża tal-infużjoni fiha 10-30 mL, 30-70 mL jew 55-100 mL ta' dispersjoni għall-infużjoni.

Il-kompożizzjoni ċellolari u n-numru finali ta' ċelluli jvarjaw bejn lottijiet ta' pazjenti individwali. Minbarra ċ-ċelluli T, jistgħu jkunu preżenti ċelluli qattielja naturali (NK, *natural killer*). L-informazzjoni kwantitattiva tal-prodott mediċinali, inkluż in-numru ta' boroż tal-infużjoni li għandhom jingħataw, hija ppreżentata fiċ-ċertifikat tar-rilaxx għall-infużjoni (RfIC, *release for infusion certificate*) li jinsab ġewwa l-għatu tal-krijotrasportatur użat għat-trasport.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 5% dimethyl sulfoxide (DMSO), sa 752 mg sodium u sa 274 mg potassium f'kull doża.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Dispersjoni għall-infużjoni.

Dispersjoni bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Abecma huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b' majeloma multipla rikaduta u refrattarja li jkunu rċevew mill-inqas żewġ terapiji preċedenti, inkluż sustanza immunomodulatorja, inibitur tal-proteasome u antikorp anti-CD38 u li jkunu wrew progressjoni tal-marda bl-aħħar terapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Abecma għandu jingħata f'ċentru tat-trattament kwalifikat.

It-terapija b' Abecma għandha tinbeda taht id-direzzjoni u s-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fit-trattament ta' tumuri malinni ematoloġiċi u mħarreġ fl-ġhoti u l-immaniġġjar ta' pazjenti ttrattati b' Abecma.

Għandhom ikunu disponibbli minimu ta' doża waħda ta' tocilizumab għall-użu fil-każ ta' sindromu ta' rilaxx ta' ċitokini (CRS, cytokine release syndrome) u tagħmir ta' emerġenza qabel infużjoni ta' Abecma. Iċ-ċentru tat-trattament għandu jkollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li jkun elenkat fil-katalgu ta' skarsezza tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, irid ikun hemm miżuri alternattivi adattati għat-trattament tas-CRS disponibbli minflok tocilizumab qabel l-infużjoni.

Pożoloġija

Abecma huwa maħsub għal użu awtologu biss (ara sezzjoni 4.4).

It-trattament jikkonsisti f'doża waħda għall-infużjoni li fiha dispersjoni ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR f'borża tal-infużjoni waħda jew aktar. Id-doża fil-mira hija 420×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR fil-medda minn 260 sa 500×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR. Ara ċ-ċertifikat tar-rilaxx għall-infużjoni (RfIC) li jakkumpanja għal informazzjoni addizzjonali dwar id-doża.

Trattament minn qabel (kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti)

Kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti li tikkonsisti f'cyclophosphamide 300 mg/m^2 /jum ġol-vini (IV) u fludarabine 30 mg/m^2 /jum IV għandha tingħata għal 3 ijiem. Ara l-informazzjoni dwar kif għandhom jiġu ordnati b'riċetta tal-cyclophosphamide u fludarabine għal informazzjoni dwar aġġustament fid-doża għal indeboliment tal-kliewi.

Abecma għandu jingħata jumejn wara t-tlestija tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti, sa massimu ta' 9 ijiem. Id-disponibbiltà ta' Abecma trid tkun ikkonfermata qabel ma tinbeda l-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti. Jekk ikun hemm dewmien fl-infużjoni ta' Abecma ta' aktar minn 9 ijiem, il-pazjent għandu jiġi ttrattat mill-ġdid b'kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti wara perjodu minimu ta' 4 ġimgħat mill-aħħar kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti qabel ma jirċievi Abecma.

Medikazzjoni minn qabel

Huwa rrakkomandat li tingħata premedikazzjoni b'paracetamol (500 sa 1,000 mg mill-ħalq) u diphenhydramine (12.5 mg IV jew 25 sa 50 mg mill-ħalq) jew antistamina- H_1 oħra, bejn wieħed u ieħor madwar 30 sa 60 minuta qabel infużjoni ta' Abecma biex titnaqqas il-possibbiltà ta' reazzjoni għall-infużjoni.

L-użu profilattiku ta' kortikosteroidi sistemiċi għandu jiġi evitat minhabba li l-użu jista' jinterferixxi mal-attività ta' Abecma. Doži terapewtiċi ta' kortikosteroidi għandhom jiġu evitati 72 siegħa qabel il-bidu tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti u wara l-infużjoni ta' Abecma hlief għall-immaniġġjar ta' CRS, tossiċitajiet newroloġiċi u emerġenzi oħra ta' theddida għall-ħajja (ara sezzjoni 4.4).

Valutazzjoni klinika qabel infużjoni

It-trattament b'Abecma għandu jidmug ma jingħata f'xi gruppi ta' pazjenti f'riskju (ara sezzjoni 4.4).

Monitoraġġ wara infużjoni

- Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-ewwel ġimgħa wara l-infużjoni fiċ-ċentru tat-trattament kwalifikat għal sinjali u sintomi ta' CRS, avvenimenti newroloġiċi u tossiċitajiet oħra.
- Wara l-ewwel ġimgħa wara infużjoni, il-pazjent għandu jkun immonitorjat skont id-diskrezzjoni tat-tabib.
- Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jibqgħu fil-viċinanza (f'distanza ta' vjaġġ ta' saġhtejn) miċ-ċentru tat-trattament kwalifikat għal mill-inqas ġimagħtejn wara infużjoni.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'infezzjoni tal-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV), tal-virus tal-epatite B (HBV) u tal-virus tal-epatite C (HCV)

M'hemm l-ebda esperjenza klinika f'pazjenti b'infezzjoni attiva ta' HIV, HBV jew HCV. L-iskrinjar għall-HBV, HIV attiv u HCV attiv għandu jitwettaq qabel il-ġbir taċ-ċelluli għall-manifattura. Materjal tal-lewkafereżi minn pazjenti b'infezzjoni attiva ta' HIV jew HCV mhux se jkun aċċettat għall-manifattura ta' Abecma (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Abecma fit-tfal u fl-adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Abecma huwa biss għal użu għal ġol-vini.

Għoti

- TUŽAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.
- Kun żgur li tocilizumab jew alternattivi xierqa, fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li huwa elenkat fil-katalgu ta' skarsezza tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini, u t-tagħmir ta' emerġenza jkunu disponibbli qabel infużjoni u matul il-perjodu ta' rkupru.
- Aċċess venuż ċentrali jista' jintuża għall-infużjoni ta' Abecma u huwa mhegġeġ f'pazjenti b'aċċess periferali hażin.
- Qabel l-għoti, għandu jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent fuq il-borża tal-infużjoni ta' Abecma u d-dokumentazzjoni li hemm miegħu. In-numru totali tal-boroż tal-infużjoni li għandu jingħata għandu jiġi kkonfermat ukoll bl-informazzjoni speċifika għall-pazjent fuq iċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC) (ara sezzjoni 4.4).

Għal istruzzjonijiet dettaljati fuq il-preparazzjoni, l-għoti, il-miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponent aċċidentali u r-rimi ta' Abecma, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Għandhom jiġu kkunsidrati l-kontraindikazzjonijiet tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Għandhom japplikaw ir-rekwiżiti tat-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bbażati fuq iċ-ċelluli għal terapija avvanzata. Biex tkun żgurata t-traċċabilità, l-isem tal-prodott, in-numru tal-lott u l-isem tal-pazjent ittrattat iridu jinżammu għal perjodu ta' 30 sena wara li tgħaddi d-data meta jiskadi l-prodott.

Użu awtologu

Abecma huwa intenzjonat biss għal użu awtologu u taht l-ebda ċirkostanza m'għandu jingħata lil pazjenti oħrajn. Abecma m'għandux jingħata jekk l-informazzjoni fuq it-tikketti tal-prodott u ċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC) ma taqbilx mal-identità tal-pazjent.

Marda li qed tavvanza malajr

Qabel ma jagħzlu l-pazjenti għat-trattament b'Abecma, it-tobba għandhom iqisu l-impatt ta' anormalitajiet ċitogenetiċi ta' riskju għoli, Sistema ta' Stadju Internazzjonali Riveduta (R-ISS, Revised International Staging System) ta' stadju III, il-preżenza ta' plażmaċitoma ekstramedullari jew piż għoli ta' tumor, b'mod partikolari għal pazjenti li għandhom marda li qed tavvanza malajr li tista' taffetwa l-kapaċità li jirċievu infużjoni ta' CAR T f'hin xieraq. Għal dawn il pazjenti, jista' jkun partikolarment ta' importanza li tiġi ottimizzata t-terapija li sservi ta' pont (bridging therapy). Xi pazjenti jistgħu ma jibbenefikawx minn trattament b'Abecma minhabba l-potenzjal ta' riskju miżjud ta' mewta kmieni (ara sezzjoni 5.1).

Raġunijiet biex il-bidu tat-trattament jiġi mdewwem

Minhabba r-riskji assoċjati mat-trattament b'Abecma, l-infużjoni għandha ddum ma tingħata sa 7 ijiem jekk pazjent ikollu xi waħda mill-kundizzjonijiet li ġejjin:

- Avvenimenti avversi serji mhux solvuti (speċjalment avvenimenti pulmonari, avvenimenti kardijaċi jew pressjoni baxxa) inklużi dawwara wara kimoterapija preċedenti.
- Infekzjonijiet attivi jew disturbi infjammatorji (inklużi pulmonite, mijokardite jew epatite).
- Marda attiva tat-trapjant kontra l-bniedem li jkun sarlu trapjant (GVHD, Graft-versus-Host Disease).

Mard konkomitanti

Pazjenti b'disturb attiv tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) jew b'funzjoni inadegwata tal-kliewi, tal-fwied, tal-pulmun jew tal-qalb x'aktarx ikunu aktar vulnerabbli għall-konsegwenzi tar-reazzjonijiet avversi deskritti hawn taht u jehtieġu attenzjoni speċjali.

Patoloġija tas-sistema nervuża ċentrali

M'hemm l-ebda esperjenza bl-użu ta' Abecma f'pazjenti b'involvement ta' majeloma tas-CNS jew patoloġiji oħra tas-CNS li huma klinikament rilevanti u li kienu hemm minn qabel.

Trapjant alloġeniku preċedenti ta' ċelluli staminali

Mhux irrakkomandat li l-pazjenti jirċievu Abecma fi żmien 4 xhur wara li jsir ilhom trapjant alloġeniku ta' ċelluli staminali (SCT, *stem cell transplant*) minhabba r-riskju potenzjali li Abecma jaggrava l-GVHD. Għandha titwettag lewkaferēzi għall-manifattura ta' Abecma mill-inqas 12-il ġimgħa wara SCT alloġeniku.

Trattament minn qabel b'terapija anti-BCMA

L-esperjenza b'Abecma f'pazjenti esposti għal terapija minn qabel diretta b'BCMA hija limitata.

L-esperjenza ta' trattament ta' pazjenti mill-ġdid bit-tieni doża ta' Abecma hija limitata. Ir-risponsi wara t-trattament mill-ġdid b'Abecma ma kinux frekwenti u nżammu inqas meta mqabbla mat-trattament inizjali. Barra minn hekk, ġew osservati riżultati fatali f'pazjenti ttrattati mill-ġdid.

Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini

CRS, inklużi reazzjonijiet fatali jew ta' theddida għall-ħajja seħħew wara infużjoni ta' Abecma. Kważi l-pazjenti kollha esperjenzaw xi grad ta' CRS. Fi studji kliniċi, iż-żmien medjan għall-bidu ta' CRS kien ta' ġurnata (medda: 1 sa 17) (ara sezzjoni 4.8).

Monitoraġġ u mmanigġjar ta' CRS

Is-CRS għandu jiġi identifikat abbażi tal-preżentazzjoni klinika. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati u ttrattati għal kawżi oħra ta' deni, ipossija u pressjoni baxxa. CRS ġie rrapportat li huwa assoċjat ma' sejbiet ta' limfoistjoċitozi emofagoċitika/sindrome ta' attivazzjoni ta' makrofagi (HLH / MAS) u l-fizjoloġija tas-sindromi tista' tikkoinċidi. L-MAS hija kundizzjoni potenzjalment ta' theddida għall-ħajja, u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal evidenza ta' MAS. It-trattament tal-MAS għandu jingħata skont il-linji gwida istituzzjonali.

Doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent għandha tkun fuq il-post u disponibbli għall-ġhoti qabel infużjoni ta' Abecma. Iċ-ċentru tat-trattament għandu jkollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minħabba nuqqas li jkun elenkat fil-katalogu ta' skarsezza tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, iċ-ċentru tat-trattament irid ikollu aċċess għal miżuri alternattivi adattati għat-trattament tas-CRS minflok tocilizumab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-ewwel ġimgħa wara infużjoni ta' Abecma fiċ-ċentru tat-trattament kwalifikat għal sinjali u sintomi ta' CRS. Wara l-ewwel ġimgħa wara l-infużjoni, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat skont kif iquis xieraq it-tabib. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jibqgħu viċin (distanza ta' mhux aktar minn vjaġġ ta' sagħtejn) taċ-ċentru tat-trattament ikkwalifikat għal mill-inqas ġimgħtejn wara l-infużjoni. Il-pazjenti u dawk li jieħdu ħsiebhom għandhom jiġu informati dwar il-potenzjal ta' bidu tard ta' CRS u jingħataw struzzjonijiet biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk il-pazjenti jesperjenzaw xi sinjali jew sintomi ta' CRS fi kwalunkwe mument.

Mal-ewwel sinjal ta' CRS, għandu jinbeda trattament b'kura ta' appoġġ, tocilizumab jew tocilizumab u kortikosteroidi, kif indikat fit-Tabella 1. Abecma jista' jkompli jespandi u jippersisti wara l-ġhoti ta' tocilizumab u kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti li jesperjenzaw CRS għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-mod kif qed jiffunzjonaw il-qalb u l-organi sakemm jgħaddu s-sintomi. Għal CRS severa jew ta' theddida għall-ħajja, għandhom jiġu kkunsidrati monitoraġġ fil-livell tat-taqsima ta' kura intensiva u terapija ta' appoġġ.

Jekk tkun suspettata tossiċità newroloġika konkorrenti waqt CRS, it-tossiċità newroloġika għandha tiġi mmanigġjata skont ir-rakkomandazzjonijiet fit-Tabella 2 u uża l-intervent l-aktar aggressiv taż-żewġ reazzjonijiet speċifikati fit-Tabelli 1 u 2.

Eskalazzjoni aktar bikrija (jiġifieri doża oghla ta' kortikosteroidi, sustanzi alternattivi kontra ċ-ċitokini, terapija kontra ċ-ċelluli T) hija rrakkomandata f'pazjenti b'CRS refrattarja fi żmien 72 siegħa wara infużjoni ta' Abecma kkaratterizzata minn deni persistenti, tossiċità tal-organu aħħari (eż. ipossija, pressjoni baxxa) u/jew HLH/MAS li ma jitjibux fil-grad fi żmien 12-il siegħa mill-interventi tal-ewwel linja.

Tabella 1. Gwida għall-grad u l-immaniġġjar tas-CRS

Grad tas-CRS^a	Tocilizumab	Kortikosteroidi
Grad 1 Is-sintomi jeħtieġu trattament sintomatiku biss (eż. deni, nawsja, għeja, uġiġħ ta' ras, majalġja, telqa).	Jekk jibda 72 siegħa jew aktar wara infużjoni, ittratta b'mod sintomatiku. Jekk jibda inqas minn 72 siegħa wara infużjoni u s-sintomi mhumiex ikkontrollati minn trattament ta' appoġġ biss, ikkunsidra tocilizumab 8 mg/kg IV fuq siegħa (li m'għandux jaqbeż it-800 mg).	—
Grad 2 Is-sintomi jeħtieġu u jirrispondu għal intervent moderat. Rekwiżit ta' ossiġnu inqas minn 40% FiO ₂ jew pressjoni baxxa li tirispondu għal fluwidi jew doża baxxa ta' vażopressur wieħed jew tossiċità ta' Grad 2 tal-organi.	Agħti tocilizumab 8 mg/kg IV fuq siegħa (li m'għandux jaqbeż it-800 mg).	Ikkunsidra dexamethasone 10 mg IV kull 12 sa 24 siegħa.
Grad 3 Is-sintomi jeħtieġu u jirrispondu għal intervent aggressiv. Deni, ħtieġa ta' ossiġnu akbar minn jew ugħali għal 40% FiO ₂ jew pressjoni baxxa li teħtieġ doża għolja jew vażopressuri multipli jew tossiċità ta' Grad 3 ta' organu jew transaminite ta' Grad 4.	Agħti tocilizumab 8 mg/kg IV fuq siegħa (li m'għandux jaqbeż it-800 mg).	Agħti dexamethasone (eż. 10 mg IV kull 12-il siegħa).
Għal Grad 2 u 3: Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fi żmien 24 siegħa jew progress mgħaġġel, irrepeti tocilizumab u żid id-doża u l-frekwenza ta' dexamethasone (20 mg IV kull 6 sa 12-il siegħa). Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fi żmien 24 siegħa jew progress kontinwu mgħaġġel, aqleb għal methylprednisolone 2 mg/kg segwiti minn 2 mg/kg maqsumin f'4 darbiet kuljum. Jekk jinbdew l-isteroidi, kompli l-isteroidi għal mill-inqas 3 dożi, u waqqafhom gradwalment fuq massimu ta' 7 ijiem. Wara 2 dożi ta' tocilizumab, ikkunsidra sustanzi alternattivi kontra ċ-ċitokini. Taqbiżx 3 dożi ta' tocilizumab f'24 siegħa jew 4 dożi b'kollox.		

