

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Abecma 260 - 500 x 10⁶ cellule dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Abecma (idecabtagene vicleucel) è un trattamento immunoterapico autologo geneticamente modificato costituito da cellule T umane trasdotte con un vettore lentivirale (LVV) che codifica per un recettore antigenico chimerico (CAR) che riconosce l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA).

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni sacca per infusione specifica per paziente di Abecma contiene una dispersione cellulare di idecabtagene vicleucel a una concentrazione lotto-dipendente di cellule T autologhe geneticamente modificate che esprimono un CAR anti-BCMA (cellule T vitali CAR-positive). Il prodotto finito è confezionato in una o più sacche per infusione contenenti una dispersione cellulare di 260 - 500 x 10⁶ cellule T vitali CAR-positive.

Ogni sacca per infusione contiene 10-30 mL, 30-70 mL o 55-100 mL di dispersione per infusione.

La composizione cellulare e il numero finale di cellule variano tra i singoli lotti del paziente. Oltre alle cellule T, possono essere presenti cellule natural killer (NK). Le informazioni quantitative relative al numero di cellule T vitali CAR-positive/sacca sono presentate nella documentazione del certificato di rilascio per l'infusione (RfIC), presente all'interno del coperchio del contenitore utilizzato per il trasporto a secco in vapori.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene dimetilsolfossido (DMSO) al 5%, fino a 752 mg di sodio e fino a 274 mg di potassio per dose.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione.

Dispersione incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Abecma è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia all'ultima terapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Abecma deve essere somministrato in un centro di trattamento qualificato.

La terapia con Abecma deve essere avviata sotto la direzione e supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento di neoplasie ematologiche e addestrato alla somministrazione e alla gestione di pazienti trattati con Abecma.

Prima dell'infusione di Abecma, devono essere disponibili almeno una dose di tocilizumab da utilizzare in caso di sindrome da rilascio di citochine (CRS) e dispositivi di emergenza. Il centro di trattamento deve avere accesso ad una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente.

Posologia

Abecma è destinato esclusivamente ad uso autologo (vedere paragrafo 4.4). Il processo di produzione e rilascio di Abecma richiede solitamente circa 4-5 settimane.

Il trattamento consiste in una singola dose per infusione contenente una dispersione di cellule T vitali CAR-positivo in una o più sacche per infusione. La dose target è di 420×10^6 cellule T vitali CAR-positivo entro un intervallo che va da 260 a 500×10^6 cellule T vitali CAR-positivo. Si rimanda al certificato di rilascio per l'infusione (RFC) di accompagnamento per ulteriori informazioni relative alla dose.

Pre-trattamento (chemioterapia linfodepletiva)

La chemioterapia linfodepletiva a base di ciclofosfamida 300 mg/m^2 per via endovenosa (EV) e fludarabina 30 mg/m^2 EV deve essere somministrata per 3 giorni. Si rimanda alle informazioni per la prescrizione di ciclofosfamida e fludarabina per indicazioni sull'aggiustamento della dose in caso di compromissione renale.

Abecma deve essere somministrato 2 giorni dopo il completamento della chemioterapia linfodepletiva, fino a un massimo di 9 giorni. La disponibilità di Abecma deve essere confermata prima di iniziare la chemioterapia linfodepletiva. Qualora vi sia un ritardo superiore a 4 settimane tra il completamento della chemioterapia linfodepletiva e l'infusione, il paziente deve essere nuovamente trattato con la chemioterapia linfodepletiva prima di ricevere Abecma.

Pre-medicazione

Per ridurre al minimo il rischio di reazioni da infusione, il paziente deve essere pre-medicato con paracetamolo (da 500 a 1000 mg per via orale) e difenidramina (12,5 mg EV o 25-50 mg per via orale) o un altro antistaminico H₁, circa 30-60 minuti prima dell'infusione di Abecma.

L'uso profilattico di corticosteroidi per via sistemica deve essere evitato in quanto potrebbe interferire con l'attività di Abecma. Dosi terapeutiche di corticosteroidi devono essere evitate 72 ore prima dell'inizio della chemioterapia linfodepletiva e dopo l'infusione di Abecma, fatta eccezione per la gestione di CRS, tossicità neurologiche e altre emergenze potenzialmente letali (vedere paragrafo 4.4).

Valutazione clinica prima dell'infusione

Il trattamento con Abecma deve essere posticipato in alcuni gruppi di pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Monitoraggio dopo l'infusione

- Per i primi 10 giorni successivi all'infusione, i pazienti devono essere monitorati, presso il centro di trattamento qualificato, per la comparsa di segni e sintomi di CRS, eventi neurologici e altre tossicità.
- Dopo i primi 10 giorni successivi all'infusione, il paziente deve essere monitorato a discrezione del medico.
- I pazienti devono essere istruiti a rimanere nelle vicinanze (entro 2 ore di viaggio) del centro di trattamento qualificato per almeno 4 settimane dopo l'infusione.

Popolazioni speciali

Pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV) e virus dell'epatite C (HCV)

Non vi è alcuna esperienza clinica nei pazienti con infezione attiva da HIV, HBV o HCV. Lo screening per l'infezione da HBV, HIV in fase attiva e HCV in fase attiva deve essere eseguito prima della raccolta delle cellule per la produzione. Per la produzione di Abecma non sarà accettato materiale di leucaferesi proveniente da pazienti con infezione attiva da HIV o HCV (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti di età > 65 anni (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Abecma nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Abecma è solo per uso endovenoso.

Somministrazione

- NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.
- Assicurarsi che prima dell'infusione e durante il periodo di recupero siano disponibili tocilizumab e dispositivi di emergenza .
- Per l'infusione di Abecma può essere usato un accesso venoso centrale, consigliato nei pazienti con difficile accesso periferico.
- Confermare che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi del paziente riportati sulla sacca per infusione di Abecma.

Per le istruzioni sulla preparazione, sulla somministrazione, sull'esposizione accidentale e sullo smaltimento del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Devono essere prese in considerazione le controindicazioni della chemioterapia linfodepletiva.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Devono essere applicati i requisiti di tracciabilità dei medicinali per la terapia cellulare avanzata. Per garantire la tracciabilità, il nome del prodotto, il numero di lotto e il nominativo del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni dopo la data di scadenza del prodotto.

Motivi per ritardare il trattamento

A causa dei rischi associati al trattamento con Abecma, l'infusione deve essere ritardata fino a 7 giorni se un paziente presenta una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- eventi avversi gravi irrisolti (soprattutto eventi polmonari, eventi cardiaci o ipotensione) compresi quelli insorti dopo le chemioterapie precedenti
- infezioni attive o malattie infiammatorie (incluse infezione polmonare, miocardite o epatite)
- malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) in fase attiva.

Uso autologo

Abecma è destinato esclusivamente ad uso autologo e non deve in nessuna circostanza essere somministrato ad altri pazienti. Prima dell'infusione, l'identità del paziente deve corrispondere ai dati identificativi del paziente riportati sulla sacca per infusione, sulla cassetta metallica di Abecma e sul certificato di rilascio per l'infusione (RfIC). Abecma non deve essere somministrato se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono a quelle del paziente da trattare.

Malattie concomitanti

I pazienti con patologie del sistema nervoso centrale (SNC) in fase attiva o funzionalità renale, epatica, polmonare o cardiaca non adeguata sono probabilmente più vulnerabili alle conseguenze delle reazioni avverse descritte di seguito e richiedono particolare attenzione.

Patologie del sistema nervoso centrale

Non vi è alcuna esperienza sull'uso di Abecma in pazienti affetti da mieloma con coinvolgimento del SNC o altre patologie pre-esistenti a carico del SNC clinicamente rilevanti.

Precedente trapianto allogenico di cellule staminali

La somministrazione di Abecma a pazienti sottoposti a un trapianto allogenico di cellule staminali (TCS) da meno di 4 mesi non è raccomandata a causa del potenziale rischio di peggioramento della GVHD dovuto ad Abecma. La leucaferesi per la produzione di Abecma deve essere eseguita almeno 12 settimane dopo il TCS allogenico.

Precedente trattamento con terapia anti-BCMA

L'esperienza del trattamento con Abecma in pazienti esposti a precedente terapia diretta contro BCMA è limitata.

L'esperienza del ritrattamento dei pazienti con una seconda dose di Abecma è limitata. Le risposte successive al ritrattamento con Abecma sono state non frequenti e di durata inferiore rispetto al trattamento iniziale. In aggiunta, nei pazienti ritrattati sono stati riportati esiti fatali.

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

In seguito all'infusione di Abecma si sono verificati casi di CRS, comprese reazioni fatali o potenzialmente letali. Quasi tutti i pazienti hanno manifestato un certo grado di CRS. Il tempo mediano di insorgenza della CRS è stato di 1 giorno (intervallo: da 1 a 12) (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio e gestione della CRS

La CRS deve essere identificata in base alla presentazione clinica. I pazienti devono essere valutati e trattati per altre cause di febbre, ipossia e ipotensione. È stato segnalato che la CRS è associata a riscontri di linfocitopenia emofagocitica/sindrome da attivazione dei macrofagi (HLH/MAS) e tali sindromi possono presentare fisiologie sovrapposte. La MAS è una condizione potenzialmente letale e i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni di MAS. Il trattamento della MAS deve essere somministrato secondo le linee guida istituzionali.

In loco deve essere presente e disponibile una dose di tocilizumab per paziente da somministrare prima dell'infusione di Abecma. Il centro di trattamento deve avere accesso a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente. Per i primi 10 giorni successivi all'infusione di Abecma i pazienti devono essere monitorati, presso il centro di trattamento qualificato, per la comparsa di segni e sintomi di CRS. Dopo i primi 10 giorni successivi all'infusione, il paziente deve essere monitorato a discrezione del medico. Deve essere consigliato ai pazienti di rimanere nelle vicinanze (entro 2 ore di viaggio) del centro di trattamento qualificato per almeno 4 settimane dopo l'infusione e richiedere immediatamente cure mediche qualora, in qualsiasi momento, dovessero presentarsi segni o sintomi di CRS.

Al primo segno di CRS, deve essere avviato un trattamento con cure di supporto, tocilizumab o tocilizumab e corticosteroidi, come indicato nella Tabella 1. Abecma può continuare ad espandersi e persistere dopo la somministrazione di tocilizumab e corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti che presentano CRS devono essere attentamente monitorati per la funzionalità d'organo e cardiaca fino alla risoluzione dei sintomi. In caso di CRS severa o potenzialmente letale, devono essere presi in considerazione il monitoraggio in una unità di terapia intensiva e la terapia di supporto.

Se si sospetta una tossicità neurologica concomitante durante la CRS, gestire la tossicità neurologica secondo le raccomandazioni riportate nella Tabella 2 e utilizzare l'intervento più aggressivo per le due reazioni specificate nelle Tabelle 1 e 2.