Grad tas-CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosterojdi
Grad 4 Sintomi ta' theddida għall-hajja. Rekwiziti ta' ventilatur għall-appoġġ, emodijalisi venovenuża kontinwa (CVVHD, continuous veno-venous haemodialysis) jew tossiċità ta' organu ta' Grad 4 (minbarra transaminite).	Agħti tocilizumab 8 mg/kg IV fuq siegħa (li m'għandux jaqbeż it-800 mg).	Agħti dexamethasone 20 mg IV kull 6 sigħat.
Għal Grad 4: Wara 2 doži ta' tocilizumab, ikkunsidra sustanzi alternattivi kontra ċ-ċitokini. Taqbiżx i3 doži ta' tocilizumab f'24 siegħa jew 4 doži b'kollox. Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fi żmien 24 siegħa, ikkunsidra methylprednisolone (1 sa 2 g, irreperti kull 24 siegħa jekk meħtieġ; waqqaf gradwalment kif indikat klinikament) jew terapiji kontra ċ-ċelluli T bħal cyclophosphamide 1.5 g/m ² jew oħrajn.		

^a Lee et al, 2014.

Reazzjonijiet newroloġiċi avversi

Tossiċitajiet newroloġiċi, bħal afażja, enċefalopatija u sindrome ta' newrotossiċità assoċjata maċ-ċelluli tal-effector immunitarju (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), li jistgħu jkunu severi jew ta' theddida għall-hajja, sehhew wara trattament b'Abecma. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel avveniment ta' newrotossiċità kien 3 ijiem (medda: jum 1 sa 317-il jum; pazjent wieħed żviluppa enċefalopatija f'Jum 317 b'riżultat ta' pulmonite li marret għall-agħar u kolite kkawżata minn *Clostridium difficile*). Parkinsoniżmu ta' Grad 3 ġie rrapportat ukoll, b'bidu mdewwem. Tossiċità newroloġika tista' ssehh fl-istess hin ma' CRS, wara li jgħaddi CRS jew fin-nuqqas ta' CRS (ara sezzjoni 4.8).

Monitoraġġ u mmaniġġjar ta' tossiċitajiet newroloġiċi

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-ewwel ġimgħa wara infużjoni ta' Abecma fiċ-ċentru tat-trattament kwalifikat għal sinjali u sintomi ta' tossiċitajiet newroloġiċi. Wara l-ewwel ġimgħa wara l-infużjoni, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat skont kif iqis xieraq it-tabib. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jibqgħu viċin (distanza ta' mhux aktar minn vjaġġ ta' sagħtejn) taċ-ċentru tat-trattament ikkwalifikat għal mill-inqas ġimgħtejn wara l-infużjoni. Il-pazjenti u dawk li jiehdu ħsiebhom għandhom jiġu informati dwar il-potenzjal ta' bidu tard ta' tossiċitajiet newroloġiċi u jingħataw struzzjonijiet biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk il-pazjenti jesperjenzaw xi sinjali jew sintomi ta' tossiċitajiet newroloġiċi fi kwalunkwe mument.

Jekk tkun suspettata tossiċità newroloġika, immaniġġjaha skont ir-rakkomandazzjonijiet fit-Tabella 2. Għandhom jiġu esklużi kawżi oħra ta' sintomi newroloġiċi. Għandha tiġi pprovduta terapija ta' appoġġ tal-kura intensiva għal tossiċitajiet newroloġiċi severi jew ta' theddida għall-hajja.

Jekk ikun suspettat CRS konkorrenti waqt ir-reazzjoni ta' tossiċità newroloġika, huwa għandu jiġi mmaniġġjat skont ir-rakkomandazzjonijiet fit-Tabella 1 u għandu jintuża l-intervent l-aktar aggressiv għaž-żewġ reazzjonijiet speċifikati fit-Tabelli 1 u 2.

Tabella 2. Gwida għall-grad u l-immaniġġjar ta' tossiċità newroloġika inkluż ICANS

Grad ta' tossiċità newroloġika inklużi s-sintomi li jidhru^a	Kortikosteroidi u mediċini kontra l-aċċessjonijiet
Grad 1* Hafif jew mingħajr sintomi. Punteġġ ICE ta' 7-9^b jew Livell imnaqqas ta' kuxjenza^c: iqu^m spontanjament.	Ibda mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż. levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet. Jekk 72 siegħa jew aktar wara infużjoni, osserva lill-pazjent. Jekk inqas minn 72 siegħa wara infużjoni, u s-sintomi mhumiex ikkontrollati minn trattament ta' appoġġ biss, ikkunsidra dexamethasone 10 mg IV kull 12 sa 24 siegħa għal 2 sa 3 ijiem.
Grad 2* Moderat. Punteġġ ICE ta' 3-6^b jew Livell imnaqqas ta' kuxjenza^c: iqu^m bil-vuċi.	Ibda mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż. levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet. Ibda dexamethasone 10 mg IV kull 12-il siegħa għal 2 sa 3 ijiem jew aktar għal sintomi persistenti. Ikkunsidra t-twaqqif bil-mod il-mod għal esponiment totali għall-isteroidi ta' aktar minn 3 ijiem. L-isteroidi mhumiex irrakkomandati għal uġiġħ ta' ras iżolat ta' Grad 2. Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib wara 24 siegħa jew ikun hemm aggravar tat-tossiċità newroloġika, žid id-doża u/jew il-frekwenza ta' dexamethasone sa massimu ta' 20 mg IV kull 6 sigħat.
Grad 3* Sever jew medikament sinifikanti iżda mhux ta' theddida immedjata għall-ħajja; sptar jew titwil; diżattivazzjoni. Punteġġ ICE ta' 0-2^b jekk il-punteġġ ICE huwa 0, imma l-pazjent jista' jitqajjem (eż., imqajjem b'afażja globali) u tista' ssir il-valutazzjoni. jew Livell imnaqqas ta' kuxjenza^c: iqu^m biss bi stimuli tattili, Jew aċċessjonijiet^c, li jkunu jew: • kwalunkwe aċċessjoni klinika, fokali jew ġeneralizzata, li tgħaddi malajr, jew • aċċessjonijiet mhux konvulżivi fuq EEG li jgħaddu b'intervent, Jew žieda fl-ICP^c: edema fokali/lokali osservata bl-immagini newroloġiċi.	Ibda mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż. levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet. Ibda dexamethasone 10 sa 20 mg IV kull 8 sa 12-il siegħa. L-isteroidi mhumiex irrakkomandati għal uġiġħ ta' ras iżolat ta' Grad 3. Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib wara 24 siegħa jew ikun hemm aggravar tat-tossiċità newroloġika, eskala għal methylprednisolone (doża kbira tal-bidu ta' 2 mg/kg, segwita minn 2 mg/kg maqsuma f'4 darbiet kuljum; waqqaf bil-mod il-mod fi żmien 7 ijiem). Jekk hija suspettata edema ċerebrali, ikkunsidra iperventilazzjoni u terapija iperosmolari. Agħti doża għolja ta' methylprednisolone (1 sa 2 g, irrepeti kull 24 siegħa jekk hemm bżonn; waqqaf bil-mod il-mod kif indikat klinikament) u cyclophosphamide 1.5 g/m².

Grad ta' tossiċità newroloġika inkluzi s-sintomi li jidhru ^a	Kortikosteroidi u mediċini kontra l-aċċessjonijiet
Grad 4* Ta' theddida għall-ħajja. Punteġġ ICE^b ta' 0 jew Livell imnaqqas ta' kuxjenza^c, li jkun jew: - il-pazjent ma jistax jitqajjem jew jeħtieġ stimuli tattili vigorużi jew ripetittivi biex jitqajjem, jew - mitluf minn sensih jew f'koma, Jew aċċessjonijiet^c, li jkunu jew: - aċċessjoni li ddum ta' theddida għall-ħajja (> 5 min), jew - aċċessjonijiet kliniċi jew elettriċi ripetittivi mingħajr ritorn għal-linja bażi bejniethom, Jew sejbiet motorji^c: - dghufija motorja fokali profonda bħal emipareżi jew parapareżi, Jew, zieda fl-ICP/edema ċerebrali^c, b'sinjali/sintomi bħal: - edema ċerebrali mifruxa osservata bl-immaġini newroloġiċi, jew - qagħda deċerebrata jew dekortikata, jew - paraliżi tan-nerv kranjali VI, jew - papilledema, jew - triad ta' Cushing.	Ibda mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż. levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet. Ibda dexamethasone 20 mg IV kull 6 sigħat. Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib wara 24 siegħa jew ikun hemm aggravar tat-tossiċità newroloġika, eskala għal doża għolja ta' methylprednisolone (1 sa 2 g, ripetuta kull 24 siegħa jekk meħtieġ; waqqaf bil-mod il-mod kif indikat klinikament). Ikkunsidra cyclophosphamide 1.5 g/m². Jekk hija suspettata edema ċerebrali, ikkunsidra iperventilazzjoni u terapija iperosmolari. Agħti doża għolja ta' methylprednisolone (1 sa 2 g, irreperti kull 24 siegħa jekk hemm bżonn; waqqaf bil-mod il-mod kif indikat klinikament) u cyclophosphamide 1.5 g/m².

EEG=Elettroenċefalogramma; ICE=Enċefalopatija Assoċjata maċ-Ċelluli tal-Effector Immunitarju; ICP=pressjoni intrakranjali

* Gradi skont NCI CTCAE u ICANS/ASTCT. Kriterji tal-2019 għall-grad ta' Tossiċità Newroloġika (Lee et.al, 2019).

^a L-immaniġġjar huwa ddeterminat mill-aktar avveniment sever, mhux attribwibbli għall-ebda kawża oħra.

^b Jekk il-pazjent jista' jitqajjem u jista' jagħmel il-Valutazzjoni tal-ICE, ivvaluta: l-Orjentazzjoni (orjentat fir-rigward tas-sena, ix-xahar, il-belt, l-isptar = 4 punti); is-Semmija (isemmi 3 oġġetti, eż., ipponta lejn arloġġ, biro, buttuna = 3 punti); l-Osservazzjoni tal-Ordni (eż., "urini 2 swaba") jew "aġġlaq għajnejk u ohroġ ilsienek" = punt 1); il-Kitba (jekk jistax jikteb sentenza normali = punt 1); u l-Attenzjoni (jgħodd lura mill-100 għaxra għaxra = punt 1). Jekk il-pazjent ma jistax jitqajjem u ma tistax ssir il-Valutazzjoni tal-ICE (ICANS ta' Grad 4) = 0 punti.

^c Attribwibbli għall-ebda kawża oħra.

Ċitopenji fit-tul

Il-pazjenti jistgħu juru ċitopenji fit-tul għal bosta ġimgħat wara l-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti u infużjoni ta' Abecma (ara sezzjoni 4.8). L-għadd tad-demem għandu jiġi mmonitorjat qabel u wara infużjoni ta' Abecma. Iċ-ċitopenji għandhom jiġu mmaniġġġati b'fattur tat-tkabbir tal-mijelojdi u appoġġ bi trasfużjoni tad-demem skont il-linji gwida istituzzjonali.

Infezzjonijiet u newtropenja bid-deni

Abecma m'għandux jingħata lil pazjenti b'infezzjonijiet attivi jew disturbi infjammatorji. Infezzjonijiet severi, inkluzi infezzjonijiet ta' theddida għall-ħajja jew fatali, seħħew f'pazjenti wara li

riċevew Abecma (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni qabel u wara infużjoni ta' Abecma u jiġu trattati kif xieraq. Antimikrobiċi profilattici, preventivi u/jew terapewtiċi għandhom jiġu amministrati skont il-linji gwida istituzzjonali.

Ġiet osservata newtropa bid-deni f'pazjenti wara infużjoni ta' Abecma (ara sezzjoni 4.8) u din tista' tkun konkorrenti ma' CRS. Fil-każ ta' newtropa bid-deni, l-infezzjoni għandha tiġi evalwata u mmaniġġjata b'antibijotiċi li għandhom użu wiesa', fluwidi u trattament ieħor ta' appoġġ kif indikat medikament.

Riattivazzjoni virali

Infezzjoni ta' ċitomegalovirus (CMV) li tirriżulta f'pulmonite u mewt seħħet wara l-ġhoti ta' Abecma (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati u trattati għal infezzjoni ta' CMV skont il-linji gwida kliniċi.

Riattivazzjoni tal-HBV, li f'xi każijiet tirriżulta f'epatite fulminanti, insuffiċjenza tal-fwied u mewt, tista' sseħħ f'pazjenti trattati bi prodotti mediċinali diretti kontra ċelluli tal-plażma (ara sezzjoni 4.8).

L-iskrinjar għal CMV, HBV, HIV attiv u HCV attiv għandu jitwettaq qabel il-ġbir ta' ċelluli għall-manifattura (ara sezzjoni 4.2).

Ir-riattivazzjoni tal-virus John Cunningham (JC), li twassal għal lewkoencefalopatija multifokali progressiva ((progressive multifocal leukoencephalopathy (PML))), ġiet irrappurtata f'pazjenti trattati b'Abecma li nġataw ukoll trattament preċedenti b'medikazzjonijiet immunosoppressivi oħra.

Ipogammaglobulinemija

Aplazija ta' ċelluli tal-plażma u ipogammaglobulinemija jistgħu jseħħu f'pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament b'Abecma (ara sezzjoni 4.8). Il-livelli tal-immunoglobulina għandhom jiġu mmonitorjati wara t-trattament b'Abecma u mmaniġġjati skont il-linji gwida istituzzjonali inklużi prekawżjonijiet għal infezzjonijiet, profilassi antibijotika jew antivirali u sostituzzjoni ta' immunoglobulina.

Tumuri sekondarji malinni inkluż li joriġina mi' ċelluli T

Pazjenti trattati b'Abecma jistgħu jżviluppaw tumuri sekondarji malinni. Tumuri malinni ta' ċelluli T ġew irrappurtati wara trattament ta' tumuri malinni ematoloġiċi b'terapija ta' ċelluli T CAR diretta kontra BCMA jew CD19, inkluż Abecma. Tumuri malinni ta' ċelluli T, inklużi tumuri malinni pożittivi għal CAR, ġew irrappurtati fi żmien ġimgħat u sa diversi snin wara l-ġhoti ta' terapija ta' ċelluli T CAR diretta kontra CD19 jew BCMA. Kien hemm riżultati fatali. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati tul l-ħajjithom għal tumuri sekondarji malinni. Fil-każ li jseħħ tumor sekondarju malinn li joriġina minn ċellula T, il-kumpanija għandha tiġi kkuntattjata biex jinkisbu istruzzjonijiet dwar il-ġbir ta' kampjuni tat-tumuri għall-ittestjar.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Jistgħu jseħħu reazzjonijiet allergiċi bl-infużjoni ta' Abecma. Reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva, inkluż anafilassi, jistgħu jkunu dovuti għad-dimethyl sulfoxide (DMSO), eċċipjent f'Abecma. Pazjenti li ma kinux preċedentement esposti għal DMSO għandhom jiġu osservati mill-qrib. Is-sinjali vitali (il-pressjoni tad-demm, ir-rata ta' taħbit tal-qalb, u s-saturazzjoni tal-ossiġnu) u l-okkorrenza ta' kwalunkwe sintomu għandhom jiġu mmonitorjati qabel il-bidu tal-infużjoni, bejn wieħed u ieħor kull għaxar minuti matul l-infużjoni u kull siegħa, għal 3 siegħat, wara l-infużjoni.

Trażmissjoni ta' aġent infettiv

Għalkemm Abecma jiġi ttestjat għall-isterilità u l-mikoplażma, jeżisti riskju ta' trażmissjoni ta' aġenti infettivi. Għalhekk, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jaġhtu Abecma għandhom jimmonitorjaw il-

pazjenti għal sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet wara t-trattament u jittrattawhom kif xieraq, jekk ikun meħtieġ.

Interferenza ma' ttestjar virologiku

Minhabba firxiet limitati u qosra ta' informazzjoni ġenetika identika bejn il-vettur lentivirali użat biex jinholoq Abecma u HIV, xi testijiet tal-aċidu nukleiku (NAT) tal-HIV jistgħu jagħtu riżultat pożittiv falz.

Donazzjoni ta' demm, organi, tessuti u ċelluli

Il-pazjenti ttrattati b'Abecma m'għandhomx jagħtu demm, organi, tessuti u ċelluli għal trapjanti.

Segwitu fit-tul

Il-pazjenti huma mistennija li jiġu rreġistrati f'reġistru sabiex is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' Abecma jiġu mifhuma aħjar.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih sa 33 mmol (752 mg) sodium f'kull doża, ekwivalenti għal 37.6% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Din il-mediċina fiha sa 7 mmol (274 mg) ta' potassium f'kull doża. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi jew f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jieħdu fid-dieta.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

L-ghoti flimkien ta' sustanzi magħrufa li jinibixxu l-funzjoni taċ-ċelluli T ma ġiex studjat formalment. L-ghoti flimkien ta' sustanzi magħrufa li jstimulaw il-funzjoni taċ-ċelluli T ma ġiex investigat u l-effetti mhumix magħrufa.

L-użu ta' tocilizumab jew siltuximab u kortikosteroidi

Xi pazjenti kellhom bżonn tocilizumab jew siltuximab u/jew kortikosteroidi għall-immaniġġjar ta' CRS (ara sezzjoni 4.8). L-użu ta' tocilizumab jew siltuximab u/jew kortikosteroidi għall-immaniġġjar ta' CRS kien aktar komuni f'pazjenti b'espansjoni ċellolari oghla.

Fl-istudju KarMMA-3, pazjenti b'CRS ittratti b'tocilizumab jew siltuximab kellhom livelli oghla ta' espansjoni ċellolari ta' Abecma, kif imkejla b' C_{max} medjan ta' 3.1 darbjet u 2.9 darbjet oghla ($N = 156$) u $AUC_{0-28 \text{ jum}}$ ($N = 155$), rispettivament, meta mqabbla ma' pazjenti li ma rċevewx tocilizumab jew siltuximab ($N = 64$ għal C_{max} u $N = 63$ għal $AUC_{0-28 \text{ jum}}$). Pazjenti b'CRS ittratti b'kortikosteroidi kellhom livelli oghla ta' espansjoni ċellolari ta' Abecma, kif imkejla b' C_{max} medjan ta' 2.3 darbjet u 2.4 darbjet oghla ($N = 60$) u $AUC_{0-28 \text{ jum}}$ ($N = 60$), rispettivament, meta mqabbla ma' pazjenti li ma rċevewx kortikosteroidi ($N = 160$ għal C_{max} u $N = 158$ għal $AUC_{0-28 \text{ jum}}$).

Bl-istess mod, fl-istudju KarMMA, il-pazjenti b'CRS ittrattati b'tocilizumab kellhom livelli oghla ta' espansjoni ċellolari ta' Abecma, kif imkejla minn medjan tas- C_{max} ($N = 66$) u tal- $AUC_{0-28 \text{ ġurnata}}$ ($N = 65$) ta' 1.4 darbjet u 1.6 darbjet oghla rispettivament, meta mqabbla ma' pazjenti li ma rċevewx tocilizumab ($N = 61$ għas- C_{max} u $N = 60$ għall- $AUC_{0-28 \text{ ġurnata}}$). Pazjenti b'CRS ittrattati b'kortikosteroidi kellhom livelli oghla ta' espansjoni ċellolari ta' Abecma, kif imkejla minn medjan tas- C_{max} ($N = 18$) u tal- $AUC_{0-28 \text{ ġurnata}}$ ($N = 18$) ta' 1.7 darbjet u 2.2 darbjet oghla, rispettivament, meta mqabbla ma' pazjenti li ma rċevewx kortikosteroidi ($N = 109$ għas- C_{max} u $N = 107$ għall- $AUC_{0-28 \text{ ġurnata}}$).

Vaccini hajjin

Is-sigurtà tat-tilqim b'vaccini virali hajjin matul jew wara t-trattament b'Abecma ma gietx studjata. Bħala miżura ta' prekawzjoni, it-tilqim b'vaccini hajjin mhuwiex irrakkomandat għal mill-inqas 6 ġimgħat qabel il-bidu tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti, waqt it-trattament b'Abecma u sal-irkupru immuni wara t-trattament.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

L-istat tat-tqala għal nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jiġi vverifikat permezz ta' test tat-tqala qabel ma jinbeda t-trattament b'Abecma.

Ara l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni għal fludarabine u cyclophosphamide għal informazzjoni dwar il-htieġa għal kontraċezzjoni effettiva f'pazjenti li jirċievu l-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti.

M'hemmx biżżejjed dejta dwar l-esponiment biex tiġi pprovduta rakkomandazzjoni preċiża dwar it-tal-kontraċezzjoni wara t-trattament b'Abecma.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' idecabtagene vicleucel f'nisa tqal. Ma saru l-ebda studji fl-animali dwar effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp b'idecabtagene vicleucel biex jivvalutaw jekk jistax jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila (ara sezzjoni 5.3).

Mhux magħruf jekk idecabtagene vicleucel għandux il-potenzjal li jiġi trasferit lill-fetu. Ibbażat fuq il-mekkaniżmu ta' azzjoni, jekk iċ-ċelluli trasdotti jaqsmu l-plaċenta, jistgħu jikkawżaw tossiċità fetali, inklużi aplażija taċ-ċelluli tal-plażma jew ipogammaglobulinemija. Għalhekk, l-użu ta' Abecma mhux rakkomandat f'nisa tqal jew fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni. In-nisa tqal għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskji potenzjali għall-fetu. Tqala wara t-terapija b'Abecma għandha tiġi diskussa mat-tabib li jagħti t-trattament.

Għandha tiġi kkunsidrata l-valutazzjoni tal-livelli ta' immunoglobulina fi trabi tat-twelid ta' ommijiet ittrattati b'Abecma.

Treddigh

Mhux magħruf jekk iċ-ċelluli ta' idecabtagene vicleucel jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem jew trasferiti lit-tarbija li qed tiġi mreda'. Riskju għat-tarbija li qed tiġi mreda' ma jistax jiġi eskluż. In-nisa li qed ireddgħu għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskju potenzjali għat-tarbija li qed tiġi mreda'.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta dwar l-effett ta' idecabtagene vicleucel fuq il-fertilità. L-effetti ta' idecabtagene vicleucel fuq il-fertilità tal-irġiel u n-nisa ma ġewx evalwati fi studji fl-animali.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Abecma jista' jkollu effett qawwi ħafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Minħabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi newroloġiċi, inkluż stat mentali mibdul jew aċċessjonijiet b'Abecma, pazjenti li jirċievu Abecma għandhom joqogħdu lura milli jsuqu jew iħaddmu magni kbar jew potenzjalment perikolużi għal mill-inqas 4 ġimgħat wara infużjoni ta'

Abecma jew għal aktar żmien sakemm jgħaddu r-reazzjonijiet avversi newroloġiċi skont kif iqis xieraq it-tabib.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Id-dejta dwar is-sigurtà deskritta f'din is-sezzjoni tirrifletti l-esponiment għal Abecma fl-istudji KarMMA, CRB-401 u KarMMA-3 li fihom 409 pazjenti b'majeloma multipla rikaduta u refrattarja rċevew Abecma. F'KarMMA (N = 128) u CRB-401 (N = 56), it-tul medjan ta' segwitu (mill-infużjoni ta' Abecma sad-data limitu ta' għbir tad-dejta) kien ta' 20.8 xhur. F'KarMMA-3 (N = 225), it-tul medjan ta' segwitu kien ta' 29.3 xhur.

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 20\%$) kienu jinkludu CRS (84.6%), newtropenja (80.0%), anemija (63.6%), tromboċitopenija (55.0%), infezzjonijiet - patoġenu mhux speċifikat (43.8%), ipofosfatimja (33.3%), dijarea (33.0%), lewkopenija (32.8%), ipokalemija (32.0%), gheja (29.8%), nawsja (28.1%), limfopenja (26.9%), deni (24.7%), infezzjonijiet - virali (23.2%), ugiġh ta' ras (22.5%), ipokalcemija (22.0%), ipomanjeżimja (21.3%), u artralġja (20.0%); avvenimenti avversi komuni oħra li jseħħu bi frekwenza aktar baxxa u li huma meqjusa klinikament importanti kienu jinkludu pressjoni baxxa (18.6%), infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (15.6%), ipogammaglobulinemija (13.7%), newtropenja bid-deni (11.2%), pulmonite (11.0%), roġħda (5.6%), nġhas (5.6%), enċefalopatija (3.4%), sinkope (3.2%) u afażja (2.9%).

Reazzjonijiet avversi serji seħħew f'57.2% tal-pazjenti. L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni - ($\geq 5\%$) kienu jinkludu CRS (10.3%) u pulmonite (7.1%); avvenimenti avversi serji oħra li seħħew bi frekwenza aktar baxxa u li huma meqjusa klinikament importanti jinkludu newtropenja bid-deni (4.2%), deni (3.7%), newtropenja (2.7%), sepsis (2.7%), stat ta' konfużjoni (2.4%), limfoistijoċitożi emofagoċitika (1.7%), tromboċitopenija (1.5%), enċefalopatija (1.5%), dispnea (1.5%), aċċessjoni (1.0%), bidliet fl-istat mentali (1.0%), ipoksja (0.7%) u koagulazzjoni intravaskulari mifruxa (0.5%).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' Grad 3 jew 4 ($\geq 5\%$) kienu newtropenja (77.3%), anemija (50.9%), tromboċitopenija (42.5%), lewkopenija (31.5%), limfopenja (25.9%), ipofosfatemija (19.8%), infezzjonijiet - patoġenu mhux speċifikat (15.2%), newtropenja bid-deni (10.5%), infezzjonijiet - virali (7.6%), pulmonite (6.8%), pressjoni għolja (6.6%), ipokalcemija (5.6%) u infezzjonijiet - batterjali (5.4%).

Reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew 4 kienu osservati aktar ta' spiss fl-ewwel 8 ġimgħat wara infużjoni (93.2%) meta mqabbla ma' 8 ġimgħat wara infużjoni (58.1%). L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati ta' spiss ta' Grad 3 jew 4 li ġew irrappurtati fl-ewwel 8 ġimgħat wara infużjoni kienu newtropenja (75.8%), anemija (47.4%), tromboċitopenija (38.6%), lewkopenija (30.3%), limfopenja (23.5%) u ipofosfatimja (18.3%).

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Tabella 3 tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi osservati fl-istudji kliniċi ta' 409 pazjenti trattati b'Abecma fil-medda tad-doża permessa ta' 150 sa 540 x 10⁶ ċelluli T pożittivi għal CAR (ara t-Tabella 6 f'sezzjoni 5.1 għall-medda tad-doża korrispondenti ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR f'KarMMA) u minn rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 3. Reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti ttrattati b'Abecma

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza tal-grad kollha
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet ^a	Infezzjonijiet - batterjali Infezzjonijiet - virali Infezzjonijiet - patoġenu mhux speċifikat Infezzjonijiet - fungali	Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċisti u polipi)	Tumur malinn sekondarju li joriġina miċ-ċelluli T	Rari
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtopenija Lewkopenija Tromboċitopenija Newtopenija bid-deni Limfopenija Anemija Koagulazzjoni intravaskulari mifruxa	Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini Ipogammaglobulinemija Limfoistjoċitozi emofagoċitika*	Komuni hafna Komuni hafna Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipofofatemija Ipokalinemija Iponatremija Ipokalcimija Ipoalbuminemia Tnaqqis fl-aptit Ipomanjeżimja	Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqad Delirju ^b	Komuni hafna Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Enċefalopatija ^c Ugħigh ta' ras* Sturdament ^d Afażja ^e Atassja ^f Disfunzjoni motorja ^g Rogħda Aċċessjoni Emiparesi Sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli tal-effector immunitarju**	Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Mhux komuni Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	Takikardija* Fibrillazzjoni atriġali*	Komuni hafna Komuni
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja Pressjoni baxxa* ^h	Komuni hafna Komuni hafna
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtuġh ta' nifs Sogħla Edema pulmonarja Ipossija*	Komuni hafna Komuni hafna Komuni Komuni

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza tal-grad kollha
Disturbi gastro-intestinali	Rimettar Dijarea Dardir Stitikezza Emorraġija gastrointestinali ⁱ	Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja Majalġja	Komuni hafna Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Deni* Gheja* ^j Edema ^k Tkexkix ta' bard* Astinja*	Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni
Investigazzjonijiet	Żieda fl-alanine aminotransferase Żieda fl-aspartate aminotransferase Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm Żieda fil-proteina C-reattiva*	Komuni hafna Komuni hafna Komuni Komuni

* Avveniment li ġie rrapportat bħala manifestazzjoni ta' CRS.

** L-avvenimenti ma ngabarx b'mod sistematiku fil-provi kliniċi.

^a L-avvenimenti avversi tal-klassi tas-sistemi u tal-organi infezzjonijiet u infestazzjonijiet huma miġbura skont it-tip ta' patoġenu u sindromi kliniċi magħżula.

^b Id-delirju jinkludi delirju, diżorjentament, aġitazzjoni, alluċinazzjoni, nuqqas ta' kwiet.

^c L-enċefalopatija tinkludi amnesia, bradifrenja, disturb konjittiv, stat ta' konfużjoni, livell imnaqqas ta' koxjenza, disturb fl-attenzjoni, diskalkulja, disgrafija, enċefalopatija, inkoerenza fit-tahdit, letarġija, indeboliment tal-memorja, indeboliment mentali, bidliet fl-istat mentali, enċefalopatija metabolika, newrotossicità, nġhas, stordament.

^d L-isturdament jinkludi sturdament, presinkope, sinkope, vertigo.

^e L-afażja tinkludi afażja, disartrija, diskors bil-mod, u disturb tat-tahdit.

^f L-atassja tinkludi atassja, dismetrija, disturbi fil-mixja.

^g Id-disfunzjoni motorja tinkludi disfunzjoni motorja, spażmi muskolari, dgħufija fil-muskoli, parkinsonizmu.

^h Il-pressjoni baxxa tinkludi pressjoni baxxa, pressjoni baxxa ortostatika.

ⁱ L-emorraġija gastrointestinali tinkludi emorraġija gastrointestinali, hruġ ta' demm ġingivali, ematokeżija, emorraġija emorroidali, melaena, emorraġija fil-halq.

^j L-gheja tinkludi gheja, telqa.

^k L-edema tinkludi edema, edema periferali, edema tal-wiċċ, edema ġeneralizzata, nefha periferali.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini

Fl-istudji miġbura (KarMMA, CRB-401 u KarMMA-3), CRS seħħ f'84.6% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Abecma. CRS ta' Grad 3 jew oghla (Lee et al, 2014) seħħ f'5.1% tal-pazjenti, b'CRS fatali (Grad 5) irrappurtat f'0.7% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu, ta' kwalunkwe grad, kien ġurnata (medda: 1 sa 17) u t-tul ta' żmien medjan ta' CRS kien ta' 4 ijiem (medda: 1 sa 63).

L-iktar manifestazzjonijiet komuni ta' CRS ($\geq 10\%$) kienu jinkludu deni (82.6%), pressjoni baxxa (29.1%), takikardija (24.7%), tkexkix ta' bard (18.8%), ipossija (15.9%), uġiġħ ta' ras (11.2%) u żieda fil-proteina C-reattiva (10.5%). Avvenimenti ta' Grad 3 jew oghla li jistgħu jiġu osservati f'assoċjazzjoni ma' CRS jinkludu fibrillazzjoni atriġjali, sindrome ta' tnixxija kapillari, pressjoni baxxa, ipossija u HLH/MAS.

Mill-409 pazjenti, 59.7% tal-pazjenti rċewu tocilizumab; 37.2% irċewu doża waħda filwaqt li 22.5% irċewu aktar minn doża waħda ta' tocilizumab għat-trattament ta' CRS. B'mod ġenerali, 22.7% tal-pazjenti rċewu mill-inqas doża waħda ta' kortikosteroidi għat-trattament tas-CRS. Mit-92 pazjent f'KarMMA u CRB-401 li rċewu id-doża fil-mira ta' 450×10^6 ċelluli T pożittivi għal CAR, 54.3% tal-pazjenti rċewu tocilizumab u 22.8% irċewu mill-inqas doża waħda ta' kortikosteroidi għat-trattament ta' CRS. Mill-225 pazjent f'KarMMA-3 li rċewu infużjoni ta' Abecma, 71.6% tal-pazjenti rċewu tocilizumab u 28.4% rċewu mill-inqas doża waħda ta' kortikosteroidi għat-trattament ta' CRS. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Reazzjonijiet newroloġiċi avversi inkluż ICANS

Fl-istudji miġbura, mill-409 pazjenti, indipendentement mill-attribuzzjoni tal-investigatur tan-newrotossicità, l-aktar reazzjonijiet newroloġiċi jew psikjatriċi avversi frekwenti ($\geq 5\%$) kienu jinkludu uġiġh ta' ras (22.5%), sturdament (12.5%), stat ta' konfużjoni (11.0%), insomnja (10.3%), ansjetà (5.9%), roġhda (5.6%), u nġhas (5.6%). Reazzjonijiet newroloġiċi avversi oħra li jseħħu bi frekwenza aktar baxxa u huma meqjusa klinikament importanti kienu jinkludu enċefalopatija (3.4%) u afażja (2.9%).

In-newrotossicità identifikata mill-investigaturi, li kienet il-metodu primarju tal-valutazzjoni tan-newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli CAR T fl-istudji KarMMA u KarMMA-3, seħħet f'57 (16.1%) tat-353 pazjent li rċewew Abecma, inkluż Grad 3 jew 4 fi 3.1% tal-pazjenti (bl-ebda avvenimenti ta' Grad 5). Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel avveniment kien 3 ijiem (medda: 1 sa 317; pazjent wiehed żviluppa enċefalopatija f'Jum 317 b'riżultat ta' pulmonite li marret għall-aġħar u kolite kkażata minn *Clostridium difficile*). It-tul ta' żmien medjan kien ta' 3 ijiem (medda: 1 sa 252; pazjent wiehed żviluppa newrotossicità [l-oġhla Grad 3] 43 jum wara l-infużjoni ta' ide-cel li spiċċat wara 252 jum). B'mod ġenerali, 7.1% tal-pazjenti rċewew mill-inqas doża waħda ta' kortikosteroidi għat-trattament ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli CAR T.