Si raccomanda un'intensificazione precoce della terapia (ovvero dose più alta di corticosteroidi, agenti anticiclinici alternativi, terapie anti-cellule T) nei pazienti con CRS refrattaria entro 72 ore dopo l'infusione di Abecma, caratterizzata da febbre persistente, tossicità d'organo terminale (ad es., ipossia, ipotensione) e/o HLH/MAS che non migliora di grado entro 12 ore dagli interventi di prima linea.

Tabella 1. Linee guida per la classificazione e gestione della CRS

Grado della CRS ^a	Tocilizumab	Corticosteroidi
<p>Grado 1 I sintomi richiedono solo un trattamento sintomatico (ad es. febbre, nausea, stanchezza, cefalea, mialgia, malessere).</p>	<p>Se i sintomi insorgono 72 ore o più dopo l'infusione, somministrare un trattamento sintomatico. Se i sintomi insorgono meno di 72 ore dopo l'infusione e non sono controllati dalla sola terapia di supporto, considerare la possibilità di somministrare tocilizumab 8 mg/kg EV nell'arco di 1 ora (non superare gli 800 mg).</p>	<p>—</p>
<p>Grado 2 I sintomi richiedono e rispondono ad un intervento moderato. Fabbisogno di ossigeno inferiore al 40% di frazione inspirata di ossigeno (FiO₂) o ipotensione responsiva a fluidi o a un vasopressore a basso dosaggio o tossicità d'organo di grado 2.</p>	<p>Somministrare tocilizumab 8 mg/kg EV nell'arco di 1 ora (non superare gli 800 mg).</p>	<p>Prendere in considerazione la somministrazione di desametasone 10 mg EV ogni 12-24 ore.</p>
<p>Grado 3 I sintomi richiedono e rispondono ad un intervento aggressivo. Febbre, fabbisogno di ossigeno pari o superiore al 40% di FiO₂ o ipotensione che richiede vasopressori ad alto dosaggio o più vasopressori, o tossicità d'organo di grado 3 o transaminite di grado 4.</p>	<p>Somministrare tocilizumab 8 mg/kg EV nell'arco di 1 ora (non superare gli 800 mg).</p>	<p>Somministrare desametasone (ad es., 10 mg EV ogni 12 ore).</p>
<p>Per gradi 2 e 3 In assenza di miglioramento entro 24 ore o in caso di rapida progressione, ripetere tocilizumab e intensificare dose e frequenza di desametasone (20 mg EV ogni 6-12 ore). In assenza di miglioramento entro 24 ore o in caso di progressione rapida persistente, passare a metilprednisolone alla dose di 2 mg/kg seguita da una dose di 2 mg/kg suddivisa in 4 somministrazioni giornaliere. Se si avvia una terapia steroidea, continuare gli steroidi per almeno 3 dosi e ridurre gradualmente la dose nell'arco di un massimo di 7 giorni. Dopo 2 dosi di tocilizumab, prendere in considerazione agenti anticitochinici alternativi. Non superare 3 dosi di tocilizumab nell'arco di 24 ore o 4 dosi in totale.</p>		

Grado della CRS ^a	Tocilizumab	Corticosteroidi
Grado 4 Sintomi potenzialmente letali. Necessità di supporto ventilatorio, emodialisi veno-venosa continua (CVVHD) o tossicità d'organo di grado 4 (transaminite esclusa).	Somministrare tocilizumab 8 mg/kg EV nell'arco di 1 ora (non superare gli 800 mg).	Somministrare desametasone 20 mg EV ogni 6 ore.
Per grado 4 Dopo 2 dosi di tocilizumab, prendere in considerazione agenti anticitochinici alternativi. Non superare 3 dosi di tocilizumab nell'arco di 24 ore o 4 dosi in totale. In assenza di miglioramento entro 24 ore, prendere in considerazione metilprednisolone (1-2 g, ripetere ogni 24 ore se necessario; ridurre gradualmente la dose se clinicamente indicato) o terapie anti-cellule T, come ciclofosfamide 1,5 g/m ² o altre.		

^a Lee et al, 2014.

Reazioni avverse neurologiche

In seguito al trattamento con Abecma si sono verificate tossicità neurologiche, come afasia ed encefalopatia, che possono essere gravi o potenzialmente letali. Il tempo mediano alla comparsa del primo evento di neurotossicità è stato di 2 giorni (intervallo: da 1 a 10 giorni). Tossicità neurologica può verificarsi in concomitanza con la CRS, dopo risoluzione della CRS o in assenza di CRS (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio e gestione delle tossicità neurologiche

Per i primi 10 giorni successivi all'infusione di Abecma i pazienti devono essere monitorati, presso il centro di trattamento qualificato, per la comparsa di segni e sintomi di tossicità neurologiche. Dopo i primi 10 giorni successivi all'infusione, il paziente deve essere monitorato a discrezione del medico. Ai pazienti deve essere consigliato di rimanere nelle prossimità (entro 2 ore di viaggio) del centro di trattamento qualificato per almeno 4 settimane dopo l'infusione e richiedere immediatamente cure mediche qualora dovessero presentarsi segni e sintomi di tossicità neurologiche in qualsiasi momento.

Se si sospetta una tossicità neurologica, gestire in base alle raccomandazioni riportate nella Tabella 2. Devono essere escluse altre cause dei sintomi neurologici. In caso di tossicità neurologiche gravi o potenzialmente letali, il paziente deve essere sottoposto ad una terapia intensiva di supporto.

Se si sospetta CRS concomitante durante la reazione di tossicità neurologica, la gestione deve seguire le raccomandazioni riportate nella Tabella 1 e occorre utilizzare l'intervento più aggressivo per le due reazioni specificato nelle Tabelle 1 e 2.

Tabella 2. Linee guida per la classificazione e gestione delle tossicità neurologiche

Grado di tossicità neurologica^a	Corticosteroidi e farmaci anticonvulsivanti
Grado 1 Lieve o asintomatica.	Iniziare una terapia con farmaci anticonvulsivanti non sedativi (ad es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive. Se la tossicità si manifesta 72 ore o più dopo l'infusione, tenere il paziente sotto osservazione. Se si manifesta meno di 72 ore dopo l'infusione e i sintomi non sono controllati dalla sola terapia di supporto, prendere in considerazione desametasone 10 mg EV ogni 12-24 ore per 2-3 giorni.
Grado 2 Moderata.	Iniziare una terapia con farmaci anticonvulsivanti non sedativi (ad es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive. Iniziare desametasone 10 mg EV ogni 12 ore per 2-3 giorni o più a lungo in caso di sintomi persistenti. Valutare la possibilità di ridurre gradualmente la dose in caso di esposizione totale agli steroidi superiore a 3 giorni. L'uso di steroidi non è raccomandato in casi isolati di cefalea di grado 2. In assenza di miglioramenti dopo 24 ore o in caso di peggioramento della tossicità neurologica, aumentare la dose e/o la frequenza di desametasone fino a un massimo di 20 mg EV ogni 6 ore.
Grado 3 Severa o clinicamente significativa, ma non immediatamente pericolosa per la vita; ricovero ospedaliero o prolungamento del ricovero in corso; invalidante.	Iniziare una terapia con farmaci anticonvulsivanti non sedativi (ad es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive. Iniziare desametasone 10-20 mg EV ogni 8-12 ore. L'uso di steroidi non è raccomandato in casi isolati di cefalea di grado 3. In assenza di miglioramenti dopo 24 ore o in caso di peggioramento della tossicità neurologica, passare a metilprednisolone (dose di carico da 2 mg/kg, seguita da una dose di 2 mg/kg suddivisa in 4 somministrazioni giornaliere; ridurre gradualmente il dosaggio entro 7 giorni). Se si sospetta un edema cerebrale, prendere in considerazione l'iperventilazione e la terapia iperosmolare. Somministrare metilprednisolone ad alto dosaggio (1-2 g, ripetere ogni 24 ore se necessario; ridurre gradualmente il dosaggio se clinicamente indicato) e ciclofosfamide 1,5 g/m ² .
Grado 4 Potenzialmente letale.	Iniziare una terapia con farmaci anticonvulsivanti non sedativi (ad es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive. Iniziare desametasone 20 mg EV ogni 6 ore. In assenza di miglioramenti dopo 24 ore o in caso di peggioramento della tossicità neurologica, passare a metilprednisolone ad alto dosaggio (1-2 g, ripetuto ogni 24 ore se necessario; se clinicamente indicato, ridurre gradualmente il dosaggio). Prendere in considerazione ciclofosfamide 1,5 g/m ² . Se si sospetta un edema cerebrale, prendere in considerazione l'iperventilazione e la terapia iperosmolare. Somministrare metilprednisolone ad alto dosaggio (1-2 g, ripetuto ogni 24 ore se necessario; ridurre gradualmente il dosaggio se clinicamente indicato) e ciclofosfamide 1,5 g/m ² .

^a Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE) v.4 per la classificazione delle tossicità neurologiche.

Citopenie prolungate

I pazienti possono presentare citopenie prolungate per diverse settimane dopo la chemioterapia linfodepletiva e l'infusione di Abecma (vedere paragrafo 4.8). L'emocromo deve essere monitorato prima e dopo l'infusione di Abecma. Le citopenie devono essere gestite con fattori di crescita mieloidi e supporto trasfusionale di sangue in base alle linee guida istituzionali.

Infezioni e neutropenia febbrile

Abecma non deve essere somministrato a pazienti con infezioni o malattie infiammatorie in fase attiva. Infezioni gravi, incluse infezioni potenzialmente letali o fatali, sono state riscontrate nei pazienti dopo aver ricevuto Abecma (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per l'insorgenza di segni e sintomi di infezione prima e dopo l'infusione di Abecma e trattati adeguatamente. La profilassi antimicrobica a scopo preventivo e/o terapeutico deve essere somministrata secondo le linee guida istituzionali.

Dopo l'infusione di Abecma, sono stati osservati nei pazienti casi di neutropenia febbrile che può manifestarsi in concomitanza con la CRS (vedere paragrafo 4.8). In caso di neutropenia febbrile, l'infezione deve essere valutata e gestita con antibiotici ad ampio spettro, liquidi e altre cure di supporto come clinicamente indicato.

Riattivazione virale

In seguito alla somministrazione di Abecma, si sono verificati casi di infezione da citomegalovirus (CMV) con conseguente infezione polmonare e decesso (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati e trattati per l'infezione da CMV in base alle linee guida cliniche.

Nei pazienti trattati con medicinali diretti contro le plasmacellule può manifestarsi la riattivazione dell'HBV, in alcuni casi con conseguente epatite fulminante, insufficienza epatica e decesso (vedere paragrafo 4.8).