F'KarMMA, fil-livelli kollha tad-doża fil-mira, 7.8% tal-pazjenti rċewew mill-inqas doża waħda ta' kortikosteroidi għat-trattament ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli CAR-T, filwaqt li bid-doża fil-mira ta' 450×10^6 ċelluli T pożittivi għal CAR, 14.8% tal-pazjenti rċewew mill-inqas doża waħda ta' kortikosteroidi.

F'KarMMA-3, fil-pazjenti kollha li rċewew infużjoni ta' Abecma fil-medda ta' doża mmirata, 6.7% tal-pazjenti rċewew mill-inqas doża waħda ta' kortikosteroidi għat-trattament ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli CAR T.

Mit-353 pazjent fl-istudji KarMMA u KarMMA-3, l-aktar manifestazzjonijiet komuni ta' newrotossicità identifikata mill-investigatur ($\geq 2\%$) kienu jinkludu stat ta' konfużjoni (8.5%), enċefalopatija (3.4%), nġhas (2.8%), afażja (2.5%), roġhda (2.3%), disturb fl-attenzjoni (2.0%) u disgrafija (2.0%). Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Newtropsenja bid-deni u infezzjonijiet

Fl-istudji miġbura, infezzjonijiet seħħew f'62.8% tal-pazjenti. Infezzjonijiet ta' Grad 3 jew 4 seħħew fi 23.2% tal-pazjenti. Infezzjonijiet ta' Grad 3 jew 4 b'patoġenu mhux speċifikat seħħew fi 15.2%, infezzjonijiet virali f'7.6%, infezzjonijiet batteriċi f'4.6% u infezzjonijiet fungali f'1.2% tal-pazjenti. Infezzjonijiet fatali ta' patoġenu mhux speċifikat ġew irrappurtati fi 2.0% tal-pazjenti, 0.7% tal-pazjenti kellhom infezzjoni fungali jew virali fatali u 0.2% tal-pazjenti kellhom infezzjoni batterjali fatali. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Newtropsenja bid-deni (Grad 3 jew 4) ġiet osservata f'10.8% tal-pazjenti wara infużjoni ta' Abecma. Newtropsenja bid-deni tista' tkun konkorrenti ma' CRS. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Ċitopenja fit-tul

Il-pazjenti jistgħu juru ċitopenji fit-tul wara kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti u infużjoni ta' Abecma. Fl-istudji miġbura, 38.2% tat-395 pazjent li kellhom newtropsenja ta' Grad 3 jew 4 u 71.3% tal-230 pazjent li kellhom tromboċitopenja ta' Grad 3 jew 4 matul l-ewwel xahar wara infużjoni ta' Abecma ma kienx għaddielhom sal-aħħar valutazzjoni matul l-ewwel xahar. Fost il-151 pazjent b'newtropsenja li ma kinitx għaddiet sal-ewwel xahar, 88.7% irkupraw minn newtropsenja ta' Grad 3 jew 4 bi żmien medjan għall-irkupru minn infużjoni ta' Abecma ta' 1.9 xhur. Mil-164 pazjent bi tromboċitopenja li ma kinitx għaddiet sa xahar 1, 79.9% irkupraw minn tromboċitopenja ta' Grad 3 jew 4 bi żmien medjan għall-irkupru ta' 2.0 xhur. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Ipogammaglobulinemija

Ipogammaglobulinemija giet irrappurtata f' 13.7% tal-pazjenti ttrattati b' Abecma fl-istudji miġbura bi żmien medjan għall-bidu ta' 90 jum (medda ta' 1 sa 326). Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Immunogeniċità

Abecma għandu l-potenzjal li jinduċi antikorpi anti-CAR. Fi studji kliniċi, l-immunogeniċità umorali ta' Abecma giet imkejla bid-determinazzjoni ta' antikorpi anti-CAR fis-serum qabel u wara l-ġhoti. Fl-istudji miġbura ta' KarMMA, CRB-401 u KarMMA-3, 3.2% tal-pazjenti rriżultaw pożittivi għal antikorpi anti-CAR qabel l-infużjoni u antikorpi anti-CAR wara l-infużjoni nstabu f' 56.2% tal-pazjenti. M'hemm l-ebda evidenza li l-preżenza ta' antikorpi anti-CAR minn qabel jew wara l-infużjoni għandhom impatt fuq l-espansjoni ċellolari, is-sigurtà jew l-effettività ta' Abecma.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Id-data dwar doża eċċessiva ta' Abecma hija limitata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XL07.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Abecma huwa terapija ta' ċelluli T pożittivi għal riċettur kimeriku ta' antiġen (CAR) immirata lejn l-antiġen tal-maturazzjoni taċ-ċelluli B (BCMA), li huwa espress fuq il-wiċċ ta' ċelluli tal-plażma normali u malinni. Il-konstruzzjoni CAR tinkludi dominju anti-BCMA mmirat lejn scFv għall-ispeċifiċità tal-antiġen, dominju transmembrana, dominju ta' attivazzjoni taċ-ċellula T CD3-zeta, u dominju kostimulatorju 4-1BB. L-attivazzjoni speċifika għall-antiġen ta' Abecma tirriżulta fi proliferazzjoni ta' ċelluli T pożittivi għal CAR, tnixxija ta' ċitokini u qtil sussegwenti ċitolitiku ta' ċelluli li jesprimu BCMA.

Effikaċja klinika u sigurtà

KarMMA-3

KarMMA-3 kien studju open-label, multicentriku, b'għażla każwali tal-pazjenti, ikkontrollat li evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' Abecma, meta mqabbel ma' korsijiet standard, f'pazjenti adulti b'majeloma multipla rikaduta u refrattarja li kienu rċevew minn tnejn sa erba' korsijiet ta' trattament preċedenti kontra l-majeloma inkluż aġent immunomodulatorju, inibitur tal-proteasome, u daratumumab, u kienu refrattarji għall-aktar kors ta' trattament reċenti ta' qabel ta' kontra l-majeloma. Kors ta' trattament standard ġie assenjat lil kull pazjent qabel l-għażla b'mod każwali, skont it-trattament l-aktar reċenti tal-pazjent kontra l-majeloma. Il-korsijiet ta' trattament standard kienu jikkonsistu f' daratumumab, pomalidomide, dexamethasone (DPd), daratumumab, bortezomib, dexamethasone (DvD), ixazomib, lenalidomide, dexamethasone (IRd), carfilzomib, dexamethasone (Kd), jew elotuzumab, pomalidomide, dexamethasone (EPd). F'pazjenti magħżula b'mod każwali għall-fergħa ta' Abecma, il-kors ta' trattament standard assenjat kellu jintuża bħala terapija ta' pont, jekk indikat klinikament.

L-istudju kien jinkludi pazjenti li kisbu rispons (rispons minimu jew ahjar) għal mill-inqas kors ta' trattament 1 preċedenti u kellhom status ta' prestazzjoni tal-ECOG ta' 0 jew 1. L-istudju eskluda pazjenti b'involverment tas-CNS tal-majeloma, storja medika ta' disturbi tas-CNS (bħal aċċessjonijiet), SCT alloġeniku minn qabel jew trattament minn qabel bi kwalunkwe aġent terapewtiku bbażat fuq it-terapija tal-ġeni għall-kanċer, terapija ċellulari investigattiva għall-kanċer jew terapija mmirata lejn il-BCMA, trattament kontinwu b'aġenti immunosoppressanti, tnehhija tal-krejinina fis-serum < 45 mL/min, aspartate aminotransferase tas-serum (AST) jew alanine aminotransferase (ALT) > 2.5 darbiet tal-ogħla limitu tan-normal, u frazzjoni ta' eġezzjoni ventrikulari tax-xellug (LVEF) < 45%. Il-pazjenti kienu esklużi wkoll jekk l-għadd assolut tan-newtrofili kien < 1 000/μL u l-għadd tal-plejtlits kien < 75 000/μL f'pazjenti fejn < 50% taċ-ċelluli nukleati tal-mudullun huma ċelluli tal-plażma u l-għadd tal-plejtlits < 50 000/μL f'pazjenti fejn ≥ 50% taċ-ċelluli nukleati tal-mudullun huma ċelluli tal-plażma.

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali 2:1 biex jirċievu jew Abecma (N = 254) jew korsijiet ta' trattament standard (N = 132) għal majeloma multipla rikaduta u refrattarja. L-għażla b'mod każwali kienet stratifikata skont l-età, in-numru ta' korsijiet ta' trattament preċedenti kontra l-majeloma u anormalitajiet ċitogenetiċi ta' riskju għoli. Pazjenti li kienu qed jirċievu korsijiet ta' trattament standard thallew jirċievu Abecma mal-progressjoni kkonfermata tal-marda.

Pazjenti magħżula b'mod każwali għal Abecma kellhom jirċievu kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti li tikkonsisti f'cyclophosphamide (300 mg/m² infużjoni IV kuljum għal 3 ijiem) u fludarabine (30 mg/m² infużjoni IV kuljum għal 3 ijiem) li tibda 5 ijiem qabel id-data ta' infużjoni mmirata ta' Abecma. Sa ċiklu wiehed ta' terapija kontra l-kanċer DPd, DVd, IRd, Kd, jew EPd għall-kontroll tal-mard (terapija ta' pont) kien permess bejn l-aferesi u sa 14-il jum qabel il-bidu tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti.

Mill-254 pazjent magħżula b'mod każwali għal Abecma, 249 (98%) pazjent għadda minn lewkaferesi, u 225 (88.6%) pazjent irċieva Abecma. Mill-225 pazjent, 192 (85.3%) pazjent irċieva terapija ta' pont. Disgħa u ghoxrin pazjent ma rċevewx Abecma minhabba mewt (n = 4), avveniment avvers (n = 5), irtirar tal-pazjent (n = 2), deċiżjoni tat-tabib (n = 7), nuqqas li jissodisfaw il-kriterji tat-trattament ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti (n = 8) jew falliment tal-manifattura (n = 3).

Il-medda tad-doża permessa kienet 150 sa 540 x 10⁶ ċelluli T pożittivi għal CAR. Id-doża medjana attwali mogħtija kienet 445.3 x 10⁶ ċelluli T pożittivi għal CAR (medda: 174.9 sa 529.0 x 10⁶ ċelluli T pożittivi għal CAR). Iż-żmien medjan mil-lewkaferesi sad-disponibbiltà tal-prodott kien ta' 35 jum (medda: 24 sa 102 jum) u ż-żmien medjan mil-lewkaferesi sal-infużjoni kien ta' 49 jum (medda: 34 sa 117-il jum).

Mill-132 pazjent magħżul b'mod każwali għal korsijiet ta' trattament standard, 126 (95.5%) pazjent irċieva trattament. Sitt pazjenti waqqfu mingħajr ma rċevew trattament minhabba progressjoni tal-marda (n = 1), irtirar tal-pazjent (n = 3), jew deċiżjoni tat-tabib (n = 2). Pazjenti li kienu qed jirċievu korsijiet ta' trattament standard thallew jirċievu Abecma fuq talba tal-investigatur, mal-progressjoni tal-marda kkonfermata mill-kumitat ta' reviżjoni indipendenti (IRC) abbażi tal-kriterji tal-Grupp ta' Hidma Internazzjonali tal-Mjeloma (IMWG, International Myeloma Working Group) u konferma tal-eligibilità. Mill-pazjenti eligibbli, 69 (54.8%) għaddew minn lewkaferesi u 60 (47.6%) irċevew Abecma.

Tabella 4 tiġbor fil-qosor il-linja bażi tal-karatteristiċi tal-pazjent u tal-marda fl-istudju KarMMA-3.

Tabella 4. Il-linja bażi tal-karatteristiċi demografiċi/tal-marda għal pazjenti fl-istudju KarMMA-3

Karatteristika	Abecma (N = 254)	Korsijiet ta' trattament standard (N = 132)
Età (snin)		
Medjan (min, mass)	63 (30, 81)	63 (42, 83)
≥ 65 sena, n (%)	104 (40.9)	54 (40.9)
≥ 75 sena, n (%)	12 (4.7)	9 (6.8)
Sess, raġel n (%)	156 (61.4)	79 (59.8)
Razza n (%)		
Asjatiċi	7 (2.8)	5 (3.8)
Suwed	18 (7.1)	18 (13.6)
Bojod	172 (67.7)	78 (59.1)
Status tal-prestazzjoni tal-ECOG 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)
Pazjenti bi plazmaċitoma ekstramedullari n (%)	61 (24.0)	32 (24.2)
Żmien mid-dijanjożi inizjali (sena) n medjan (min, mass)	251 4.1 (0.6, 21.8)	131 4.0 (0.7, 17.7)
Trapjant ta' ċelluli staminali minn qabel n (%)	214 (84.3)	114 (86.4)
Anormalità ċitogenetika fil-linja bażi, n (%)^b		
Riskju għoli ^c	107 (42.1)	61 (46.2)
Riskju mhux għoli	114 (44.9)	55 (41.7)
Mhux evalwabbli/Nieqes	33 (13.0)	16 (12.1)
Stadju tal-ISS rivedut fil-linja bażi (derivat)^d, n (%)		
Stadju I	50 (19.7)	26 (19.7)
Stadju II	150 (59.1)	82 (62.1)
Stadju III	31 (12.2)	14 (10.6)
Mhux magħruf	23 (9.1)	10 (7.6)
Distribuzzjoni ta' korsijiet ta' qabel kontra l-majeloma n (%)		
2	78 (30.7)	39 (29.5)
3	95 (37.4)	49 (37.1)
4	81 (31.9)	44 (33.3)

Karatteristika	Abecma (N = 254)	Korsijiet ta' trattament standard (N = 132)
Status refrattorju għall-klassijiet preċedenti ta' terapija n (%)		
IMiD	224 (88.2)	124 (93.9)
Inibitur tal-proteasoma (PI)	189 (74.4)	95 (72.0)
Antikorpi kontra CD38	242 (95.3)	124 (93.9)
Refrattarju triplu^e n (%)	164 (64.6)	89 (67.4)

ECOG = Grupp Koperattiv tal-Onkoloġija tal-Lvant; IMiD = aġenti immunomodulatorji; ISS = Sistema ta' Staging Internazzjonali; mass = massimu; min = minimu

^a L-individwi kollha kellhom punteġġ ECOG ta' 0 jew 1 waqt l-iskrinjar, iżda l-punteġġ ECOG jista' jkun > 1 fil-linja bażi.

^b L-anormalità ċitogenetika fil-linja bażi kienet ibbażata fuq il-ċitogenetika fil-linja bażi mil-laboratorju ċentrali jekk disponibbli. Jekk il-laboratorju ċentrali ma kienx disponibbli jew ma kienx magħruf, intużat iċ-ċitogenetika ta' qabel l-iskrinjar.

^c Riskju għoli definit bħala tħassir fil-kromożoma 17p (del[17p]), traslokazzjoni li tinvolvi kromożomi 4 u 14 (t[4;14]) jew traslokazzjoni li tinvolvi l-kromożomi 14 u 16 (t[14;16]).

^d ISS rivedut ġie derivat bl-użu tal-istadju ISS tal-linja bażi, anormalità ċitogenetika u lactate dehydrogenase fis-serum.

^e Refrattarju triplu huwa definit bħala refrattorju għal aġent immunomodulatorju, inibitur tal-proteasoma u antikorp anti-CD38.

Il-punt aħħari primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression free survival) skont il-Kriterji ta' Rispons Uniformi tal-IMWG għall-Mjeloma Multipla kif determinat minn Kumitat Indipendenti ta' Reviżjoni (IRC). Miżuri oħra tal-effikaċja kienu jinkludu r-rata ta' rispons ġenerali (ORR, overall response rate), is-sopravivenza ġenerali (OS, overall survival) u r-risultati rrappurtati mill-pazjent. F'analizi interim speċifikata minn qabel bi frazzjoni tal-informazzjoni ta' 80% b'hin medjan ta' segwitu ta' 18.6 xhur, Abecma wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS meta mqabbel mal-fergħa ta' korsijiet ta' trattament standard; HR = 0.493 (CI ta' 95%: 0.38, 0.65, valur-p fuq żewġ naħat < 0.0001). Ir-risultati tal-analizi primarja sussegwenti (muriġa fit-Tabella 5 u l-Figura 1), bi żmien medjan ta' segwitu ta' 30.9 xhur kienu konsistenti mal-analizi interim.

Tabella 5. Sommarju tar-risultati tal-effikaċja minn KarMMa-3 (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

	Fergħa ta' Abecma (N = 254)	Fergħa ta' korsijiet ta' trattament standard (N = 132)
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Numru ta' avvenimenti n (%)	184 (72.4)	105 (79.5)
Medjan, xhur [CI ta' 95%] ^a	13.8 [11.8, 16.1]	4.4 [3.4, 5.8]
Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%] ^b	0.49 [0.38, 0.63]	
Rata ta' rispons ġenerali		
n (%)	181 (71.3)	56 (42.4)
CI ta' 95% (%) ^c	(65.7, 76.8)	(34.0, 50.9)
CR jew aħjar (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)
DOR jekk l-aħjar rispons huwa CR		
N	111	7
Medjan, xhur [CI ta' 95%]	15.7 [12.1, 22.1]	24.1 [4.6, NA]

	Fergha ta' Abecma (N = 254)	Fergha ta' korsijiet ta' trattament standard (N = 132)
DOR jekk l-ahjar rispons huwa PR		
N	181	56
Medjan, xhur [CI ta' 95%]	16.5 [12.0, 19.4]	9.7 [5.4, 15.5]
Status MRD negattiv minn NGS u $\geq$ CR		
Rata ta' negattivita' MRD, n (%) ^d	57 (22.4)	1 (0.8)
CI ta' 95% (%) ^c	(17.3, 27.6)	(0.0, 2.2)

CI=intervall ta' kunfidenza; CR=rispons komplut; DOR=dewmien tar-rispons; MRD=mard residwu minimu; PR=rispons parzjali; sCR=rispons shih strett; VGPR=rispons parzjali tajjeb hafna.

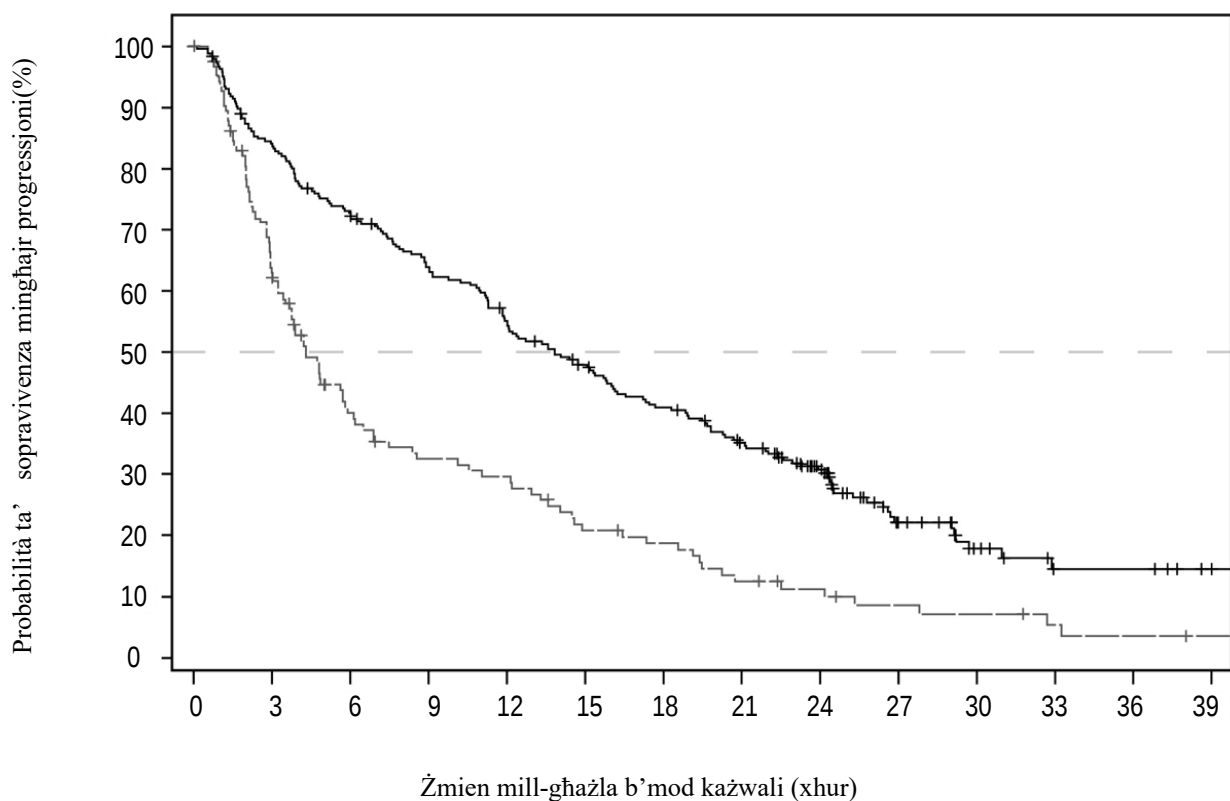
^a stima Kaplan-Meier.

^b Abbazi ta' mudell stratifikat ta' periklu proporzjonali għal Cox univarjat.

^c Intervall ta' kunfidenza ta' Wald fuq żewġ naħat.

^d In-negattivita' tal-MRD kienet definita bħala l-proporzjon tal-pazjenti kollha fil-popolazzjoni ITT li kisbu CR jew CR stretti u huma MRD negattivi fi kwalunkwe punt ta' żmien fi żmien 3 xhur qabel il-kisba ta' CR jew CR stretti saż-żmien tal-progressjoni jew tal-mewt. Ibbażat fuq limitu ta' 10^{-5} bl-użu ta' ClonoSEQ, assaġġ ta' sekwenzar tal-ġenerazzjoni li jmiss (NGS, next-generation sequencing).

Figura 1. Plott Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni abbażi ta' valutazzjoni tal-IRC fl-istudju KarMMA-3 (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata)



Numru ta' individwi f'riskju

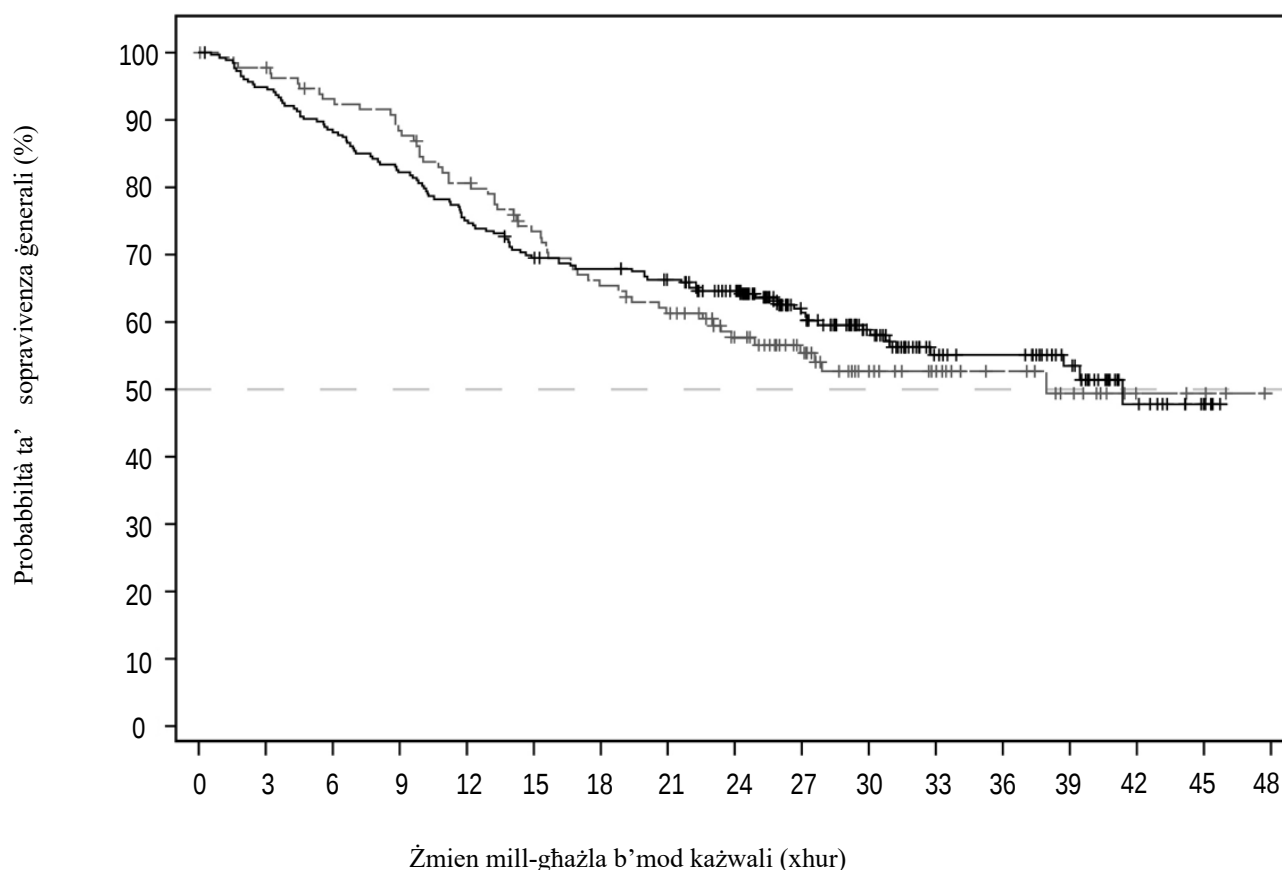
—	Abecma														
	254	206	177	153	131	111	94	77	54	25	14	7	7	2	
- - - -	Kors ta' trattament standard														
	132	76	43	34	31	21	18	12	9	6	5	3	2	1	

Fiż-żmien tal-aħħar analiżi primarja għal PFS, intlaħqu 74% tal-avvenimenti tal-OS ipplanati. Pazjenti li kienu qed jirċievu korsijiet ta' trattament standard thallew jirċievu Abecma mal-progressjoni kkonfermata tal-marda, id-dejta tal-OS hija għalhekk mhawwda minn 74 (56.1%) pazjent mill-fergħa tal-kors ta' trattament standard li rċieva Abecma bħala terapija sussegwenti. L-OS medjan għal

Abecma kien ta' 41.4 xhur (CI ta' 95%: 30.9, NR) kontra korsijiet ta' trattament standard 37.9 xhur (CI ta' 95%: 23.4, NR); HR = 1.01 (CI ta' 95%: 0.73, 1.40). Figura 2 turi l-kurva Kaplan-Meier għall-OS fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata (mhux ikkoreġut għal cross-over).

Meta mqabbel mal-fergħa ta' korsijiet ta' trattament standard (9/132; 6.8%), proporzjon oghla ta' pazjenti esperjenzaw mewt fi żmien 6 xhur wara l-għażla b'mod każwali fil-fergħa ta' Abecma (30/254; 11.8%). Mit-30 pazjent b'avveniment ta' mewt kmieni fil-fergħa ta' Abecma, 17-il pazjent qatt ma rċieva Abecma, u 13 minn dawn is-17 mietu minhabba l-progressjoni tal-marda. Fatturi ta' riskju oghli bħal abnormalitajiet ċitogenetiċi ta' riskju oghli, R-ISS ta' stadju III, il-preżenza ta' plażmaċitoma ekstramedullari jew piż oghli tat-tumur (ara sezzjoni 4.4 dwar mard li javvanza malajr) huma assoċjati ma' riskju oghla ta' mewt kmieni.

Figura 2. Plott Kaplan-Meier tas-sopravivenza ġenerali abbażi tal-valutazzjonijiet tal-IRC fl-istudju KarMMA-3 (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata)



Numru ta' individwi f'riskju

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

KarMMA

KarMMA kien studju multiċentriku open-label bi grupp wieħed li evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' Abecma f'pazjenti adulti b'majeloma multipla rikaduta u refrattarja li kienu rċewew mill-inqas 3 terapiji preċedenti kontra l-majeloma li jinkludu sustanza immunomodulatorja, inibitur tal-proteasome u antikorp anti-CD38 u li kienu refrattarji għall-aħħar kors ta' trattament. Pazjenti b'involvement ta' majeloma tas-CNS, storja ta' terapiji mmirati lejn il-BCMA, SCT alloġeniku jew terapija preċedenti abbażi tal-ġeni jew terapija oħra taċ-ċelluli T ġenetikament modifikati ġew esklużi. Pazjenti bi storja ta' disturbi tas-CNS (bħal aċċessjonijiet), funzjoni inadegwata tal-fwied, tal-kliewi, tal-mudullun, tal-qalb jew tal-pulmun jew fuq trattament b'immunosuppressanti ġew esklużi.

L-istudju kien jikkonsisti f'fażi ta' qabel it-trattament (skrinjar, lewkafereżi u terapija ta' tranżizzjoni [jekk hemm bżonn]); it-trattament (kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti u infużjoni ta' Abecma); u fażi ta' wara t-trattament (għaddejja) għal minimu ta' 24 xahar wara l-infużjoni ta' Abecma jew sakemm tkun dokumentata l-progressjoni tal-marda, skont liema minnhom tkun l-itwal. Il-perjodu ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti kien ċiklu wiehed ta' 3 ijiem ta' cyclophosphamide (300 mg/m² infużjoni IV kuljum għal 3 ijiem) u fludarabine (30 mg/m² infużjoni IV kuljum għal 3 ijiem) li tibda 5 ijiem qabel id-data fil-mira tal-infużjoni ta' Abecma. Il-pazjenti ddaħħlu l-isptar għal 14-il jum wara infużjoni ta' Abecma biex jiġu mmonitorjati u mmanigġjati CRS u newrotossicità potenziġali.

Mill-140 pazjent li kienu rreġistrati (jiġifieri għaddew minn lewkafereżi), 128 pazjent irċewew l-infużjoni ta' Abecma. Mill-140 pazjent, wiehed biss ma rċevix il-prodott minhabba li falliet il-manifattura. Hdax-il pazjent ieħor ma ġewx ittrattati b'Abecma, minhabba deċiżjoni tat-tabib (n = 3), irtirar tal-pazjent (n = 4), avvenimenti avversi (n = 1), marda progressiva (n = 1) jew mewt (n = 2) qabel irċewew Abecma.

Terapija kontra l-kanċer għall-kontroll tal-marda (terapija ta' tranżizzjoni) kienet permessa bejn l-afereżi u t-tnaqqis tal-limfoċiti bl-aħħar doża tingħata mill-inqas 14-il jum qabel il-bidu tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti. Mill-128 pazjent ittrattati b'Abecma, ħafna mill-pazjenti (87.5%) irċewew terapija kontra l-kanċer għall-kontroll tal-marda fid-diskrezzjoni tal-investigatur.

Id-doża fil-mira fl-istudju kliniku kienu 150, 300 jew 450 x 10⁶ ċelluli T pożittivi għal CAR għal kull infużjoni. Il-medda tad-doża permessa kienet minn 150 sa 540 x 10⁶ ċelluli T pożittivi għal CAR. Tabella 6 hawn taht turi l-livelli tad-doża fil-mira użati fl-istudju kliniku bbażati fuq iċ-ċelluli T pożittivi għal CAR totali u l-medda korrispondenti tad-doża attwali mogħtija definita bħala ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR.

Tabella 6. Doża totali ta' ċelluli T pożittivi għal CAR bil-medda tad-doża korrispondenti ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR (x10⁶) - Studju KarMMa

Doża fil-mira bbażata fuq iċ-ċelluli T pożittivi għal CAR totali, inklużi kemm iċ-ċelluli vijabbli kif ukoll dawk mhux vijabbli (x10 ⁶)	Ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR (x10 ⁶) (min., mass.)
150	133 sa 181
300	254 sa 299
450	307 sa 485

Tabella 7 tiġbor fil-qosor il-karatteristiċi tal-pazjent u tal-marda fil-linja bażi għall-popolazzjoni rreġistrata u trattata fl-istudju.

Tabella 7. Karatteristiċi demografiċi/tal-marda fil-linja bażi għall-popolazzjoni studjata-Studju KarMMa

Karatteristika	Total irreġistrati (N = 140)	Total ittrattati (N = 128)
Età (snin)		
Medjan (min; mass)	60.5 (33, 78)	60.5 (33, 78)
≥ 65 sena, n (%)	48 (34.3)	45 (35.2)
≥ 75 sena, n (%)	5 (3.6)	4 (3.1)
Sess maskil, n (%)	82 (58.6)	76 (59.4)

Karatteristika	Total irreġistrati (N = 140)	Total ittrattati (N = 128)
Razza, n (%)		
Asjatiċi	3 (2.1)	3 (2.3)
Suwed	8 (5.7)	6 (4.7)
Bojod	113 (80.7)	103 (80.5)
Status tal-prestazzjoni ECOG, n (%)		
0	60 (42.9)	57 (44.5)
1	77 (55.0)	68 (53.1)
2 ^a	3 (2.1)	3 (2.3)
Pazjenti bi plazmaċitoma ekstramedullari, n (%)	52 (37.1)	50 (39.1)
Żmien mid-dijanjożi inizjali (snin), medjan (min, mass)	6 (1.0, 17.9)	6 (1.0, 17.9)
Trapjant preċedenti ta' ċelluli staminali, n (%)	131 (93.6)	120 (93.8)
Riskju ċitogenetiku għoli fil-linja bażi^{b,c}	46 (32.9)	45 (35.2)
Stadju ISS rivedut fil-linja bażi (derivat)^d, n (%)		
Stadju I	14 (10.0)	14 (10.9)
Stadju II	97 (69.3)	90 (70.3)
Stadju III	26 (18.6)	21 (16.4)
Mhux magħruf	3 (2.1)	3 (2.3)
Numru ta' terapiji preċedenti kontra l-majeloma^e, medjan (min, mass)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Refrattarja tripla^f, n (%)	117 (83.6)	108 (84.4)
Tnehhija tal-kreatinina (mL/min), n (%)		
< 30	3 (2.1)	1 (0.8)
30 sa < 45	9 (6.4)	8 (6.3)
45 sa < 60	13 (9.3)	10 (7.8)
60 sa < 80	38 (27.1)	36 (28.1)
≥ 80	77 (55.0)	73 (57.0)

mass = massimu; min = minimu

^a Dawn il-pazjenti kellhom punteġġi ECOG ta' < 2 fl-iskrinjar għall-eligibbiltà iżda sussegwentement iddeterjoraw għal punteġġi ECOG ta' ≥ 2 fil-linja bażi qabel il-bidu tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti.

^b Anormalità ċitogenetika fil-linja bażi kienet ibbażata fuq ċitogenetika fil-linja bażi minn laboratorju ċentrali, jekk disponibbli. Jekk il-laboratorju ċentrali ma kienx disponibbli jew ma kienx magħruf, intużat ċitogenetika qabel l-iskrinjar.