Lo screening per l'infezione da CMV, HBV, HIV in fase attiva e HCV in fase attiva deve essere eseguito prima della raccolta delle cellule per la produzione (vedere paragrafo 4.2).

Ipogammaglobulinemia

Nei pazienti che ricevono il trattamento con Abecma possono verificarsi episodi di aplasia delle plasmacellule e ipogammaglobulinemia (vedere paragrafo 4.8). I livelli delle immunoglobuline devono essere monitorati dopo il trattamento con Abecma e gestiti secondo le linee guida istituzionali, che prevedono anche precauzioni contro le infezioni, profilassi antibiotica o antivirale e terapia sostitutiva a base di immunoglobuline.

Neoplasie secondarie maligne

I pazienti trattati con Abecma possono sviluppare neoplasie secondarie maligne. I pazienti devono essere monitorati a vita per l'insorgenza di neoplasie secondarie maligne. Qualora insorgesse una neoplasia secondaria maligna originata da cellule T, occorre contattare l'azienda per ottenere istruzioni sul prelievo di campioni del paziente da sottoporre ad analisi.

Reazioni di ipersensibilità

Con l'infusione di Abecma possono verificarsi reazioni allergiche. Dimetilsolfossido (DMSO), un eccipiente contenuto in Abecma, può causare reazioni di ipersensibilità gravi, inclusa anafilassi. I pazienti non precedentemente esposti a DMSO devono essere tenuti sotto stretta osservazione. Devono essere monitorati i segni vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca e saturazione dell'ossigeno) e

l'insorgenza di qualsiasi sintomo prima di iniziare l'infusione, all'incirca ogni dieci minuti durante l'infusione e ogni ora, per tre ore, successivamente.

Interferenza con i test sierologici

L'HIV e il lentivirus impiegato per la produzione di Abecma presentano sequenze limitate e brevi di materiale genetico (RNA) identico. Pertanto, alcuni test commerciali che rilevano gli acidi nucleici dell'HIV potrebbero produrre risultati falsi positivi nei pazienti che hanno ricevuto Abecma.

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con Abecma non devono donare sangue, organi, tessuti o cellule per trapianti.

Follow-up a lungo termine

Per i pazienti è prevista l'iscrizione a un registro attraverso il quale i pazienti saranno seguiti al fine di comprendere meglio la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Abecma.

Eccipienti

Questo medicinale contiene fino a 33 mmol (752 mg) di sodio per dose, equivalenti al 37,6% dell'assunzione massima giornaliera di 2 g di sodio raccomandata dall'OMS per un adulto.

Questo medicinale contiene fino a 7 mmol (274 mg) di potassio per dose. Da tenere in considerazione in pazienti con ridotta funzionalità renale o in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di agenti noti per inibire la funzione delle cellule T non è stata formalmente studiata. La somministrazione concomitante di agenti noti per stimolare la funzione delle cellule T non è stata studiata e gli effetti non sono noti.

Utilizzo di tocilizumab e corticosteroidi

Per alcuni pazienti è stato necessario l'uso di tocilizumab e/o corticosteroidi per la gestione della CRS (vedere paragrafo 4.8). L'uso di tocilizumab e/o steroidi per la gestione della CRS è stato più comune nei pazienti con una più elevata espansione cellulare.

I pazienti con CRS trattati con tocilizumab presentavano maggiori livelli di espansione cellulare di Abecma, come misurato da valori mediani di concentrazione massima (C_{max}) (N = 66) e area sotto la curva ($AUC_{0-28giorni}$) (N = 65) rispettivamente 1,4 e 1,6 volte più alti in confronto ai pazienti che non avevano ricevuto tocilizumab (N = 61 per C_{max} e N = 60 per $AUC_{0-28giorni}$). Analogamente, i pazienti con CRS trattati con corticosteroidi presentavano maggiori livelli di espansione cellulare di Abecma, come misurato da valori mediani di C_{max} (N = 18) e $AUC_{0-28giorni}$ (N = 18) rispettivamente 1,7 e 2,2 volte più alti in confronto ai pazienti che non avevano ricevuto corticosteroidi (N = 109 per C_{max} e N = 107 per $AUC_{0-28giorni}$).

Vaccini vivi

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante o dopo il trattamento con Abecma non è stata studiata. La vaccinazione con vaccini contenenti virus vivi non è raccomandata per almeno 6 settimane prima di iniziare la chemioterapia linfodepletiva, durante il trattamento con Abecma e fino al recupero immunitario dopo il trattamento con Abecma.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

Lo stato di gravidanza per le donne in età fertile deve essere verificato mediante test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Abecma.

Si rimanda alle informazioni per la prescrizione di fludarabina e ciclofosfamide per informazioni sull'obbligo dell'uso di misure contraccettive efficaci da parte dei pazienti sottoposti a chemioterapia linfodepletiva.

Non vi sono sufficienti dati di esposizione per fornire una raccomandazione sulla durata della contraccezione in seguito al trattamento con Abecma.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di idecabtagene vicleucel in donne in gravidanza non esistono. Non sono stati condotti studi sulla tossicità per la riproduzione e lo sviluppo negli animali con idecabtagene vicleucel per valutare se possa causare danni al feto quando somministrato a una donna in gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Non è noto se idecabtagene vicleucel abbia il potenziale di essere trasferito al feto. In base al meccanismo d'azione, se le cellule trasdote attraversano la placenta, possono causare tossicità fetale, comprese aplasia delle plasmacellule e ipogammaglobulinemia. Pertanto, Abecma non è raccomandato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Le donne in stato di gravidanza devono essere informate sui potenziali rischi per il feto. Un'eventuale gravidanza dopo la terapia con Abecma deve essere discussa con il medico curante.

Nei neonati di madri trattate con Abecma deve essere presa in considerazione la misurazione dei livelli di immunoglobuline.

Allattamento

Non è noto se le cellule di idecabtagene vicleucel siano escrete nel latte materno o trasferite al neonato allattato al seno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Le donne che allattano al seno devono essere informate del potenziale rischio per il lattante.

Fertilità

Non esiste alcun dato relativo all'effetto di idecabtagene vicleucel sulla fertilità. Gli effetti di idecabtagene vicleucel sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati in studi condotti su animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Abecma può compromettere significativamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

A causa delle potenziali reazioni avverse neurologiche con Abecma, tra cui alterazione dello stato mentale o crisi convulsive, i pazienti che ricevono Abecma devono astenersi dal guidare veicoli o usare macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi per almeno 8 settimane dopo l'infusione di Abecma o fino alla risoluzione delle reazioni avverse neurologiche.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati di sicurezza descritti in questa sezione riflettono l'esposizione ad Abecma negli studi KarMMA e CRB-401 in cui 184 pazienti con mieloma multiplo recidivante e refrattario hanno ricevuto Abecma. La durata mediana del follow-up è stata di 15,5 mesi. Le reazioni avverse più comuni comprendevano neutropenia (91,3%), CRS (81,0%), anemia (70,7%), trombocitopenia (66,8%), infezioni - patogeno non specificato (53,8%), leucopenia (48,4%), stanchezza (39,1%), diarrea (36,4%), ipokaliemia (34,2%), ipofosfatemia (32,6%), nausea (32,6%), linfopenia (31,5%), piressia (28,8%), tosse (27,2%), ipocalcemia (26,6%), infezioni virali (26,1%), cefalea (23,9%), ipomagnesemia (22,3%), infezione delle vie respiratorie superiori (21,7%), artralgia (20,7%), edema periferico (20,1%), appetito ridotto (19,6%), ipogammaglobulinemia (19,6%) e neutropenia febbrile (16,3%); altri eventi avversi comuni verificatisi con minore frequenza e considerati clinicamente significativi includevano infezione polmonare (10,3%), tremore (8,2%), sonnolenza (5,4%), afasia (4,3%), encefalopatia (4,3%) e sincope (4,3%).

Nel 70,1% dei pazienti si sono verificate reazioni avverse gravi. Le reazioni avverse gravi più comuni includevano CRS (17,4%), infezione polmonare (7,1%), neutropenia febbrile (6,0%) e piressia (6,0%); altri eventi avversi gravi verificatisi con minore frequenza e considerati clinicamente significativi includono neutropenia (4,3%), sepsi (3,8%), trombocitopenia (3,8%), stato confusionale (2,2%), dispnea (2,2%), ipossia (1,6%), alterazioni dello stato mentale (1,6%) ed encefalopatia (1,6%).

Le reazioni avverse di grado 3 o 4 più comuni sono state neutropenia (88,6%), anemia (58,2%), trombocitopenia (53,5%), leucopenia (45,1%), linfopenia (30,4%), infezioni da patogeno non specificato (17,9%), ipofosfatemia (17,4%), neutropenia febbrile (14,7%), ipocalcemia (7,1%), infezioni virali (7,1%), infezione polmonare (6,0%), CRS (5,4%), ipertensione (5,4%) e iponatriemia (5,4%).

Le reazioni avverse di grado 3 o 4 sono state osservate più spesso entro le prime 8 settimane post-infusione (97,8%) che dopo 8 settimane post-infusione (60,8%). Le reazioni avverse di grado 3 o 4 riportate con maggiore frequenza entro le prime 8 settimane dopo l'infusione sono state neutropenia (87,0%), anemia (56,0%), trombocitopenia (48,4%), leucopenia (44,0%), linfopenia (27,7%) e ipofosfatemia (16,3%).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 riassume le reazioni avverse osservate su 128 e 56 pazienti trattati con Abecma nei livelli di dosaggio target compresi tra 150 e 450 x 10⁶ cellule T CAR-positivo (vedere Tabella 4 al paragrafo 5.1 per il corrispondente intervallo di dosaggio di cellule T vitali CAR-positivo) rispettivamente negli studi KarMMA e CRB-401. Le reazioni avverse sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3. Reazioni avverse osservate in pazienti trattati con Abecma

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza per tutti i gradi
Infezioni ed infestazioni ^a	Infezioni batteriche Infezioni virali Infezioni - patogeni non specificato Infezioni micotiche	Molto comune Molto comune Molto comune Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febbrile Linfopenia Anemia Coagulazione intravascolare disseminata	Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Comune
Disturbi del sistema immunitario	Sindrome da rilascio di citochine Ipogammaglobulinemia Linfoistiocitosi emofagocitica*	Molto comune Molto comune Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipofosfatemia Ipokaliemia Iponatriemia Ipocalcemia Ipoalbuminemia Appetito ridotto Ipomagnesiemia	Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune
Disturbi psichiatrici	Delirium ^b Insonnia	Comune Comune
Patologie del sistema nervoso	Encefalopatia ^c Cefalea* Capogiro ^d Crisi convulsive Emiparesi Afasia ^e Atassia ^f Disfunzione motoria ^g Tremore	Molto comune Molto comune Molto comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune
Patologie cardiache	Tachicardia* Fibrillazione atriale*	Molto comune Comune
Patologie vascolari	Ipertensione Ipotensione* ^h	Molto comune Molto comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea Tosse Edema polmonare Ipossia*	Molto comune Molto comune Comune Comune
Patologie gastrointestinali	Vomito Diarrea Nausea Stipsi Emorragia gastrointestinale ⁱ	Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Comune

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza per tutti i gradi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia Mialgia	Molto comune Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia* Stanchezza* ^j Astenia Edema ^k Brividi*	Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune
Esami diagnostici	Alanina aminotransferasi aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata Proteina C-reattiva aumentata*	Molto comune Molto comune Molto comune Comune

* Evento che è stato riportato come manifestazione della CRS.