^c Riskju għoli definit bħala tħassir fil-kromożoma 17p (del[17p]), traslokazzjoni li tinvolvi l-kromożomi 4 u 14 (t[4;14]) jew traslokazzjoni li tinvolvi l-kromożomi 14 u 16 (t[14;16]).

^d L-ISS rivedut inkiseb bl-użu tal-istadju tal-ISS fil-linja bażi, anormalità ċitogenetika u lactate dehydrogenase fis-serum.

^e Induzzjoni bi jew minghajr trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici u b'terapija ta' manutenzjoni jew minghajrha kienet ikkunsidrata terapija wahda.

^f Refrattarja tripla hija definita bħala refrattarja għal sustanza immunomodulatorja, inibitur tal-proteasome u antikorp anti-CD38.

Iż-żmien medjan mil-lewkafereżi sa meta kien disponibbli l-prodott kien 32 jum (medda: 24 sa 55 jum) u ż-żmien medjan mil-lewkafereżi sal-infuzjoni kien 40 jum (medda: 33 sa 79 jum). Id-

doża medjana attwali rċevuta fid-dożi kollha fil-mira fl-istudju kliniku kienet ta' 315.3×10^6 ċelluli T pożittivi għal CAR (medda ta' 150.5 sa 518.4).

L-effikaċja giet ivvalutata fuq il-bażi tar-rata ta' rispons globali (ORR, overall response rate), ir-rata ta' rispons komplut (CR, complete response) u t-tul tar-rispons (DOR, duration of response), kif determinati minn kumitat ta' reviżjoni indipendenti. Punti aħħarin oħra tal-effikaċja kienu jinkludu marda residwa minima (MRD, minimal residual disease) bl-użu ta' sekwenzjar tal-ġenerazzjoni li jmiss (NGS, next-generation sequencing).

Ir-riżultati tal-effikaċja tad-dożi fil-mira fl-istudju kliniku (150 sa 450×10^6 ċelluli T pożittivi għal CAR) huma muriġa fit-Tabella 8. Is-segwitu medjan kien ta' 19.9 xhur għall-pazjenti kollha trattati b'Abecma.

Tabella 8 Sommarju tal-effikaċja bbażat fuq l-istudju KarMMa

	Irreġistrati ^a (N = 140)	Popolazzjoni ttrattata Doża fil-mira ta' Abecma (ċelluli T pożittivi għal CAR)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Total 150 to 450 x 10 ⁶ (N = 128)
Rata ta' rispons globali (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	94 (67.1)	2 (50.0)	48 (68.6)	44 (81.5)	94 (73.4)
95% CI ^c	59.4, 74.9	6.8, 93.2	56.4, 79.1	68.6, 90.7	65.8, 81.1
CR jew aħjar, n (%)	42 (30.0)	1 (25.0)	20 (28.6)	21 (38.9)	42 (32.8)
95% CI ^c	22.4, 37.6	0.6, 80.6	18.4, 40.6	25.9, 53.1	24.7, 40.9
VGPR jew aħjar, n (%)	68 (48.6)	2 (50.0)	31 (44.3)	35 (64.8)	68 (53.1)
95% CI ^c	40.3, 56.9	6.8, 93.2	32.4, 56.7	50.6, 77.3	44.5, 61.8
Status negattiv għal MRD^d u ≥ CR					
Ibbażat fuq pazjenti ttrattati	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25.0)	17 (24.3)	14 (25.9)	32 (25.0)
95% CI	–	0.6, 80.6	14.8, 36.0	15.0, 39.7	17.8, 33.4
Żmien għar-rispons, n	94	2	48	44	94
Medjan (xhur)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min, mass	0.5, 8.8	1.0, 1.0	0.5, 8.8	0.9, 2.0	0.5, 8.8
Tul tar-rispons (PR jew aħjar)^e, n	94	2	48	44	94
Medjan (xhur)	10.6	15.8	8.5	11.3	10.6
95% CI	8.0, 11.4	2.8, 28.8	5.4, 11.0	10.3, 17.0	8.0, 11.4

CAR = riċettur kimeriku ta' antiġen; CI = intervall ta' kunfidenza; CR = rispons komplut; MRD = marda residwa minima; NE = ma jistax jiġi stmat; PR = rispons parzjali; sCR = rispons kopmlut strett; VGPR = rispons parzjali tajjeb hafna.

^a Il-pazjenti kollha li għaddew mil-lewkaferezi.

^b Id-doża ta' 150×10^6 ċelluli T pożittivi għal CAR mhijiex parti mill-medda tad-doża approvata.

^c Għal "Total (Popolazzjoni trattata)" u "Popolazzjoni rreġistrata": Wald CI; għal livelli ta' doża fil-mira individwali: CI eżatt ta' Clopper-Pearson.

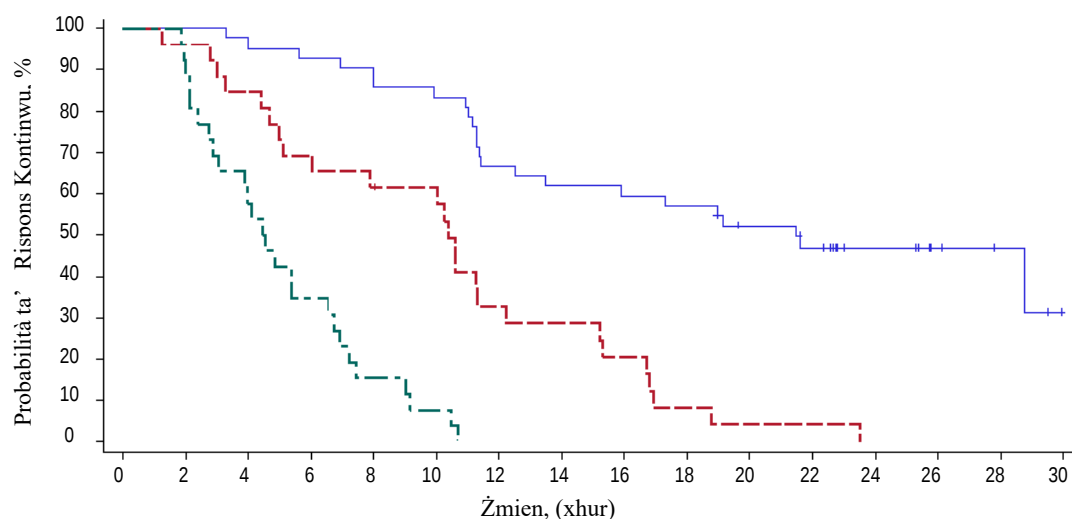
^d Ibbażat fuq limitu ta' 10^{-5} bl-użu ta' assaġġ tas-sekwenzar tal-ġenerazzjoni li jmiss. CI ta' 95% għall-perċentwal ta' riżultat negattiv għal MRD uża s-CI eżatt ta' Clopper-Pearson għal-livelli tad-doża fil-mira individwali kif ukoll għall-Popolazzjoni ttrattata.

^e Il-medjan u CI ta' 95% huma bbażati fuq l-approċċ Kaplan-Meier.

Nota: Id-doża fil-mira hija 450×10^6 ċelluli T pożittivi għal CAR fil-medda minn 150 sa 540×10^6 ċelluli T pożittivi għal CAR. Id-doża ta' 150×10^6 ċelluli T pożittivi għal CAR mhijiex parti mill-medda tad-doża approvata.

Il-kurva ta' Kaplan-Meier tat-tul tar-rispons skont l-aħjar rispons globali hija murija f'Figura 3.

Figura 3. Il-kurva ta' Kaplan-Meier tat-tul tar-rispons ibbażata fuq reviżjoni tal-kumitat tar-rispons indipendenti skont il-kriterji tal-IMWG – skont l-aħjar rispons globali (popolazzjoni ttrattata b'Abecma) - Studju KarMMa



CR jew aħjar	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 jew aħjar: Individwi: 42; Avvenimenti: 23; Medjan: 21.45 (95% CI: 12.52, NE)

- - VGPR: Individwi: 26; Avvenimenti: 25; Medjan: 10.38 (95% CI: 5.09, 12.22)

- - PR: Individwi: 26; Avvenimenti: 26; Medjan: 4.50 (95% CI: 2.86, 6.54)

CI = intervall ta' kunfidenza; IMWG = Grupp Internazzjonali ta' Hídma dwar il-Majeloma; NE = ma setax jiġi stmat. Żewġ pazjenti b'doża ta' 150×10^6 ċelluli T pożittivi għal CAR, li mhijiex parti mill-medda tad-doża approvata, huma inklużi f'Figura 3.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Fil-provi kliniċi ta' Abecma, 163 (39.9%)pazjent kellhom 65 sena jew aktar u 17 (4.2%) kellhom 75 sena jew aktar. Ma ġew osservati l-ebda differenzi klinikament importanti fis-sigurtà jew l-effettività ta' Abecma bejn dawn il-pazjenti u pazjenti iżgħar minn 65 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Abecma f'kull kategorija tal-popolazzjoni pedjatrika fit-ttrattament ta' neoplażmi ta' ċelluli B maturi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara infużjoni ta' Abecma, iċ-ċelluli T pożittivi għal CAR jipproliferaw u jgħaddu minn espansjoni multi-log rapida segwita minn tnaqqis biesponenzjali. Iż-żmien medjan tal-espansjoni massima fid-demmm periferali (T_{max}) sehh 11-il jum wara l-infużjoni.

Abecma jista' jippersisti fid-demmm periferali sa sena wara l-infużjoni.

Il-livelli tat-transġene ta' Abecma kienu assoċjati b'mod pożittiv ma' rispons oġġettiv tat-tumur (rispons parzjali jew aħjar). Fil-pazjenti li rċewew Abecma fl-istudju KarMMa-3, il-livelli medjani tas- C_{max} f'dawk li rrispondew ($N = 180$) kienu madwar 5.4 darbiet oghla meta mqabbla mal-livelli korrispondenti f'dawk li ma rrispondewx ($N = 40$). L-AUC_{0-28 jum} medjan f'dawk li rrispondew ($N = 180$) kien madwar 5.5 darbiet oghla minn ta' dawk li ma rrispondewx ($N = 38$). F'pazjenti li

riċevew Abecma fl-istudju KarMMA, il-livelli medjani tas- C_{max} f'pazjenti li kellhom rispons (N = 93) kienu madwar 4.5 darbiet oghla meta mqabbla mal-livelli korrispondenti f'pazjenti li ma kellhomx rispons (N = 34). L-AUC_{0-28 jiem} medjan f'pazjenti li kellhom rispons (N = 93) kien madwar 5.5 darbiet oghla minn dawx li ma rrispondewx (N = 32).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi u tal-fwied

Ma twettqux studji dwar l-indeboliment tal-fwied u tal-kliwi b'Abecma.

L-effetti tal-età, il-piż, is-sess tal-persuna jew ir-razza

L-età (medda; 30 sa 81 sena) ma kellha l-ebda impatt fuq il-parametri ta' espansjoni ta' Abecma. Il-farmakokinetika ta' Abecma f'pazjenti li għandhom inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati.

Pazjenti b'piż tal-ġisem aktar baxx kellhom espansjoni ċellolari oghla. Minhabba varjabbiltà għolja fl-espansjoni ċellolari farmakokinetika, l-effett ġenerali tal-piż fuq il-parametri tal-espansjoni ta' Abecma huwa meqjus li mhux kliniment rilevanti.

Is-sess tal-persuna ma kellu l-ebda impatt fuq il-parametri ta' espansjoni ta' Abecma.

Ir-razza u l-etniċità ma kellhom l-ebda impatt sinifikanti fuq il-parametri ta' espansjoni ta' Abecma.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Abecma jikkonsisti f'ċelluli T umani modifikati, għalhekk m'hemm l-ebda assaġġi rappreżentattivi *in vitro*, mudelli *ex vivo*, jew mudelli *in vivo* li jistgħu jindirizzaw b'mod preċiż il-karatteristiċi tossikoloġiċi tal-prodott uman. Għalhekk, ma twettqux studji tat-tossikoloġija tradizzjonali użati għall-iżvilupp tal-medicina.

Ma twettqux assaġġi tat-tossicità fil-ġeni u tal-karċinogenicità.

Studji dwar l-espansjoni *in vitro* minn donaturi f'saħħithom u pazjenti ma wrew l-ebda evidenza għal trasformazzjoni u/jew immortalizzazzjoni u l-ebda integrazzjoni preferenzjali hdejn ġeni ta' thassib fiċ-ċelluli T ta' Abecma.

Minhabba n-natura tal-prodott, studji mhux kliniċi dwar il-fertilità, ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp ma sarux.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

CryoStor CS10 (fih dimethyl sulfoxide)
Sodium chloride
Sodium gluconate
Sodium acetate trihydrate
Potassium chloride
Magnesium chloride
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sena 1.

Kull borża trid tingħata b'infużjoni fi żmien siegħa minn meta tibda tinħall mill-friża. Wara li tinħall, il-volum tal-prodott maħsub għall-infużjoni għandu jinżamm f'temperatura tal-kamra (20 °C - 25 °C).

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Abecma għandu jinħażen fil-fażi tal-fwar tan-nitroġenu likwidu (≤ -130 °C) u żomm iffriżat sakemm il-pazjent ikun lest għat-trattament biex tiżgura li ċelluli vijabbli jkunu disponibbli għall-ġhoti lill-pazjent. Prodott mediċinali mdewweb m'għandux jerġa' jiġi ffrizāt.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara li l-prodott mediċinali jinħall mill-friża, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Borża/boroż tal-krijopreservazzjoni tal-ethylene vinyl acetate b'tubu miżjud issiġillat li fih 10-30 mL (borża ta' 50 mL), 30-70 mL (borża ta' 250 mL) jew 55-100 mL (borża ta' 500 mL) ta' dispersjoni taċ-ċelluli.

Kull borża tal-krijopreservazzjoni hija ppakkjata individwalment f'cassette tal-metall.

Doża waħda ta' trattament individwali hija magħmula minn borża waħda jew aktar tal-infużjoni tal-istess daqs u volum tal-mili.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Abecma jrid jiġi ttrasportat fil-faċilità f'kontenituri magħluqa, li ma jinkisrux u li ma jnixxux.

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demm uman. Professjonisti tal-kura tas-saħħa li jkunu qed jimmaniġġjaw Abecma jridu jieħdu l-miżuri ta' prekawzjoni adattati (jilbsu l-ingwanti u nuċċali) sabiex jevitaw it-trasmissjoni ta' mard infettiv.

Preparazzjoni qabel l-ġhoti

Qabel l-infużjoni ta' Abecma, għandu jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-cassette(s), il-borża/boroż tal-infużjoni u ċ-ċertifikat tar-rilaxx għall-infużjoni (RfIC) tal-pazjent. Il-borża tal-infużjoni m'għandhiex titneħħa mill-cassette jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-pazjent intenzjonat. Il-kumpanija għandha tiġi kkuntattjata minnufih jekk ikun hemm xi diskrepanzi bejn it-tikketti u l-identifikaturi tal-pazjent.

Jekk tasal aktar minn borża waħda tal-infużjoni għat-trattament, holl il-boroż tal-infużjoni mill-friża waħda waħda. Il-hin li Abecma jieħu biex jinħall mill-friża u l-infużjoni għandhom ikunu kkoordinati. Il-hin tal-bidu tal-infużjoni għandu jiġi kkonfermat bil-quddiem u jiġi aġġustat għall-hin li jieħu biex jinħall mill-friża sabiex Abecma jkun disponibbli għall-infużjoni meta l-pazjent ikun lest.

It-Tidwib

- Neħhi l-borża tal-infużjoni ta' Abecma mill-cassette u spezzjona l-borża tal-infużjoni għal kwalunkwe difett fl-integrità tal-kontenitur bħal tiċrit jew xquq qabel ma jinħall. Jekk il-borża tal-infużjoni tidher fiha ħsara jew li qed tnixxi, m'għandhiex tiġi infuża u għandha tintrema skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart minn materjali derivati mill-bniedem.
- Poġġi l-borża tal-infużjoni gewwa t-tieni borża sterili.

- Holl Abecma mill-friża f'temperatura ta' madwar 37 °C bl-użu ta' apparat approvat biex iħoll mill-friża jew banjumarija sakemm ma jkunx jidher silġ fil-borża tal-infuzjoni. Hawwad bil-mod il-kontenut tal-borża biex tferrex iċ-ċapep viżibbli tal-materjal ċellolari. Ċapep żgħar ta' materjal ċellolari huma mistennija f'Abecma. Tahsilx, iddawwarx u/jew tissospendix mill-ġdid lil Abecma f'sustanza ġdida qabel l-infuzjoni.
- Il-borża tal-infuzjoni ta' Abecma hija mgeżwra f'għata trasparenti tal-plastik li hija mitwija lejn in-naħa ta' wara tal-borża tal-infuzjoni. Ohroġ il-borża tal-infuzjoni bil-mod mit-tgeżwir billi tiftaħ l-għata tal-plastik fuq wara biex tesponi l-borża tal-infuzjoni. Iġbed il-borża tal-infuzjoni 'l barra mit-tgeżwir.