^a Gli eventi avversi appartenenti alla classe per sistemi e organi “Infezioni ed infestazioni” sono raggruppati in base al tipo di patogeno.

^b Delirium comprende delirium, disorientamento, allucinazioni.

^c Encefalopatia include amnesia, bradifrenia, disturbi cognitivi, stato confusionale, alterazione dell’attenzione, discalculia, disgrafia, encefalopatia, letargia, compromissione della memoria, alterazioni dello stato mentale, encefalopatia metabolica, sonnolenza, encefalopatia tossica.

^d Capogiro include capogiro, presincope, sincope, vertigine.

^e Afasia include afasia, disartria.

^f Atassia include atassia, alterazione dell’andatura.

^g Disfunzione motoria include disfunzione motoria, spasmi muscolari, debolezza muscolare.

^h Ipotensione comprende ipotensione, ipotensione ortostatica.

ⁱ Emorragia gastrointestinale include emorragia gastrointestinale, emorragia emorroidale, melena, emorragia della bocca.

^j Stanchezza comprende stanchezza, malessere.

^k Edema include edema, edema facciale, edema generalizzato, edema periferico, gonfiore periferico.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da rilascio di citochine

Negli studi aggregati (KarMMa e CRB-401), casi di CRS si sono verificati nell’81,0% dei pazienti trattati con Abecma. Casi di CRS di grado ≥ 3 (Lee et al, 2014) si sono verificati nel 5,4% dei pazienti, mentre CRS fatale (grado 5) è stata riportata nello 0,5% dei pazienti. Il tempo di insorgenza mediano, per eventi di qualsiasi grado, è stato di 1 giorno (intervallo: da 1 a 17) e la durata mediana della CRS è stata di 5 giorni (intervallo: da 1 a 63).

Le manifestazioni più comuni della CRS includevano piressia (78,3%), ipotensione (32,1%), tachicardia (25,5%), brividi (23,4%), ipossia (16,3%), proteina C-reattiva aumentata (16,3%), cefalea (14,7%) e stanchezza (10,9%). Eventi di grado ≥ 3 che possono essere osservati in associazione a CRS includono fibrillazione atriale, sindrome da perdita capillare, ipotensione, ipossia e HLH/MAS.

Dei 184 pazienti, il 45,1% ha ricevuto tocilizumab; il 32,6% ha ricevuto una singola dose mentre il 12,5% ha ricevuto più di 1 dose di tocilizumab per il trattamento della CRS. In generale, nei livelli di dosaggio target, il 15,8% dei pazienti ha ricevuto almeno 1 dose di corticosteroidi per il trattamento della CRS. Dei 92 pazienti, alla dose target di 450×10^6 cellule T CAR-positive, il 54,3% ha ricevuto tocilizumab e il 22,8% ha ricevuto almeno 1 dose di corticosteroidi per il trattamento della CRS. Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Reazioni avverse neurologiche

Negli studi aggregati, indipendentemente dall'attribuzione di neurotossicità da parte dello sperimentatore, nei 184 pazienti le reazioni avverse neurologiche o psichiatriche più frequenti comprendevano cefalea (28,8%), capogiro (15,2%), stato confusionale (13,0%), insonnia (9,8%), ansia (8,2%), tremore (8,2%) e sonnolenza (6,5%). Altre reazioni avverse neurologiche verificatesi con una frequenza minore e considerate clinicamente rilevanti comprendevano afasia (4,3%) ed encefalopatia (4,3%).

Casi di neurotossicità identificata dagli sperimentatori, dove l'identificazione è stata il metodo principale per valutare la neurotossicità associata alle cellule T CAR solo nello studio KarMMa, sono stati osservati nel 18,0% dei 128 pazienti trattati con Abecma, compresi casi di grado 3 nel 3,1% dei pazienti (senza alcun evento di grado 4 o 5). Il tempo mediano alla comparsa del primo evento è stato di 2 giorni (intervallo: da 1 a 10). La durata mediana è stata di 3 giorni (intervallo: da 1 a 26). In generale, il 7,8% dei pazienti ha ricevuto almeno 1 dose di corticosteroidi per il trattamento di neurotossicità associate alle cellule T CAR, mentre alla dose target di 450×10^6 cellule T CAR-positivo, il 14,8% dei pazienti ha ricevuto almeno 1 dose di corticosteroidi. Le manifestazioni più comuni di neurotossicità identificata dallo sperimentatore includevano stato confusionale (9,4%), encefalopatia (5,5%), afasia (4,7%), allucinazioni (3,1%) e alterazioni dello stato mentale (3,1%). Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Neutropenia febbrile e infezioni

Negli studi aggregati, le infezioni si sono manifestate nel 71,2% dei pazienti. Infezioni di grado 3 o 4 si sono verificate nel 23,4% dei pazienti. Infezioni di grado 3 o 4 da patogeno non specificato si sono verificate nel 17,9%, infezioni virali nel 7,1%, infezioni batteriche nel 3,8% e infezioni micotiche nello 0,5% dei pazienti. Infezioni fatali da patogeno non specificato sono state riportate nell'1,6% dei pazienti e lo 0,5% dei pazienti ha manifestato infezioni micotiche o virali con esito fatale. Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Casi di neutropenia febbrile (di grado 3 o 4) sono stati osservati nel 14,7% dei pazienti dopo l'infusione di Abecma. La neutropenia febbrile può manifestarsi in concomitanza con CRS. Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Citopenie prolungate

I pazienti possono presentare citopenie prolungate a seguito di chemioterapia linfodepletiva e infusione di Abecma. Negli studi aggregati, per il 34,8% dei 178 pazienti che hanno manifestato neutropenia di grado 3 o 4 e per il 72,7% dei 110 pazienti che hanno manifestato trombocitopenia di grado 3 o 4 durante il primo mese successivo all'infusione di Abecma non vi è stata risoluzione dall'ultima valutazione durante il primo mese. Dei 62 pazienti con neutropenia che non si era risolta entro il mese 1, l'82,3% si è ripreso da neutropenia di grado 3 o 4 con un tempo mediano di recupero dopo l'infusione di Abecma pari a 1,9 mesi. Degli 80 pazienti con trombocitopenia che non si era risolta entro il mese 1, il 71,3% si è ripreso da trombocitopenia di grado 3 o 4 con un tempo mediano di recupero pari a 2,2 mesi. Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Ipogammaglobulinemia

Casi di ipogammaglobulinemia sono stati riportati nel 19,6% dei pazienti trattati con Abecma negli studi aggregati, con un tempo mediano di insorgenza di 100 giorni (intervallo da 15 a 326). Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Immunogenicità

Abecma ha il potenziale di indurre anticorpi anti-CAR. Negli studi clinici, l'immunogenicità umorale di Abecma è stata misurata mediante la determinazione degli anticorpi anti-CAR nel siero pre- e post-somministrazione. Negli studi aggregati, il 4,3% dei pazienti è risultato positivo agli anticorpi anti-CAR pre-infusione e sono stati rilevati anticorpi anti-CAR post-infusione nel 50,5% dei pazienti. Non vi è alcuna evidenza che la presenza di anticorpi anti-CAR preesistenti o post-infusione influisca sull'espansione cellulare, sulla sicurezza o sull'efficacia di Abecma.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.**

4.9 Sovradosaggio

I dati relativi al sovradosaggio con Abecma sono limitati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: non ancora assegnata, codice ATC: non ancora assegnato

Meccanismo d'azione

Abecma è una terapia a base di cellule T positive per il recettore antigenico chimerico (CAR) che agisce in maniera mirata sull'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA), espresso sulla superficie di plasmacellule normali e maligne. Il costruito CAR comprende un dominio anti-BCMA che agisce sul frammento variabile a catena singola (scFV) per la specificità antigenica, un dominio transmembrana, un dominio di attivazione delle cellule T CD3-zeta e un dominio co-stimolatorio 4-1BB. L'attivazione antigene-specifica di Abecma determina la proliferazione delle cellule T CAR-positive, la secrezione di citochine e la successiva morte per citolisi delle cellule esprimenti il BCMA.

Efficacia e sicurezza clinica

KarMMA era uno studio multicentrico in aperto, a braccio singolo, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Abecma in pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che avevano ricevuto almeno 3 precedenti terapie anti-mieloma, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che risultavano refrattari all'ultimo regime terapeutico. Erano stati esclusi pazienti affetti da mieloma con coinvolgimento del SNC, con un'anamnesi di altre terapie con target BCMA, TCS allogeneico o precedentemente sottoposti a una terapia genica o altra terapia a base di cellule T geneticamente modificate. Erano stati esclusi anche pazienti con un'anamnesi di disturbi a carico del SNC (come crisi convulsive), inadeguata funzionalità epatica, renale, midollare, cardiaca e polmonare o in corso di trattamento con immunosoppressori.

Lo studio prevedeva una fase di pre-trattamento (screening, leucaferesi e terapia ponte [se necessaria]), trattamento (chemioterapia linfodepletiva e infusione di Abecma) e post-trattamento (in corso) per un minimo di 24 mesi successivi all'infusione di Abecma o fino a progressione documentata della malattia, a seconda dell'evento di maggiore durata. Il periodo di chemioterapia linfodepletiva prevedeva un ciclo di 3 giorni con ciclofosfamide (300 mg/m² per infusione EV una volta al giorno per 3 giorni) e fludarabina (30 mg/m² per infusione EV una volta al giorno per 3 giorni) a partire da 5 giorni prima della data di infusione programmata di Abecma. I pazienti sono stati ricoverati in ospedale per 14 giorni dopo l'infusione di Abecma per monitorare e gestire eventuali episodi di CRS e neurotossicità.

Dei 140 pazienti che sono stati arruolati (ovvero, sottoposti a leucaferesi), 128 hanno ricevuto l'infusione di Abecma. Su 140 pazienti, uno solo non ha ricevuto il medicinale a causa di produzione insufficiente. Altri undici pazienti non sono stati trattati con Abecma in seguito a decisione del medico (n = 3), ritiro del paziente (n = 4), eventi avversi (n = 1), progressione di malattia (n = 1) o decesso (n = 2) prima di ricevere Abecma.

La terapia antitumorale (a ponte) per il controllo della malattia era consentita tra aferesi e linfodeplezione, con l'ultima dose somministrata almeno 14 giorni prima dell'inizio della chemioterapia linfodepletiva. Dei 128 pazienti trattati con Abecma, la maggior parte dei pazienti (87,5%) ha ricevuto una terapia antitumorale per il controllo della malattia a discrezione dello sperimentatore.

Le dosi target dello studio clinico erano 150, 300 o 450 x 10⁶ cellule T CAR-positivo per infusione. L'intervallo di dosaggio consentito era compreso tra 150 e 540 x 10⁶ cellule T CAR-positivo. La Tabella 4 sottostante mostra i livelli di dosaggio target utilizzati nello studio clinico sulla base della quantità totale di cellule T CAR-positivo e il corrispondente intervallo di dosaggio effettivo somministrato definito come cellule T vitali CAR-positivo.

Tabella 4. Dosaggio di cellule T CAR-positivo totali con corrispondente intervallo di dosaggio di cellule T vitali CAR-positivo (x10⁶)

Dosaggio target basato sulla quantità totale di cellule T CAR-positivo, vitali e non vitali (x10 ⁶)	Cellule T vitali CAR-positivo (x10 ⁶) (min, max)
150	133-181
300	254-299
450	307-485

La Tabella 5 riassume le caratteristiche dei pazienti e della malattia al basale per la popolazione arruolata e trattata nello studio.

Tabella 5. Caratteristiche demografiche/patologiche al basale della popolazione in studio

Caratteristica	Totale arruolati (N = 140)	Totale trattati (N = 128)
Età (anni)		
Mediana (min, max)	60,5 (33, 78)	60,5 (33, 78)
≥ 65 anni, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 anni, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Sesso, maschio, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Razza, n (%)		
Asiatica	3 (2,1)	3 (2,3)
Nera	8 (5,7)	6 (4,7)
Bianca	113 (80,7)	103 (80,5)
Performance status ECOG, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)
Pazienti con plasmacitoma extramidollare, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Tempo dalla diagnosi iniziale (anni), mediana (min, max)	6 (1,0, 17,9)	6 (1,0, 17,9)
Precedente trapianto di cellule staminali, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Elevato rischio citogenetico al basale^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Stadio ISS revisionato al basale (derivato)^d, n (%)		

Caratteristica	Totale arruolati (N = 140)	Totale trattati (N = 128)
Stadio I	14 (10,0)	14 (10,9)
Stadio II	97 (69,3)	90 (70,3)
Stadio III	26 (18,6)	21 (16,4)
Non noto	3 (2,1)	3 (2,3)
Numero di precedenti terapie anti-mieloma^e, mediana (min, max)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Refrattarietà tripla^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Clearance della creatinina (mL/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
Da 30 a < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
Da 45 a < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
Da 60 a < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

max = massimo; min = minimo

^a Questi pazienti presentavano punteggi prestazionali ECOG (secondo il Gruppo cooperativo orientale di oncologia) < 2 allo screening per l'eleggibilità, ma successivamente hanno subito un deterioramento raggiungendo punteggi ECOG ≥ 2 al basale prima dell'inizio della chemioterapia linfodepletiva (LD).

^b Le anomalie citogenetiche al basale si basavano sull'analisi citogenetica al basale eseguita dal laboratorio centrale, se disponibile. Qualora l'analisi citogenetica del laboratorio centrale non fosse disponibile o non fosse nota, veniva usata quella eseguita prima dello screening.

^c Alto rischio definito come delezione nel cromosoma 17p (del[17p]), traslocazione che interessava i cromosomi 4 e 14 (t[4;14]) o traslocazione che interessava i cromosomi 14 e 16 (t[14;16]).

^d Lo stadio del Sistema di stadiazione internazionale (ISS) revisionato era stato ricavato usando lo stadio ISS, l'anomalia citogenetica e i livelli sierici di lattato deidrogenasi al basale.

^e L'induzione con o senza trapianto di cellule staminali ematopoietiche e con o senza terapia di mantenimento era considerata un'unica terapia.

^f La refrattarietà tripla era definita come refrattarietà a un agente immunomodulatore, a un inibitore del proteasoma e a un anticorpo anti-CD38.

Il tempo mediano dalla leucaferesi alla disponibilità del prodotto è stato di 32 giorni (intervallo: da 24 a 55 giorni) e il tempo mediano dalla leucaferesi all'infusione è stato di 40 giorni (intervallo: da 33 a 79 giorni). La dose mediana effettivamente ricevuta tra tutte le dosi target nello studio clinico è stata di $315,3 \times 10^6$ cellule T CAR-positive (intervallo: da 150,5 a 518,4).

L'efficacia è stata valutata sulla base del tasso di risposta globale (ORR), tasso di risposta completa (CR) e durata della risposta (DOR), determinati da un comitato di revisione indipendente. Altri endpoint di efficacia comprendevano la malattia minima residua (MRD) mediante sequenziamento di nuova generazione (NGS).

I risultati di efficacia per le dosi target dello studio clinico (da 150 a 450×10^6 cellule T CAR-positive) sono riportati nella Tabella 6. Il follow-up mediano è stato di 15,4 mesi per tutti i pazienti trattati con Abecma.

Tabella 6. Sintesi dei dati di efficacia in base allo studio KarMMA

	Arruolati ^a (N = 140)	Popolazione trattata Dose target di Abecma (cellule T CAR-positive)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Totale 150-450 x 10 ⁶ (N = 128)
Tasso di risposta globale (sCR + CR + VGPR + PR), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
IC al 95% ^c	59,4, 74,9	6,8, 93,2	56,4, 79,1	68,6, 90,7	65,8, 81,1
CR o migliore, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
IC al 95% ^c	22,4, 37,6	0,6, 80,6	18,4, 40,6	25,9, 53,1	24,7, 40,9
VGPR o migliore, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
IC al 95% ^c	40,3, 56,9	6,8, 93,2	32,4, 56,7	50,6, 77,3	44,5, 61,8
Stato di negatività per la MRD^d e risposta ≥ CR					
Basato su pazienti trattati	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	15 (27,8)	33 (25,8)
IC al 95%	–	0,6, 80,6	14,8, 36,0	16,5, 41,6	18,5, 34,3
Tempo alla risposta, n	94	2	48	44	94
Mediana (mesi)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Min, max	0,5, 8,8	1,0, 1,0	0,5, 8,8	0,9, 2,0	0,5, 8,8
Durata della risposta (PR o migliore)^e, n	94	2	48	44	94
Mediana (mesi)	10,6	13,0	8,5	11,3	10,6
IC al 95%	8,0, 11,4	2,8, 23,3	5,4, 10,9	10,3, NS	8,0, 11,4

CAR = recettore antigenico chimerico; IC = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; MRD = malattia minima residua; NS = non stimabile; PR = risposta parziale; sCR = risposta completa stringente; VGPR = risposta parziale molto buona.

^a Tutti i pazienti che sono stati sottoposti a leucaferesi.

^b La dose di 150 x 10⁶ cellule T CAR-positive non fa parte dell'intervallo di dosaggio approvato.

^c Per "Totale (popolazione trattata" e "popolazione arruolata"): IC di Wald; per i singoli livelli di dose target: IC esatto di Clopper-Pearson.

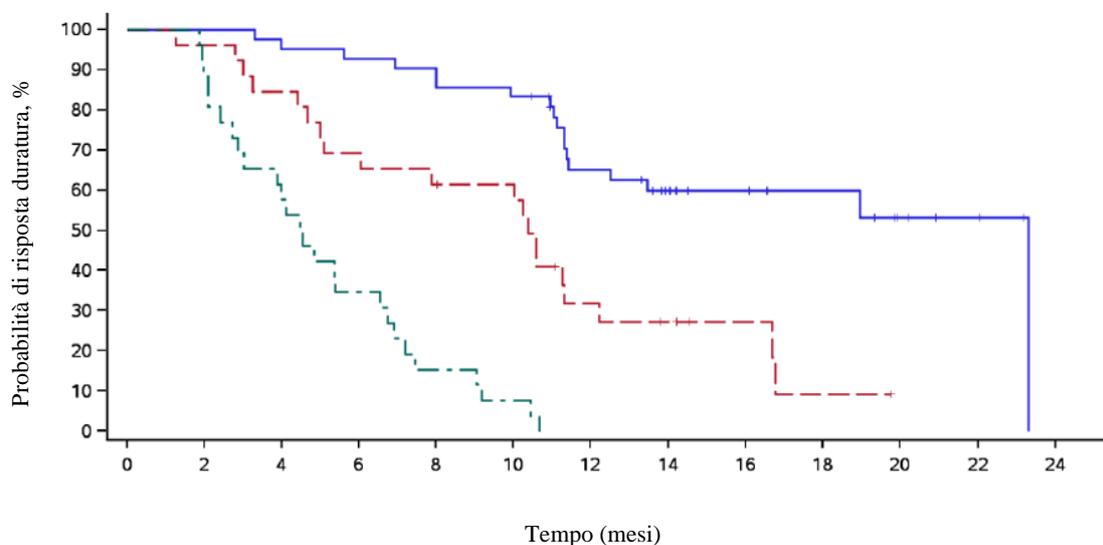
^d In base a una soglia di 10⁻⁵ utilizzando un test di sequenziamento di nuova generazione. L'IC al 95% per la percentuale di negatività per la MRD utilizza l'IC esatto secondo il metodo di Clopper-Pearson per i livelli di dose target individuali e per la popolazione trattata.

^e Mediana e IC al 95% si basano sul metodo di Kaplan-Meier.

Nota: la dose target è 450 x 10⁶ cellule T CAR-positive entro un intervallo che va da 150 a 540 x 10⁶ cellule T CAR-positive. La dose di 150 x 10⁶ cellule T CAR-positive non fa parte dell'intervallo di dosaggio approvato.

La curva di Kaplan-Meier della durata della risposta in base alla migliore risposta globale è mostrata nella Figura 1.

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della durata della risposta basata sulla revisione di un comitato di risposta indipendente secondo i criteri IMWG – per migliore risposta globale (popolazione trattata con Abecma)



CR o migliore	42	42	40	39	36	35	25	19	12	9	5	3	0
VGPR	26	25	22	18	16	15	7	5	3	1	0	0	0
PR	26	23	15	9	4	2	0	0	0	0	0	0	0

— CR o migliore: soggetti: 42; eventi: 18; mediana: 23,29 (IC al 95%: 11,43; 23,29)
- - - VGPR: soggetti: 26; eventi: 20; mediana: 10,38 (IC al 95%: 5,09; 12,22)
- - - PR: soggetti: 26; eventi: 26; mediana: 4,50 (IC al 95%: 2,86; 6,54)

IC = intervallo di confidenza; IMWG = Gruppo di lavoro internazionale per il mieloma; NS = non stimabile. Nella Figura 1, sono inclusi due pazienti con una dose di 150×10^6 cellule T CAR-positive, che non fa parte dell'intervallo di dosaggio approvato.