Għoti

- Ipprajmja t-tubi tas-sett tal-infuzjoni b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni qabel infuzjoni. Sett tal-infuzjoni b'filtru in-line (filtru li ma jnaqqasx il-lewkoċiti b'firxa tad-daqs tal-pori ta' 170 sa 260 µm) għandu jintuża għal prodotti mahlula mis-silġ.
- Agħti l-infuzjoni ta' Abecma fi żmien siegħa minn meta jkun beda jinħall mill-friża kemm jista' jkun ittollerat malajr mill-fluss tal-gravità.
- Wara li jiġi infuż il-kontenut kollu tal-borża tal-infuzjoni, laħlaħ it-tubi, inkluż il-filtru in-line, b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) bl-istess rata ta' infużjoni biex tiżgura li jingħataw kemm jista' jkun ċelluli b'infużjoni lill-pazjent.
- Segwi l-istess proċedura għal kull borża tal-infuzjoni sussegwenti għall-pazjent identifikat.

Miżuri li għandhom jittieħdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

F'każ ta' esponiment aċċidentali, iridu jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem. L-uċuħ fejn gie ppreparat u l-materjali li potenzjalment ikunu ġew f'kontatt ma' Abecma għandhom jiġu ddekontaminati b'diżinfettant xieraq.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Prodott mediċinali mhux użat u l-materjal koll li jkun ġie f'kontatt ma' Abecma (skart solidu u likwidu) jrid jiġi mmaniġġjat u mormi bħala skart li għandu potenzjal infettiv skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1539/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Awissu 2021
Data tal-aħħar tiġdid: 08 ta' Ġunju 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Celgene Corporation
Building S12
556 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
l-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
In-Netherlands

BMS Netherlands Operations B.V.
Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
In-Netherlands

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Elementi ewlenin:

Disponibbiltà ta' tocilizumab u kwalifikazzjoni tas-sit permezz tal-programm ta' distribuzzjoni kkontrollata

L-MAH għandu jiżgura li l-isptarijiet u ċ-ċentri assoċjati tagħhom li jaġhtu Abecma jkunu kkwalifikati skont il-programm ta' distribuzzjoni kkontrollata maqbul billi:

- jiżgura aċċess immedjat fuq il-post għal doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent qabel l-infużjoni ta' Abecma. Iċ-ċentru tat-trattament għandu jkollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li jkun elenkat fil-katalgu ta' skarsezza tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, irid jiġi aċċertat li miżuri alternattivi adattati għat-trattament tas-CRS ikunu disponibbli fuq il-post minflok tocilizumab.
- il-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCP, *healthcare professionals*) involuti fit-trattament ta' pazjent ikunu lestew il-programm edukattiv b'suċċess.

Programm edukattiv

Qabel it-tnedija ta' Abecma f'kull Stat Membru, l-MAH għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-materjal edukattiv mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Programm edukattiv tal-HCP

L-HCPs kollha li huma mistennija li jordnaw, jaġhtu u jamministraw Abecma għandhom jingħataw gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa, li jkun fiha informazzjoni dwar:

- l-identifikazzjoni ta' CRS u r-reazzjonijiet newroloġiċi avversi serji inkluż ICANS;
- l-immaniġġjar ta' CRS u r-reazzjonijiet newroloġiċi avversi serji inkluż ICANS;
- il-monitoraġġ adegwat ta' CRS u r-reazzjonijiet newroloġiċi serji inkluż ICANS;
- il-provvista tal-informazzjoni rilevanti kollha lill-pazjenti;
- li jiġi aċċertat aċċess immedjat fuq il-post għal doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent qabel l-infużjoni ta' Abecma. Iċ-ċentru tat-trattament għandu jkollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li jkun elenkat fil-katalgu ta' skarsezza tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, aċċerta li miżuri alternattivi adattati għat-trattament tas-CRS ikunu disponibbli fuq il-post;
- riskju ta' tumor malinn sekondarju li joriġina miċ-ċelluli T;
- id-dettalji ta' kuntatt għall-ittestjar tal-kampjun tat-tumor wara li jiżviluppa tumor sekondarju malinn li joriġina minn ċellula T;
- li jipprovdu informazzjoni dwar l-istudju dwar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul u l-importanza li wiehed jikkontribwixxi għal studju bħal dan;
- li jiżguraw li r-reazzjonijiet avversi jiġu rrapportati b'mod adegwat u xieraq;
- li jiżguraw li istruzzjonijiet iddettaljati dwar il-proċedura ta' tidwib ikunu pprovduti.

Programm edukattiv tal-pazjent

Il-pazjenti kollha li jirċievu Abecma għandhom jiġu pprovduti b'kard tal-pazjent, li jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- ir-riskji ta' CRS u reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji assoċjati ma' Abecma;

- il-htieġa li jirrapportaw immedjatement is-sintomi ta' CRS u NT suspettati lit-tabib li qed jittrattahom;
- il-htieġa li jibqgħu fil-viċinanzi tal-post fejn ingħata Abecma għal mill-inqas ġimagħtejn wara l-infużjoni ta' Abecma;
- il-htieġa li jzommu fuqhom il-kard tal-pazjent il-hin kollu;
- tfakkira biex il-pazjenti juru l-karta tal-pazjent lill-HCPs kollha, inkluż f'kundizzjonijiet ta' emerġenza u messaggġ għall-HCPs li l-pazjent qed juża Abecma;
- oqsma fejn jistgħu jinkitbu d-dettalji ta' kuntatt ta' min kiteb ir-riċetta u n-numru tal-lott.

• **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu kkaratterizzati aktar l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' Abecma f'pazjenti adulti b'majeloma multipla rikaduta u refrattarja li jkunu rċevew mill-inqas żewġ terapiji preċedenti, inkluż sustanza immunomodulatorja, inibitur tal-proteasome u antikorp anti-CD38 u li jkunu wrew progressjoni tal-marda bl-aħħar terapija, il-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju prospettiv ibbażat fuq dejta minn reġistru, skont protokoll maqbul.	Ir-rapporti interim għandhom jiġu sottomessi skont l-RMP. Rapport finali: Q1 2043

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KONTENITUR TA' BARRA (CASSETTE)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Abecma 260 - 500 x 10⁶ ċelluli dispersjoni għall-infużjoni
idecabtagene vicleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Ċelloli T umani awtologi ġenetikament modifikati *ex vivo* bl-użu ta' vettur lentivirali li jikkodifika riċettur kimeriku ta' antiġen (CAR) li jirrikonoxxi BCMA.

Fih 260 - 500 x 10⁶ ċelluli T vijabbli CAR+.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: CryoStor CS10 (fih dimethyl sulfoxide), sodium chloride, sodium gluconate, sodium acetate trihydrate, potassium chloride, magnesium chloride, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Dispersjoni għall-infużjoni

10-30 mL f'kull borża

30-70 mL f'kull borża

55-100 mL f'kull borża

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Tirradjax.

Użu għal ġol-vini.

Hawwad bil-mod il-kontenut tal-borża waqt li jinħall.

TUŻAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

Identifika sew lir-riċevitur intenzjonat u l-prodott.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Għal użu awtologu biss.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen iffriżat fil-fażi tal-fwar tan-nitroġenu likwidu ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Thollx il-prodott sakemm tasal biex tużah.
Tiffriżahx mill-ġdid.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demm uman.
Il-mediċina mhux użata jew il-materjal ta' skart għandhom jintremew f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immanigġjar tal-iskart f'materjal derivat mill-bniedem.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1539/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT**SEC:**

Isem:

Kunjom:

Data tat-Twelid tal-Pazjent:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lott:

ID tal-Borża:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

BORŻA TAL-INFUŻJONI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Abecma 260 - 500 x 10⁶ ċelluli dispersjoni għall-infużjoni
idecabtagene vicleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Ċelloli T umani awtologi ġenetikament modifikati *ex vivo* bl-użu ta' vettur lentivirali li jikkodifika
riċettur kimeriku ta' antiġen (CAR) li jirrikonoxxi BCMA.
Fih 260 - 500 x 10⁶ ċelluli T vijabbli CAR+.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: CryoStor CS10 (fih dimethyl sulfoxide), sodium chloride, sodium gluconate, sodium acetate
trihydrate, potassium chloride, magnesium chloride, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif
għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Dispersjoni għall-infużjoni
10-30 mL f'kull borża
30-70 mL f'kull borża
55-100 mL f'kull borża

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Tirradjax.
Użu għal ġol-vini.
Hawwad bil-mod il-kontenut tal-borża waqt li jinħall.
TUŻAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Għal użu awtologu biss.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen iffriżat fil-faži tal-fwar tan-nitroġenu likwidu ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Thollx il-prodott sakemm tasal biex tużah.
Tiffriżahx mill-ġdid.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demm uman.
Il-mediċina mhux użata jew il-materjal ta' skart għandhom jintremew f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immanigġjar tal-iskart f'materjal derivat mill-bniedem.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1539/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT**SEC:**

Isem:

Kunjom:

Data tat-Twelid tal-Pazjent:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lott:

ID tal-Borża:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

BORŻA TAL-INFUŻJONI - TIKKETTA TAL-KATINA TAL-IDENTITÀ

1. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

SEC:

Isem:

Kunjom:

Data tat-Twelid tal-Pazjent:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Data ta' skadenza:

ID tal-Borża:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IĊ-ĊERTIFIKAT TAR-RILAXX GHALL-INFUŻJONI (RfIC) INKLUŻ MA' KULL KONSENJA GHAL PAZJENT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Abecma 260 - 500 x 10⁶ ċelluli dispersjoni għall-infużjoni
idecabtagene vicleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Ċelloli T umani awtologi ġenetikament modifikati *ex vivo* bl-użu ta' vettur lentivirali li jikkodifika riċettur kimeriku ta' antiġen (CAR) li jirrikonoxxi BCMA.

3. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI U D-DOŻA TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ID tal-borża għall-ġhoti	Volum tal-mili attwali (mL)*	Għadd ta' ċelluli T vijabbli CAR+ f'kull borża
ID tal-Borża:		
ID tal-Borża: ☐ M/A		
ID tal-Borża: ☐ M/A		
ID tal-Borża: ☐ M/A		
ID tal-Borża: ☐ M/A		
ID tal-Borża: ☐ M/A		
ID tal-Borża: ☐ M/A		
ID tal-Borża: ☐ M/A		
Numru totali ta' boroż għall-ġhoti	Volum tad-doża totali	Doża (numru totali ta' ċelluli T vijabbli CAR+)

*Il-volum attwali huwa l-volum tal-prodott mediċinali mimli f'kull borża u jista' jkun li ma jkunx l-istess bħall-volum fil-mira mnizżel fuq it-tikketta tal-borża tal-prodott mediċinali.

4. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

5. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ŻOMM DAN ID-DOKUMENT U KUN BIH META TKUN QED TIPPREPARA BIEX TAGHTI ABECMA.

Għal użu awtologu biss.

6. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Mhux applikabbli.

7. DATA TA' SKADENZA U INFORMAZZJONI OHRA SPEĊIFIKA DWAR IL-LOTT

Informazzjoni dwar il-prodott u d-doża

Manifatturat minn:	
Data tal-manifattura:	
Data ta' skadenza:	
Perċentwal ta' vijabbiltà taċ-ċelluli:	

8. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demmm uman.

Mediċina mhux użata jew materjal ta' skart għandhom jintremew skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart minn materjali derivati mill-bniedem.

9. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Informazzjoni dwar il-pazjent

Isem:		Kunjom:	
Data tat-twelid:		Numru tal-lott:	
JOIN:		Pajjiż:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

10. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

11. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1539/001

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Abecma 260 sa 500 x 10⁶ ċelluli dispersjoni għall-infużjoni idecabtagene vicleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- It-tabib tiegħek se jagħtik Kard ta' Twissija tal-Pazjent. Aqraha sew u segwi l-istruzzjonijiet ta' fuqha.
- Dejjem uri l-Kard ta' Twissija tal-Pazjent lit-tabib jew lill-infermier tiegħek meta jkollok appuntament magħhom jew jekk tidhol l-isptar.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Abecma u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Abecma
3. Kif jinghata Abecma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Abecma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Abecma u għalxiex jintuża

X'inhu Abecma

Abecma huwa tip ta' mediċina msejja "terapija b'ċelluli ġenetikament modifikati". Is-sustanza attiva fil-mediċina hija idecabtagene vicleucel, li ssir miċ-ċelluli bojod tad-demmi tiegħek stess, li jissejju ċelluli T.

Għalxiex jintuża Abecma

Abecma jintuża għat-trattament ta' adulti b'majeloma multipla, li huwa kanċer tal-mudullun tal-għadam.

Jinghata meta trattamenti preċedenti għall-kanċer tiegħek ma jkunux ħadmu jew ikun reġa' feġġ il-kanċer.

Kif jahdem Abecma

Iċ-ċelluli bojod tad-demmi jittieħdu mid-demmi tiegħek u huma ġenetikament modifikati biex ikunu jistgħu jimmiraw lejn iċ-ċelluli tal-majeloma f'għismek.

Meta Abecma jiġi infuż fid-demmi tiegħek, iċ-ċelluli bojod tad-demmi modifikati joqtlu iċ-ċelluli tal-majeloma.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Abecma

M'ghandekx tinghata Abecma

- jekk inti allergiku għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk taħseb li tista' tkun allergiku, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.
- jekk inti allergiku għal xi sustanza fil-medicini li se tinghata għall-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti, li tintuża biex tipprepara ġismek għat-trattament ta' Abecma.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Qabel ma tinghata Abecma, għid lit-tabib tiegħek jekk:

- għandek kwalunkwe problema tal-pulmun jew tal-qalb.
- għandek pressjoni tad-demm baxxa.
- kellek trapjant ta' ċelluli staminali fl-aħħar 4 xhur.
- għandek sinjali jew sintomi ta' marda tat-trapjant kontra l-bniedem li jkun sarlu trapjant. Dan jiġri meta ċelluli trapjantati jattakkaw ġismek, u jikkawżaw sintomi bħal raxx, dardir, rimettar, dijarea u demm fl-ippurgar.
- għandek infezzjoni. L-infezzjoni se tiġi ttrattata qabel ma tinghata Abecma.
- tinnota li s-sintomi tal-kanċer tiegħek se jrin għall-agħar. Għall-majeloma dawn jistgħu jinkludu deni, thossok dgħajef, uġiġh fl-għadam, telf ta' piż bla spjegazzjoni.
- kellek infezzjoni b'ċitomegalovirus (CMV), bil-virus tal-epatite B jew C jew bil-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV).
- ħadt tilqima fis-6 ġimgħat preċedenti jew qed tippjana li tiehu tilqima fix-xhur li ġejjin.

Jekk kwalunkwe minn dawn t'hawn fuq japplikaw għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata Abecma.

Il-pazjenti ttrattati b'Abecma jistgħu jiżviluppaw tipi ġodda ta' kanċers. Kien hemm rapporti ta' pazjenti li żviluppaw il-kanċer, li bdew f'tip ta' ċelluli bojod tad-demm imsejha ċelluli T, wara trattament b'Abecma u medicini simili. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza xi nefha ġdida tal-glandoli tiegħek (nodi limfatiċi) jew bidliet fil-ġilda tiegħek bħal raxx jew għoqod ġodda.

Testijiet u kontrolli

Qabel ma tinghata Abecma, it-tabib tiegħek se:

- Jiċċekkja l-pulmun, il-qalb u l-pressjoni tad-demm tiegħek.
- Jara jsibx sinjali ta' infezzjoni; kwalunkwe infezzjoni tiġi ttrattata qabel ma tinghata Abecma.
- Jiċċekkja jekk il-kanċer tiegħek hux sejjer għall-agħar.
- Jiċċekkja għal infezzjoni ta' CMV, tal-epatite B, tal-epatite C jew tal-HIV.

Wara li tkun inghatajt Abecma

- Hemm effetti sekondarji serji li trid tgħid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek bihom minnufih u li jistgħu jehtiegu li tikseb attenzjoni medika immedjata. Ara "Effetti sekondarji serji" f'sezzjoni 4.
- It-tabib tiegħek se jiċċekkja regolarment l-għadd tad-demm tiegħek billi n-numru ta' ċelluli tad-demm jista' jonqos.
- Ibqa' viċin iċ-ċentru tal-kura fejn ingħatalek Abecma għal mill-inqas ġimagħtejn. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li ddum iżjed biex jiġi żgurat li l-kura li tinghata wara t-trattament tiegħek tissodisfa l-htigijiet individwali tiegħek. Ara sezzjonijiet 3 u 4.
- Tagħtix demm, organi, tessuti jew ċelluli għal trapjant.

Tfal u adolexxenti

Abecma m'għandux jinghata lil tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena.

Medicini oħra u Abecma

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek

Qabel ma tinghata Abecma, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu xi mediċini li jdghajfu s-sistema immuni tiegħek bħal kortikosteroidi. Dan għaliex dawn il-mediċini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' Abecma.

Ara sezzjoni 3 għal informazzjoni dwar il-mediċini li se tinghata qabel ma tiehu Abecma.

Tilqim

M'għandekx tinghata ċerti vaċċini msejha vaċċini ħajjin:

- fis-6 ġimgħat ta' qabel ma tinghata kors qasir ta' kimoterapija (imsejha kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti) biex jipprepara l-ġismek għal Abecma.
- waqt it-trattament b'Abecma.
- wara t-trattament waqt li s-sistema immuni tkun qed tirkupra.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek bżonn tiehu xi tilqim.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tinghata din il-mediċina. Dan għaliex l-effetti ta' Abecma f'nisa tqal jew li qed iredgħu mhumix magħrufa u jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwiela tiegħek jew lit-tarbija li qed titredda'.

- Jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila wara t-trattament b'Abecma, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
- Se jsirlekk test tat-tqala qabel ma tibda t-trattament. Abecma għandu jinghata biss jekk ir-riżultati juru li m'intix tqila.

Iddiskuti t-tqala mat-tabib tiegħek jekk irċevejt Abecma.

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx, thaddimx magni u tihux sehem f'attivitajiet li jeħtieġu li tkun attent għal mill-inqas 4 ġimgħat wara t-trattament jew sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek li għaddielek kompletament. Abecma jista' jġieghlek thossok bi nġhas, jikkawża konfużjoni jew aċċessjonijiet. Skont il-htigijiet individwali tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tistenna aktar qabel ma ssuq.

Abecma fih sodium, potassium u dimethyl sulfoxide (DMSO)

Din il-mediċina fiha sa 752 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull doża. Dan huwa ekwivalenti għal 37.6% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Din il-mediċina fiha 274 mg ta' potassium f'kull doża. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi jew f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jieħdu fid-dieta.

Jekk ma kontx preċedement espost għal DMSO, għandek tiġi osservat mill-qrib matul l-ewwel minuti tal-perjodu ta' infużjoni.

3. Kif jinghata Abecma

L-ghoti tad-demmi biex jiġi magħmul Abecma miċ-ċelluli bojod tad-demmi tiegħek

- It-tabib tiegħek se joħodlok ftit mid-demmi tiegħek billi juża tubu (kateter) fil-vina tiegħek. Uħud miċ-ċelluli bojod tad-demmi tiegħek jiġu sseparati mid-demmi tiegħek u l-bqija tad-demmi jiġi rritornat f'ġismek. Din tissejjah "lewkaferezi" u tista' tiehu minn 3 sa 6 sigħat. Dan il-proċess għandu mnejn ikollu bżonn jiġi ripetut.
- Iċ-ċelluli bojod tad-demmi tiegħek imbagħad jiġu ffrizati u jintbagħtu f'laboratorju biex jiġi magħmul Abecma.

Mediċini oħra li se tinghata qabel Abecma

- Ftit jiem qabel ma tirċievi Abecma, se tinghata kors qasir ta' kimoterapija. Din biex tneħhi ċ-ċelluli bojad tad-demm eżistenti tiegħek.
- Ftit qabel ma tirċievi Abecma, se tinghata paracetamol u mediċina antistamina. Dan biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet tal-infużjoni u deni.

Kif jinghata Abecma

- It-tabib tiegħek ser jiċċekkja li Abecma għe ppreparat minn demmek stess billi jiċċekkja li l-informazzjoni dwar l-identità tal-pazjent fuq it-tikketti tal-mediċina taqbel mad-dettalji tiegħek.
- Abecma jinghata bħala drip tal-infużjoni minn go tubu fil-vina tiegħek.

Wara li jinghata Abecma

- Ibqa' viċin iċ-ċentru tat-trattament fejn irċivejt Abecma - għal mill-inqas ġimagħtejn.
- Tista' tiġi mmonitorjat kuljum fiċ-ċentru tat-trattament għal mill-inqas ġimgħa biex jiġi ċċekkjat jekk it-trattament tiegħek hux qed jahdem - u jgħinek jekk ikollok xi effetti sekondarji. Ara sezzjonijiet 2 u 4.
- Tagħtix demm, organi, tessuti jew ċelluli għal trapjant.

Jekk taqbez appuntament

Ċempel lit-tabib tiegħek jew liċ-ċentru tat-trattament kemm jista' jkun malajr biex tagħmel appuntament ieħor.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji wara li tinghata Abecma. Normalment dawn isehhu fl-ewwel 8 ġimgħat wara l-infużjoni, imma jistgħu wkoll jiżviluppaw wara:

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

- deni, tkexkix ta' bard, diffikultà biex tiehu n-nifs, sturdament jew kollox idur bik, dardir, uġiġh ta' ras, taħbit tal-qalb mgħaġġel, pressjoni tad-demm baxxa jew għeja – dawn jistgħu jkunu sintomi ta' sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini jew CRS (cytokine release syndrome), kundizzjoni serja u potenzjalment fatali.
- kwalunkwe sinjal ta' infezzjoni, li jista' jinkludi deni, tkexkix ta' bard jew tertir, sogħla, qtugħ ta' nifs, nifs mgħaġġel u polz mgħaġġel.
- thossok għajjen jew dgħajef hafna jew nifsek maqtugħ - li jistgħu jkunu sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija).
- ħruġ ta' demm jew tbengil aktar faċilment mingħajr kawża, inkluz li tinfaġar jew ħruġ ta' demm mill-ħalq jew mill-imsaren, li jistgħu jkunu sinjal ta' livelli baxxi ta' ċelluli tal-plejtlits fid-dem demm tiegħek.

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- roġhda, dgħufija b'telf tal-kapaċità li ċċaqlaq naha wahda tal-ġisem, tregħid, movimenti bil-mod, jew ebsuija – li jistgħu jkunu sintomi ta' parkinsoniżmu.

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100

- konfużjoni, diffikultà biex tiftakar, diffikultà biex titkellem jew titkellem aktar bil-mod, diffikultà biex tifhem id-diskors, telf ta' bilanċ jew koordinazzjoni, diżorjentament, li tkun inqas attent (tnaqqis fil-koxjenza) jew ngħas eċċessiv, tintilef minn sensik, tkun delirjuż, aċċessjonijiet – li jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni magħrufa bħala sindrome ta'

newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli tal-effector immunitarju (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome).

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq, billi jista' jkollok bżonn trattament mediku urġenti.

Effetti sekondarji oħrajn possibbli

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

- nuqqas ta' enerġija
- pressjoni tad-demm għolja
- tnaqqis fl-aptit
- stitikezza
- għekiesi, dirgħajn, riġlejn u wiċċ minfuħin
- uġiġħ fil-ġogi
- diffikultà biex torqod
- numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demm (newtrofili, lewkoċiti u limfoċiti), li jista' jżid ir-riskju tiegħek ta' infezzjoni
- infezzjonijiet inklużi pulmonite jew infezzjonijiet fl-apparat respiratorju, fil-ħalq, fil-ġilda, fl-apparat tal-awrina jew fid-demm, li jistgħu jkunu batteriċi, virali jew fungali
- riżultati tat-test tal-laboratorju li juru livelli baxxi ta' antikorpi, imsejha immunoglobulini (ipogammaglobulinemija) li huma importanti biex jiġġieldu l-infezzjonijiet
- riżultati tat-test tal-laboratorju li juru livelli mnaqqsa ta' calcium, sodium, magnesium, potassium, phosphate jew albumina, li jistgħu jikkawżaw għeja, dgħufija fil-muskoli jew bugħawwieġ jew taħbit tal-qalb irregolari
- riżultati tat-test tal-laboratorju li juru żidiet fil-livelli tal-enżimi tal-fwied (test mhux normali tal-funzjoni tal-fwied) jew livell oġġla ta' proteina (proteina C-reattiva) fid-demm, li jistgħu jindikaw infjammazzjoni.

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- infjammazzjoni severa minħabba attivazzjoni tas-sistema immuni tiegħek li tista' twassal għal ħsara serja fil-ġisem
- uġiġħ fil-muskoli
- movimenti mhux normali tal-ġisem jew nuqqas ta' koordinazzjoni
- taħbit irregolari tal-qalb
- fluwidu fil-pulmuni
- livell baxx ta' ossiġnu fid-demm, li jista' jikkawża qtugħ ta' nifs, konfużjoni jew hedla.

Rari: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000

- tip ġdid ta' kanċer li jibda f'tip ta' ċelluli bojod tad-demm imsejha ċelluli T (tumur malinn sekondarju li jorigina miċ-ċelluli T).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Abecma

L-informazzjoni li ġejja hija maħsuba għat-tobba biss.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-cassette u t-tikketta tal-borża tal-infużjoni wara "EXP".

Maħżun u ttrasportat iffriżat fil-fażi tal-fwar tan-nitroġenu likwidu ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$). Thollx il-prodott mill-friża sakemm ikun lest biex jintuża. Tiffriżahx mill-ġdid.

Tużax din il-medicina jekk tinnota ħsara jew tnixxija mill-borża tal-infużjoni.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Abecma

- Is-sustanza attiva hi idecabtagene vicleucel. Kull borża tal-infużjoni ta' Abecma fiha dispersjoni ta' ċelluli idecabtagene vicleucel f'koncentrazzjoni dipendenti fuq il-lott ta' ċelluli T awtologi ġenetikament modifikati biex jesprimu riċettur kimeriku ta' antiġen anti-BCMA (ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR). Borża waħda tal-infużjoni jew aktar minn waħda fihom total ta' $260\text{ sa }500 \times 10^6$ ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR.
- Is-sustanzi mhux attivi (eċċipjenti) l-oħra huma Cryostor CS10, sodium chloride, sodium gluconate, sodium acetate trihydrate, potassium chloride, magnesium chloride, ilma għall-injezzjonijiet. Ara sezzjoni 2, "Abecma fih sodium, potassium u DMSO".

Din il-medicina fiha ċelluli tad-demman uman ġenetikament modifikati.

Kif jidher Abecma u l-kontenut tal-pakkett

Abecma huwa dispersjoni ta' ċelluli għall-infużjoni bla kulur, fornuta f'borża waħda tal-infużjoni jew aktar imgeżwra f'għata trasparenti tal-plastik li hija mitwija lejn in-naħa ta' wara tal-borża tal-infużjoni u ppakkjata individwalment f'cassette tal-metall. Kull borża fiha 10 mL sa 100 mL ta' dispersjoni taċ-ċelluli.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifattur

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
In-Netherlands

BMS Netherlands Operations B.V.
Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: + 359 2 4942 480

medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Tel: + 420 221 016 111

medinfo.czech@bms.com**Danmark**

Bristol-Myers Squibb Denmark

Tlf: + 45 45 93 05 06

medinfo.denmark@bms.com**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)

medwiss.info@bms.com**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ

Tel: + 372 640 1030

medinfo.estonia@swixxbiopharma.com**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

medinfo.greece@bms.com**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

informacion.medica@bms.com**France**

Bristol-Myers Squibb SAS

Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

infomed@bms.com**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 385 1 2078 500

medinfo.croatia@swixxbiopharma.com**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc

Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)

medical.information@bms.com**Ísland**

Vistor ehf.

Sími: + 354 535 7000

medical.information@bms.com**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

medicalinfo.belgium@bms.com**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.

Tel.: + 36 1 301 9797

Medinfo.hungary@bms.com**Malta**

A.M. Mangion Ltd

Tel: + 356 23976333

pv@ammangion.com**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

medischeafdeling@bms.com**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway AS

Tlf: + 47 67 55 53 50

medinfo.norway@bms.com**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

medinfo.austria@bms.com**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 2606400

informacja.medyczna@bms.com**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

portugal.medinfo@bms.com**România**

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.

Tel: + 40 (0)21 272 16 19

medinfo.romania@bms.com**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 386 1 2355 100

medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: + 421 2 20833 600

medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Tel: + 39 06 50 39 61

medicalinformation.italia@bms.com**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

medinfo.finland@bms.com**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)

medinfo.greece@bms.com**Sverige**

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag

Tel: + 46 8 704 71 00

medinfo.sweden@bms.com**Latvija**

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Huwa importanti li taqra l-kontenut kollu ta' din il-proċedura qabel ma tagħti Abecma.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel ma timmanigġja jew tagħti l-prodott medicinali

- Abecma jrid jiġi trasportat fil-faċilità f'kontenituri magħluqa, li ma jinkisrux u li ma jnixxux.
- Dan il-prodott medicinali fih ċelluli tad-demem uman. Professjonisti tal-kura tas-saħħa li jkunu qed jimmanigġjaw Abecma jridu jieħdu l-prekawzjonijiet xierqa (jilbsu l-ingwanti u protezzjoni għall-ġhajnejn) biex jevitaw it-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

Preparazzjoni qabel l-ġħoti

- Qabel ma tingħata l-infuzjoni ta' Abecma, jehtieg li l-identità tal-pazjent tiġi identifikata li taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-cassette(s), il-borża/boroż tal-infuzjoni u maċ-ċertifikat tar-rilaxx għall-infuzjoni (RfIC) ta' Abecma.
- Il-borża tal-infuzjoni ta' Abecma m'għandhiex titneħħa mill-cassette jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-pazjent intenzjonat. Il-kumpanija għandha tiġi kkuntattjata minnufih jekk ikun hemm xi differenza bejn it-tikketti u l-identifikaturi tal-pazjent.
- Jekk tasal aktar minn borża waħda tal-infuzjoni għat-trattament, holl il-boroż tal-infuzjoni mill-friża waħda waħda. Il-hin meta Abecma jinhall mill-friża u l-infuzjoni tiegħu għandhom ikunu kkoordinati. Il-hin tal-bidu tal-infuzjoni għandu jiġi kkonfermat bil-quddiem u aġġustat biex jinkludi t-tidwib sabiex Abecma tkun disponibbli għall-infuzjoni meta l-pazjent ikun lest.

Tidwib

- Neħhi l-borża tal-infuzjoni ta' Abecma mill-cassette u ifli l-borża tal-infuzjoni għal kwalunkwe difett fl-integrità tal-kontenitur bħal tiċrit jew xquq qabel ma tħallha mill-friża. Jekk il-borża tal-infuzjoni tidher li fiha ħsara jew li qed tnixxi, m'għandhiex tiġi infuza u għandha tintrema skont il-linji gwida lokali dwar l-immanigġjar ta' skart minn materjali derivati mill-bniedem.
- Poġġi l-borża tal-infuzjoni għewwa t-tieni borża sterili.
- Holl Abecma mill-friża f'temperatura ta' madwar 37 °C bl-użu ta' apparat approvat biex iħoll mill-friża jew banjumarija sakemm ma jkunx jidher silġ fil-borża tal-infuzjoni. Hawwad bil-mod il-kontenut tal-borża biex tferrex iċ-ċapep viżibbli tal-materjal ċellolari. Ċapep żgħar ta'

materjal ċellolari huma mistennija b'Abecma. Taħsilx, iddawwarx u/jew tissospendix mill-ġdid lil Abecma f'sustanza ġdida qabel l-infuzjoni.

- Il-borża tal-infuzjoni ta' Abecma hija mgeżwra f'għata trasparenti tal-plastik li hija mitwija lejn in-naħa ta' wara tal-borża tal-infuzjoni. Ohroġ il-borża tal-infuzjoni bil-mod mit-tgeżwir billi tiftaħ l-għata tal-plastik fuq wara biex tesponi l-borża tal-infuzjoni. Iġbed il-borża tal-infuzjoni 'l barra mit-tgeżwir.

Għoti

- TUŽAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.
- L-infuzjoni ġol-vini ta' Abecma għandha tingħata biss minn professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza f'pazjenti immunosoppressi u ppreparat biex jimmaniġġja l-anafilassi.
- Kun żgur li toclizumab u t-tagħmir ta' emerġenza jkunu disponibbli qabel infużjoni u matul il-perjodu ta' rkupru. Fil-każ eċċezzjonali fejn toclizumab ma jkunx disponibbli minħabba nuqqas li jkun elenkat fil-katalogu ta' skarsezza tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini, aċċerta li miżuri alternattivi adattati għat-trattament tas-CRS ikunu disponibbli fuq il-post minflok toclizumab.
- Aċċess venuż ċentrali jista' jintuża għall-infużjoni ta' Abecma u huwa mhegġeġ f'pazjenti b'aċċess periferali batut.
- Qabel l-għoti, irid jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent fuq il-borża tal-infuzjoni ta' Abecma u d-dokumentazzjoni annessa. In-numru totali ta' boroż tal-infuzjoni li għandhom jiġu mogħtija irid jiġi kkonfermat ukoll mal-informazzjoni speċifika tal-pazjent fuq iċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC, release for infusion certificate).
- Ipprajmja t-tubi tas-sett tal-infuzjoni b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) qabel l-infuzjoni. Sett tal-infuzjoni b'filtru in-line (filtru li ma jnaqqasx il-lewkoċiti b'firxa tad-daqs tal-pori ta' 170 sa 260 µm) għandu jintuża għal prodotti mahlula mis-silġ.
- Agħti l-infuzjoni ta' Abecma fi żmien siegħa minn meta jkun beda jinħall mill-friża kemm jista' jkun ittollerat malajr mill-fluss tal-gravità.
- Wara li jiġi infuż il-kontenut kollu tal-borża tal-infuzjoni, laħlaħ it-tubi, inkluż il-filtru in-line, b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) bl-istess rata ta' infużjoni biex tiżgura li jingħataw kemm jista' jkun ċelluli b'infużjoni lill-pazjent.
- Segwi l-istess proċedura għal kull borża tal-infuzjoni sussegwenti għall-pazjent identifikat.

Miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

- F'każ ta' esponiment aċċidentali, iridu jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal li ġej mill-bniedem. Uċuħ tax-xogħol u materjali li potenzjalment ġew f'kuntatt ma' Abecma jridu jiġu dekontaminati b'diżinfettant xieraq.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

- Prodott mediċinali li ma jkunx intuża u kull skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott li jkun ġie f'kuntatt ma' Abecma (skart solidu jew likwidu) jrid jiġi mmaniġġjat u mormi bħala skart b'potenzjal infettiv skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjali derivati mill-bniedem.