Popolazioni speciali

Anziani

Nella sperimentazione clinica di Abecma, 48 (34,3%) pazienti nello studio KarMMa avevano un'età ≥ 65 anni e 5 (3,6%) avevano un'età ≥ 75 anni (vedere Tabella 5). Tra questi pazienti e quelli di età inferiore a 65 anni non sono state riscontrate differenze clinicamente significative nella sicurezza o nell'efficacia di Abecma.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Abecma in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di neoplasie delle cellule B mature (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito all'infusione di Abecma, le cellule T CAR-positive proliferano e vanno incontro a una rapida espansione multi-logaritmica seguita da un declino biesponenziale. Il tempo mediano al raggiungimento dell'espansione massima nel sangue periferico (T_{max}) è stato di 11 giorni dopo l'infusione.

Abecma può persistere nel sangue periferico fino ad 1 anno post-infusione.

I livelli transgenici di Abecma sono stati correlati positivamente alla risposta tumorale obiettiva (risposta parziale o migliore). I livelli di C_{max} mediani nei pazienti rispondenti (N = 93) sono stati circa 4,5 volte superiori rispetto ai corrispondenti livelli nei pazienti non rispondenti (N = 34). L'AUC_{0-28giorni} mediana nei pazienti rispondenti (N = 93) è stata circa 5,5 volte superiore a quella dei pazienti non rispondenti (N = 32).

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica

Non sono stati condotti studi sulla compromissione epatica e renale con Abecma.

Effetti di età, peso, sesso o razza

L'età (intervallo: da 33 a 78 anni) non ha avuto alcun impatto sui parametri di espansione di Abecma. La farmacocinetica di Abecma in pazienti di età inferiore a 18 anni non è stata valutata.

I pazienti con minore peso corporeo hanno avuto una maggiore espansione cellulare. A causa dell'elevata variabilità nell'espansione cellulare farmacocinetica, l'effetto complessivo del peso sui parametri di espansione di Abecma non è considerato clinicamente rilevante.

Il sesso non ha avuto alcun impatto sui parametri di espansione di Abecma.

Razza ed etnia non hanno avuto alcun impatto significativo sui parametri di espansione di Abecma.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Abecma contiene cellule T umane ingegnerizzate, pertanto, non esistono test *in vitro* rappresentativi, modelli *ex vivo* o modelli *in vivo* che possano riprodurre in modo accurato le caratteristiche tossicologiche del prodotto di origine umana. Di conseguenza, non sono stati condotti gli studi di tossicologia tradizionali impiegati nello sviluppo del farmaco.

Non sono stati condotti test di genotossicità né studi sul potenziale cancerogeno.

Studi di espansione *in vitro* condotti su donatori sani e pazienti non hanno mostrato alcuna evidenza di trasformazione e/o immortalizzazione nonché alcuna integrazione preferenziale in prossimità di geni di interesse nelle cellule T di Abecma.

Data la natura del prodotto, non sono stati condotti studi preclinici su fertilità, riproduzione e sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

CryoStor CS10
Sodio cloruro
Sodio gluconato
Sodio acetato triidrato
Potassio cloruro
Magnesio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Abecma è stabile per 1 anno quando conservato in vapori di azoto liquido (≤ -130 °C).

Ogni sacca deve essere infusa entro 1 ora dall'inizio dello scongelamento. Dopo lo scongelamento, il volume del prodotto destinato all'infusione deve essere mantenuto a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in congelatore in vapori di azoto liquido (≤ -130 °C). Mantenere congelato fino a quando il paziente non sarà pronto per il trattamento, al fine di garantire la disponibilità di cellule autologhe vive e vitali per la somministrazione. Il prodotto NON deve essere ricongelato dopo lo scongelamento.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sacca/Sacche per criopreservazione in etilene vinil acetato con tubo aggiuntivo sigillato, contenente/i 10-30 mL (sacca da 50 mL), 30-70 mL (sacca da 250 mL) o 55-100 mL (sacca da 500 mL) di dispersione cellulare.

Ogni sacca per criopreservazione è confezionata singolarmente in una cassetta metallica.

Una singola dose di trattamento è costituita da una o più sacche per infusione delle stesse dimensioni e dello stesso volume di riempimento.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Abecma deve essere trasportato all'interno del centro di trattamento in contenitori chiusi a prova di rottura e a tenuta stagna.

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Gli operatori sanitari che manipolano Abecma devono adottare opportune precauzioni (indossando guanti e occhiali protettivi) al fine di evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Preparazione prima della somministrazione

Prima dell'infusione di Abecma si deve confermare che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi del paziente riportati sulla/e cassetta/e, sulla/e sacca/sacche per infusione e sul certificato di rilascio per l'infusione (RfIC) di Abecma (vedere paragrafo 4.2). La sacca per infusione di Abecma non deve essere rimossa dalla cassetta se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono a quelle del paziente da trattare. Qualora vi siano eventuali discrepanze fra le etichette e i dati identificativi del paziente, occorre contattare immediatamente l'azienda.

Se per il trattamento è stata ricevuta più di una sacca per infusione, scongelare, una alla volta, ciascuna sacca per infusione. Le tempistiche di scongelamento di Abecma e di infusione devono essere coordinate. L'ora di inizio dell'infusione deve essere confermata in anticipo e adattata in base allo scongelamento in maniera tale che, quando il paziente è pronto, Abecma sia disponibile per l'infusione.

Scongelamento

- Rimuovere la sacca per infusione di Abecma dalla cassetta metallica e ispezionarla prima dello scongelamento allo scopo di rilevare eventuali compromissioni dell'integrità del contenitore, come rotture o crepe. Se la sacca per infusione appare danneggiata o sembra avere delle perdite, non si deve procedere all'infusione e la sacca deve essere smaltita secondo le linee guida locali sulla manipolazione dei rifiuti derivati da materiale di origine umana.
- Collocare la sacca per infusione all'interno di una seconda sacca sterile.
- Scongelare Abecma a una temperatura di circa 37 °C usando un dispositivo di scongelamento approvato o un bagno ad acqua fino a quando non vi sia più ghiaccio visibile nella sacca per infusione. Miscelare delicatamente il contenuto della sacca per disperdere eventuali grumi di materiale cellulare. Se dovessero rimanere grumi cellulari visibili, continuare a miscelare delicatamente il contenuto della sacca. Piccoli grumi di materiale cellulare dovrebbero disperdersi miscelando delicatamente a mano. Non lavare, centrifugare e/o risospendere Abecma in un nuovo mezzo prima dell'infusione.

Somministrazione di Abecma

- Caricare il tubo del set di infusione con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) prima dell'infusione.
- Infondere Abecma entro 1 ora dall'inizio dello scongelamento quanto più rapidamente possibile purché tollerato in base al flusso di gravità.
- Una volta infuso l'intero contenuto della sacca per infusione, sciacquare il tubo con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) alla stessa velocità di infusione per garantire l'erogazione di tutto il prodotto.
- Seguire la stessa procedura per tutte le successive sacche per infusione per il paziente identificato.

Precauzioni da adottare per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e tutti i materiali che sono stati a contatto con Abecma (residui solidi e liquidi) devono essere maneggiati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi, in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione dei materiali di origine umana.

Esposizione accidentale

In caso di esposizione accidentale, devono essere seguite le linee guida locali sulla manipolazione del materiale di origine umana. Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente a contatto con Abecma devono essere decontaminati con disinfettanti appropriati.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1539/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A
CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Celgene Corporation
Building S12
556 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
Stati Uniti

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Celgene Distribuzione B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Elementi chiave:

Disponibilità di tocilizumab e certificazione del centro attraverso il programma di distribuzione controllato

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantirà che gli ospedali e i relativi centri associati che dispensano Abecma siano certificati in conformità con il programma di distribuzione controllato concordato:

- garantendo un immediato accesso in loco a una dose di tocilizumab per paziente prima dell'infusione di Abecma. Il centro di trattamento deve avere accesso a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente;
- garantendo che gli operatori sanitari coinvolti nel trattamento di un paziente abbiano completato il programma educativo.

Programma educativo

Prima del lancio di Abecma in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del materiale educativo con l'autorità nazionale competente.

Programma educativo per gli operatori sanitari

A tutti gli operatori sanitari che ci si aspetta possano prescrivere, dispensare e somministrare Abecma sarà fornita una guida per gli operatori sanitari contenente informazioni in merito a:

- identificazione della CRS e reazioni avverse neurologiche gravi;
- gestione della CRS e reazioni avverse neurologiche gravi;
- monitoraggio adeguato della CRS e reazioni neurologiche gravi;
- comunicazione di tutte le informazioni rilevanti ai pazienti;
- garanzia di un immediato accesso in loco a una dose di tocilizumab per paziente prima dell'infusione di Abecma. Il centro di trattamento deve avere accesso a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente;
- recapiti per l'analisi di campioni tumorali dopo lo sviluppo di una neoplasia maligna secondaria originata da cellule T;
- comunicazione di informazioni sullo studio di follow-up a lungo termine per la sicurezza e l'efficacia e sull'importanza di contribuire a tale studio;
- garanzia che le reazioni avverse siano adeguatamente e correttamente segnalate;
- garanzia che siano fornite istruzioni dettagliate sulla procedura di scongelamento.

Programma educativo per il paziente

A tutti i pazienti che ricevono Abecma sarà fornita una scheda per il paziente contenente i seguenti messaggi chiave:

- i rischi di CRS e reazioni avverse neurologiche gravi associate ad Abecma;
- la necessità di riferire immediatamente i sintomi di CRS e neurotossicità (NT) sospette al proprio medico curante;
- la necessità di rimanere in prossimità del luogo nel quale è stato ricevuto Abecma per almeno 4 settimane dopo l'infusione di Abecma;
- la necessità di portare sempre con sé la scheda per il paziente;
- un promemoria per i pazienti riguardo alla necessità di mostrare la scheda per il paziente a tutti gli operatori sanitari, anche in condizioni di emergenza, e un messaggio per gli operatori sanitari che li informa che il paziente è in trattamento con Abecma;
- campi per annotare i recapiti del medico prescrittore e il numero del lotto.

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Abecma in pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia all'ultima terapia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio condurrà uno studio prospettico basato sui dati derivanti da un registro, secondo un protocollo concordato, e ne presenterà i risultati.	Rapporti intermedi da presentare in conformità al RMP. Rapporto finale: 3° trimestre del 2022

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Abecma in pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati di follow-up a 24 mesi post-infusione di Abecma (nella popolazione arruolata e trattata) dello studio registrativo KarMMa (MM-001).	Dicembre 2021
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Abecma in pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inviare i risultati dello studio di fase 3 KarMMa-3 (MM-003) che confronta l'efficacia e la sicurezza di Abecma rispetto ai regimi triplici standard in soggetti con mieloma multiplo recidivante e refrattario.	Giugno 2023

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONTENITORE ESTERNO (CASSETTA)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Abecma 260 - 500 x 10⁶ cellule dispersione per infusione
idecabtagene vicleucel (cellule T vitali che esprimono il recettore antigenico chimerico, CAR)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Cellule T umane autologhe geneticamente modificate *ex vivo* mediante un vettore lentivirale codificante per il CAR che riconosce l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA).
Contiene 260 - 500 x 10⁶ cellule T vitali che esprimono il CAR.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: CryoStor CS10, sodio cloruro, sodio gluconato, sodio acetato triidrato, potassio cloruro, magnesio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione
10-30 mL per sacca
30-70 mL per sacca
55-100 mL per sacca

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non irradiare.
Per uso endovenoso.
Miscelare delicatamente il contenuto della sacca durante lo scongelamento.
NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.
FERMARSI per confermare l'identità del paziente.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare congelato in vapori di azoto liquido (≤ -130 °C).

Non scongelare il prodotto fino al momento dell'uso.

Non ricongelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane geneticamente modificate.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione dei rifiuti derivati da materiale di origine umana.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celgene Europe B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1539/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

SEC:

Nome:

Cognome:

Data di nascita del paziente:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lotto:

ID sacca:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

INFORMAZIONI SPECIFICHE DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI

SACCA PER INFUSIONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Abecma 260 - 500 x 10⁶ cellule dispersione per infusione
idecabtagene vicleucel (cellule T vitali che esprimono il recettore antigenico chimerico, CAR)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Cellule T umane autologhe geneticamente modificate *ex vivo* mediante un vettore lentivirale codificante per il CAR che riconosce l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA)
Contiene 260 - 500 x 10⁶ cellule T vitali che esprimono il CAR.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: CryoStor CS10, sodio cloruro, sodio gluconato, sodio acetato triidrato, potassio cloruro, magnesio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione
10-30 mL per sacca
30-70 mL per sacca
55-100 mL per sacca

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non irradiare.
Per uso endovenoso.
Miscelare delicatamente il contenuto della sacca durante lo scongelamento.
NON utilizzare un filtro leucodepletante.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare congelato in vapori di azoto liquido (≤ -130 °C).
Non scongelare il prodotto fino al momento dell'uso.
Non ricongelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane geneticamente modificate.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione dei rifiuti derivati da materiale di origine umana.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1539/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Nome:
Cognome:
Data di nascita del paziente:
Aph ID/DIN:
JOIN:
Lotto:
ID sacca:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

INFORMAZIONI SPECIFICHE DA APPORRE SUL CERTIFICATO DI RILASCIO PER L'INFUSIONE (RfIC) INCLUSO IN OGNI SPEDIZIONE PER UN PAZIENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Abecma 260 – 500 x 10⁶ cellule dispersione per infusione
idecabtagene vicleucel (cellule T vitali che esprimono il recettore antigenico chimerico, CAR)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Cellule T umane autologhe geneticamente modificate *ex vivo* mediante un vettore lentivirale codificante per il CAR che riconosce l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA)

3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ E DOSE DEL MEDICINALE

ID sacca per la somministrazione	Volume di riempimento effettivo (mL)*	Numero di cellule T vitali CAR positive per sacca
ID sacca:		
ID sacca: <input type="checkbox"/> N/A		
ID sacca: <input type="checkbox"/> N/A		
ID sacca: <input type="checkbox"/> N/A		
ID sacca: <input type="checkbox"/> N/A		
ID sacca: <input type="checkbox"/> N/A		
ID sacca: <input type="checkbox"/> N/A		
ID sacca: <input type="checkbox"/> N/A		
Numero totale di sacche per la somministrazione	Volume totale della dose	Dose (numero totale di cellule T vitali CAR positive)

*Il volume effettivo è il volume del medicinale con cui è riempita ogni sacca e può non essere identico al volume target indicato sull'etichetta della sacca del medicinale.

4. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

5. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

CONSERVARE IL PRESENTE DOCUMENTO PER AVERLO A DISPOSIZIONE AL MOMENTO DELLA PREPARAZIONE PER LA SOMMINISTRAZIONE DI ABECMA.

Solo per uso autologo.

6. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non pertinente.

7. DATA DI SCADENZA E ALTRE INFORMAZIONI SPECIFICHE SUL LOTTO

Informazioni sul medicinale e sulla dose

Prodotto da:	
Data di produzione:	
Data di scadenza:	
Percentuale di vitalità delle cellule:	

8. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane geneticamente modificate.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione dei rifiuti derivati da materiale di origine umana.

9. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Informazioni sul paziente

Nome:		Cognome:	
Data di nascita:		Numero di lotto:	
JOIN:		Nazione:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

10. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Paesi Bassi

11. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1539/001

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Abecma 260 - 500 x 10⁶ cellule dispersione per infusione

idecabtagene vicleucel (cellule T vitali che esprimono il recettore antigenico chimerico, CAR)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le consegnerà una Scheda di allerta per il paziente. La legga attentamente e segua le istruzioni in essa riportate.
- Mostri sempre la Scheda di allerta per il paziente al medico o all'infermiere quando li vede o se si reca in ospedale.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Abecma e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Abecma
3. Come viene somministrato Abecma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Abecma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Abecma e a cosa serve

Cos'è Abecma

Abecma è un tipo di medicinale chiamato “terapia cellulare geneticamente modificata”. Il principio attivo contenuto nel medicinale è idecabtagene vicleucel, il quale è prodotto a partire dai suoi stessi globuli bianchi, denominati cellule T.

A cosa serve Abecma

Abecma viene usato per il trattamento di adulti con mieloma multiplo, che è un tumore del midollo osseo.

Viene somministrato quando i trattamenti precedenti per il tumore non hanno funzionato o il tumore si è ripresentato.

Come agisce Abecma

I globuli bianchi prelevati dal suo sangue vengono modificati geneticamente per andare a colpire le cellule del mieloma presenti nel suo organismo.

Quando Abecma viene infuso nel sangue, i globuli bianchi modificati eliminano le cellule del mieloma.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Abecma

Abecma non le deve essere somministrato

- se è allergico ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa di poter essere allergico, chiedi consiglio al medico
- se è allergico ad uno qualsiasi dei componenti del medicinale che le sarà somministrato per la chemioterapia linfodepletiva, usata per preparare il suo organismo al trattamento con Abecma.

Avvertenze e precauzioni

Prima che le venga somministrato Abecma, deve informare il medico se

- soffre di problemi al cuore o ai polmoni;
- soffre di pressione sanguigna bassa;
- è stato sottoposto a un trapianto di cellule staminali negli ultimi 4 mesi;
- presenta segni o sintomi di malattia del trapianto contro l'ospite. Questo accade quando le cellule trapiantate attaccano l'organismo, causando sintomi come eruzione cutanea, nausea, vomito, diarrea e sangue nelle feci;
- presenta un'infezione. L'infezione sarà trattata prima che le venga somministrato Abecma;
- nota che i sintomi del suo tumore peggiorano. Nel mieloma questi potrebbero includere febbre, sensazione di debolezza, dolore alle ossa e perdita di peso inspiegabile;
- ha contratto un'infezione da citomegalovirus (CMV), epatite B o C o da virus dell'immunodeficienza umana (HIV);
- ha ricevuto una vaccinazione nelle ultime 6 settimane o ha in programma di riceverne una nei prossimi mesi.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (oppure se ha dubbi), si rivolga al medico prima che le venga somministrato Abecma.

Esami e controlli

Prima che le venga somministrato Abecma, il medico provvederà a:

- sottoporla a un controllo di polmoni, cuore e pressione sanguigna
- individuare segni di infezione; qualsiasi infezione sarà trattata prima che le venga somministrato Abecma
- verificare se il tumore sta peggiorando
- verificare se presenta un'infezione da CMV, epatite B, epatite C o infezione da HIV.

Dopo aver ricevuto Abecma

- Vi sono effetti indesiderati gravi di cui dovrà informare immediatamente il medico o l'infermiere e che potrebbero richiedere cure mediche d'urgenza. Vedere paragrafo 4 sotto "Effetti indesiderati gravi".
- Il medico controllerà regolarmente le sue conte ematiche in quanto il numero di cellule del sangue potrebbe diminuire.
- Rimanga nei pressi del centro di trattamento presso il quale ha ricevuto Abecma per almeno 4 settimane. Vedere paragrafi 3 e 4.
- Non doni sangue, organi, tessuti o cellule per trapianto.

Bambini e adolescenti

Abecma non deve essere somministrato a bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Abecma

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi quelli che non necessitano di prescrizione.

Medicinali che influiscono sul sistema immunitario

Prima che le venga somministrato Abecma, informi il medico o l'infermiere se sta assumendo medicinali che indeboliscono il sistema immunitario, come i corticosteroidi. Questo perché tali medicinali possono interferire con l'effetto di Abecma.

Consulti il paragrafo 3 per informazioni circa i medicinali che le verranno somministrati prima di ricevere Abecma.

Vaccinazioni

Non deve ricevere determinati vaccini noti come vaccini vivi:

- nelle 6 settimane prima di sottoporsi a un breve ciclo di chemioterapia (chiamata chemioterapia linfodepletiva) per preparare il suo corpo a ricevere Abecma;
- durante il trattamento con Abecma;
- dopo il trattamento mentre il sistema immunitario è in fase di recupero.

Si rivolga al suo medico se ha bisogno di eventuali vaccinazioni.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Questo perché gli effetti di Abecma nelle donne in gravidanza o in fase di allattamento non sono noti e tale medicinale potrebbe nuocere al feto o al neonato allattato al seno.

- Se è in gravidanza o pensa di esserlo dopo il trattamento con Abecma, consulti immediatamente il medico.
- Le sarà fornito un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento. Abecma deve essere somministrato solo se i risultati mostrano che lei non è incinta.

Parli della gravidanza con il medico se ha ricevuto Abecma.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Eviti di guidare veicoli, usare macchinari o intraprendere attività che richiedono attenzione per almeno 8 settimane dopo il trattamento o fino a quando il medico non confermerà la sua completa guarigione. Abecma può provocare sonnolenza, causare confusione o attacchi (crisi convulsive).

Abecma contiene sodio, potassio e dimetilsolfossido (DMSO)

Questo medicinale contiene fino a 752 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per dose. Questo equivale al 37,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Questo medicinale contiene fino a 274 mg di potassio per dose. Da tenere in considerazione in pazienti con ridotta funzionalità renale o in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

Se non è stato esposto a DMSO in precedenza, deve essere tenuto sotto stretta osservazione durante i primi minuti dell'infusione.

3. Come viene somministrato Abecma

Prelievo di sangue per produrre Abecma dai globuli bianchi

- Il medico le preleverà del sangue utilizzando un tubo (catetere) inserito in una vena. Alcuni dei suoi globuli bianchi saranno separati dal sangue e il sangue rimanente sarà restituito al suo corpo. Questa procedura è detta "leucaferesi" e può richiedere da 3 a 6 ore. È probabile che la procedura debba essere ripetuta.
- I suoi globuli bianchi saranno quindi congelati e inviati per la produzione di Abecma.

Altri medicinali che le verranno somministrati prima di Abecma

- Pochi giorni prima di ricevere Abecma, sarà sottoposto a un breve ciclo di chemioterapia. Questo serve a ripulire i globuli bianchi esistenti.
- Poco prima di ricevere Abecma, le verranno somministrati paracetamolo e un antistaminico. Ciò al fine di ridurre il rischio di reazioni all'infusione e febbre.

Come viene somministrato Abecma

- Il medico controllerà che Abecma sia stato preparato dal suo stesso sangue verificando che i dati identificativi del paziente riportati sull'etichetta del medicinale corrispondano ai dettagli che la riguardano.
- Abecma viene somministrato mediante fleboclisi (infusione) attraverso un tubicino inserito in una vena.

Dopo la somministrazione di Abecma

- Rimanga nei pressi del centro di trattamento presso il quale ha ricevuto Abecma per almeno 4 settimane.
- Potrebbe essere monitorato quotidianamente presso il centro di trattamento per almeno 10 giorni al fine di verificare se il trattamento sta funzionando e assisterla qualora dovesse manifestare eventuali effetti indesiderati. Vedere paragrafi 2 e 4.
- Non doni sangue, organi, tessuti o cellule per trapianto.

Se salta un appuntamento

Chiami il medico o il centro di trattamento non appena possibile per prendere un altro appuntamento.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi immediatamente il medico se, dopo aver ricevuto Abecma, ha uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, che si presentano in genere nelle prime 8 settimane dopo l'infusione, ma che possono svilupparsi anche successivamente:

- febbre, brividi, difficoltà respiratorie, capogiri o stordimento, nausea, cefalea, battito cardiaco accelerato, pressione sanguigna bassa o stanchezza: questi possono essere sintomi della sindrome da rilascio di citochine (CRS), una condizione grave e che può causare la morte;
- confusione, difficoltà di memoria, difficoltà a parlare, difficoltà nel capire i discorsi, perdita di equilibrio o di coordinazione, disorientamento, ridotto stato di coscienza o eccessiva sonnolenza, perdita di coscienza, stato confusionale acuto, attacchi (crisi convulsive), tremori o debolezza con perdita dei movimenti su un lato del corpo;
- qualsiasi segno di un'infezione, che può includere febbre, brividi o tremori, tosse, respiro corto o accelerato e polso accelerato;
- sensazione di estrema stanchezza o debolezza o respiro corto, che possono essere segni di bassi livelli dei globuli rossi (anemia);
- maggiore facilità di sanguinamento o formazione di lividi senza una causa, incluso sangue dal naso o sanguinamento dalla bocca o dall'intestino, che può essere un segno di bassi livelli di piastrine nel sangue.

Informi immediatamente il medico se accusa uno qualsiasi dei suddetti effetti indesiderati, in quanto potrebbe aver bisogno di un trattamento medico urgente.

Altri possibili effetti indesiderati

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- mancanza di energia
- pressione sanguigna elevata
- calo di appetito
- stipsi
- gonfiore alle caviglie, alle braccia, alle gambe e al viso
- dolore articolare
- basso numero di globuli bianchi (neutrofili, leucociti e linfociti), che può aumentare il rischio di infezione
- infezioni, tra cui infezione polmonare o infezioni delle vie respiratorie, della bocca, della pelle, delle vie urinarie o del sangue, che possono essere di origine batterica, virale o fungina
- risultati degli esami di laboratorio che mostrano bassi livelli di anticorpi, chiamati immunoglobuline (ipogammaglobulinemia), che sono importanti per combattere le infezioni
- risultati degli esami di laboratorio che mostrano una riduzione nel sangue dei livelli di calcio, sodio, magnesio, potassio, fosfato o albumina, che può causare stanchezza, debolezza muscolare o crampi o un battito cardiaco irregolare
- risultati degli esami di laboratorio che mostrano un aumento nel sangue dei livelli degli enzimi del fegato o un livello più alto della proteina C reattiva nel sangue che può indicare infiammazione.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- grave infiammazione dovuta all'attivazione del sistema immunitario, che potrebbe arrecare gravi danni all'organismo
- difficoltà a dormire
- dolore muscolare
- movimenti del corpo anormali o mancanza di coordinazione
- battito del cuore discontinuo o irregolare
- liquido nei polmoni
- basso livello di ossigeno nel sangue, che può causare respiro corto, confusione o sonnolenza.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Abecma

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

Conservare questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della cassetta metallica e sull'etichetta della sacca per infusione dopo "Scad."

Conservare e trasportare congelato in vapori di azoto liquido (≤ -130 °C). Non scongelare il prodotto fino a quando non sia pronto per essere utilizzato. Non ricongelare.

Non usare questo medicinale se la sacca per infusione è danneggiata o presenta perdite.

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane geneticamente modificate. Devono essere seguite le linee guida locali sulla manipolazione dei rifiuti derivati da materiale di origine umana per il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Abecma

- Il principio attivo è idecabtagene vicleucel. Ogni sacca per infusione di Abecma contiene idecabtagene vicleucel dispersione cellulare a una concentrazione dipendente dal lotto di cellule T autologhe geneticamente modificate che esprimono il CAR anti-BCMA (cellule T vitali CAR positive). Una o più sacche per infusione contengono un totale di 260 - 500 x 10⁶ cellule T vitali CAR positive.
- Gli altri componenti (eccipienti) sono CryoStor CS10, sodio cloruro, sodio gluconato, sodio acetato triidrato, potassio cloruro, magnesio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2, "Abecma contiene sodio, potassio e DMSO".

Descrizione dell'aspetto di Abecma e contenuto della confezione

Abecma è una dispersione cellulare per infusione incolore, fornita in una o più sacche per infusione confezionate singolarmente in una cassetta metallica. Ogni sacca contiene 10 mL per 100 mL di dispersione cellulare.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Paesi Bassi

Produttore

Celgene Distribuzione B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

È importante leggere l'intero contenuto di questa procedura prima di somministrare Abecma.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

- Abecma deve essere trasportato all'interno del centro di trattamento in contenitori chiusi, a prova di rottura e a tenuta ermetica.

- Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Gli operatori sanitari che manipolano Abecma devono adottare opportune precauzioni (indossando guanti e occhiali protettivi) al fine di evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Preparazione prima della somministrazione

- Prima dell'infusione di Abecma, si deve confermare che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi del paziente riportati sulla/e cassetta/e, sulla/e sacca/sacche per infusione e sul certificato di rilascio per l'infusione (RfIC) di Abecma.
- La sacca per infusione di Abecma non deve essere rimossa dalla cassetta se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono a quelle del paziente da trattare. Qualora vi siano eventuali discrepanze fra le etichette e i dati identificativi del paziente, occorre contattare immediatamente l'azienda.
- Se per il trattamento è stata ricevuta più di una sacca per infusione, scongelare, una alla volta, ciascuna sacca per infusione. Le tempistiche di scongelamento e di infusione di Abecma devono essere coordinate. L'ora di inizio dell'infusione deve essere confermata in anticipo e regolata per lo scongelamento in maniera tale che, quando il paziente è pronto, Abecma sia disponibile per l'infusione.

Scongellamento

- Rimuovere la sacca per infusione di Abecma dalla cassetta e ispezionarla allo scopo di rilevare eventuali compromissioni dell'integrità del contenitore, come rotture o crepe, prima dello scongelamento. Se la sacca per infusione appare danneggiata o sembra avere delle perdite, non si deve procedere all'infusione e la sacca deve essere smaltita secondo le linee guida locali sulla manipolazione dei rifiuti derivati da materiale di origine umana.
- Collocare la sacca per infusione all'interno di una seconda sacca sterile.
- Scongellare Abecma a una temperatura di circa 37 °C usando un dispositivo di scongelamento approvato o un bagno ad acqua fino a quando non vi sia più ghiaccio visibile nella sacca per infusione. Miscelare delicatamente il contenuto della sacca per disperdere eventuali grumi di materiale cellulare. Se dovessero rimanere grumi cellulari visibili, continuare a miscelare delicatamente il contenuto della sacca. Piccoli grumi di materiale cellulare dovrebbero disperdersi miscelando delicatamente a mano. Non lavare, centrifugare e/o risospendere Abecma in un nuovo mezzo prima dell'infusione.

Somministrazione di Abecma

- NON utilizzare un filtro leucodepletante.
- L'infusione endovenosa di Abecma deve essere somministrata solo da un operatore sanitario con esperienza nel trattamento di pazienti immunodepressi e addestrato nella gestione dell'anafilassi.
- Assicurarsi che tocilizumab e l'attrezzatura d'emergenza siano disponibili prima dell'infusione e durante il periodo di recupero.
- Per l'infusione di Abecma può essere usato un accesso venoso centrale, consigliato nei pazienti con scarso accesso periferico.
- Confermare che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi del paziente riportati sulla sacca per infusione di Abecma.
- Caricare il tubo del set di infusione con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) prima dell'infusione.
- Infondere Abecma entro 1 ora dall'inizio dello scongelamento quanto più rapidamente possibile purché tollerato in base al flusso di gravità.
- Una volta infuso l'intero contenuto della sacca per infusione, sciacquare il tubo con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) alla stessa velocità di infusione per garantire l'erogazione di tutto il prodotto.
- Seguire la stessa procedura per tutte le successive sacche per infusione per il paziente identificato.

Smaltimento di Abecma

- Il medicinale non utilizzato e tutti i materiali che sono stati a contatto con Abecma (residui solidi e liquidi) devono essere maneggiati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione dei materiali di origine umana.

Esposizione accidentale

- In caso di esposizione accidentale, devono essere seguite le linee guida locali sulla manipolazione di materiali di origine umana. Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente a contatto con Abecma devono essere decontaminati con disinfettanti appropriati.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI E ALLA PRESENTATE
DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).