

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Abecma 260 – 500 x 10⁶ buněk infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Abecma (idekabtagen vikleucel) je přípravek na bázi geneticky modifikovaných autologních buněk obsahující T-lymfocyty, které byly transdukovány *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru (*lentiviral vector*, LVV) neschopného replikace kódující chimérický antigenní receptor (*chimeric antigen receptor*, CAR), který rozpoznává antigen maturace B-buněk (*B-cell maturation antigen*, BCMA), tvořený myším jednořetězcovým variabilním fragmentem (*single chain variable fragment*, scFv) cíleným proti lidskému BCMA, vázaným na 4-1BB kostimulační doménu a CD3-zeta signalizační doménu.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden infuzní vak přípravku Abecma, specifický pro konkrétního pacienta, obsahuje idekabtagen vikleucel, jehož koncentrace autologních T-lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi anti-BCMA chimérického antigenního receptoru (životaschopných CAR-pozitivních T-lymfocytů) je závislá na výrobní šarži. Léčivý přípravek je zabalen v jednom nebo více infuzních vacích s buněčnou disperzi obsahujících 260 až 500 x 10⁶ životaschopných CAR-pozitivních T-lymfocytů suspendovaných v kryokonzervačním roztoku.

Jeden infuzní vak obsahuje 10-30 ml, 30-70 ml nebo 55-100 ml infuzní disperze.

Buněčné složení a konečný počet buněk se liší mezi individuálními šaržemi pacientů. Kromě T-lymfocytů mohou být přítomny i NK-buňky (*natural killer*, NK). Kvantitativní údaje o léčivém přípravku, včetně počtu infuzních vaků, který má být podán, jsou uvedeny v příloženém propouštěcím certifikátu infuze (*release for infusion certificate*, RfIC) nacházejícím se uvnitř víka kryopřevrky používané pro přepravu.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné dávce 5 % dimethylsulfoxidu (DMSO), až 752 mg sodíku a až 274 mg draslíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze.

Bezbarvá disperze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Abecma je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň dvě předchozí léčby zahrnující imunomodulátor, inhibitor proteazomu a protilátku anti-CD38 a při poslední léčbě u nich došlo k projevům progresse onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Abecma musí být podáván v kvalifikovaném zdravotnickém zařízení.

Léčba přípravkem Abecma smí být zahájena podle pokynů a pod dohledem zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s léčbou hematologických malignit, který musí být vyškolen k podávání přípravku Abecma a v léčbě pacientů tímto léčivým přípravkem.

Před podáním infuze přípravku Abecma musí být pro pacienta k dispozici alespoň jedna dávka tocilizumabu pro použití v případě výskytu syndromu z uvolnění cytokinů (*cytokine release syndrome*, CRS) a pohotovostní vybavení. Zdravotnické zařízení musí mít přístup k další dávce tocilizumabu do 8 hodin od podání předchozí dávky. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí být před podáním infuze k dispozici jiné vhodné alternativy k léčbě CRS namísto tocilizumabu.

Dávkování

Přípravek Abecma je určen pouze k autolognímu použití (viz bod 4.4).

Léčba spočívá v podání jedné dávky infuze obsahující disperzi CAR+ životaschopných T-lymfocytů v jednom nebo více infuzních vacích. Cílová dávka je 420×10^6 CAR+ životaschopných T-lymfocytů v rozmezí od 260 do 500×10^6 CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů. Další informace týkající se dávků naleznete v příloženém propouštěcím certifikátu infuze (RfIC).

Příprava před léčbou (lymfodepleční chemoterapie)

Lymfodepleční chemoterapii tvořenou intravenózním (i.v.) cyklofosfamidem v dávce $300 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ a i.v. fludarabinem v dávce $30 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ je nutné podávat po dobu 3 dnů. Informace o úpravě dávky v případě poruchy funkce ledvin najdete v souhrnech údajů o přípravcích cyklofosfamid a fludarabin.

Přípravek Abecma se má podat 2 dny po dokončení lymfodepleční chemoterapie, nejpozději do 9 dnů. Dostupnost přípravku Abecma musí být potvrzena před zahájením lymfodepleční chemoterapie. Pokud dojde v podání infuze přípravku Abecma k prodlevě delší než 9 dnů, má být pacient před podáním přípravku Abecma znovu přeléčen lymfodepleční chemoterapií po uplynutí minimálně 4 týdnů od poslední lymfodepleční chemoterapie.

Premedikace

K minimalizaci potenciální infuzní reakce se doporučuje, aby byli pacienti premedikováni paracetamolem (500 až $1\,000 \text{ mg}$ perorálně) a difenhydraminem ($12,5 \text{ mg}$ i.v. nebo 25 až 50 mg perorálně) nebo jiným H_1 -antihistaminikem přibližně 30 až 60 minut před podáním infuze přípravku Abecma.

Je nutné se vyvarovat profylaktickému používání systémových kortikosteroidů, neboť jejich používání může narušovat aktivitu přípravku Abecma. 72 hodin před zahájením lymfodepleční chemoterapie a následně infuze přípravku Abecma je nutné se vyvarovat používání léčebných dávek kortikosteroidů, s výjimkou léčby CRS, neurologické toxicity a jiných život ohrožujících akutních stavů (viz bod 4.4).

Klinické posouzení před infuzí

Léčbu přípravkem Abecma je nutné odložit u některých rizikových skupin pacientů (viz bod 4.4).

Sledování po infuzi

- Pacienty je nutné sledovat po dobu prvních 10 dní po infuzi ve zdravotnickém zařízení, zda se u nich nevyskytnou známky a příznaky CRS, neurologických příhod a jiné toxicity.
- Po uplynutí prvních 10 dní po infuzi má být pacient sledován dle uvážení lékaře.
- Pacienty je třeba poučit, aby po dobu nejméně 4 týdnů po infuzi zůstali v blízkosti (do 2 hodin cesty) zdravotnického zařízení.

Zvláštní populace

Pacienti s infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV), virem hepatitidy B (HBV) a virem hepatitidy C (HCV)

Nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti u pacientů s aktivní infekcí HIV, HBV nebo HCV. Vyšetření na HBV, aktivní HIV a aktivní HCV musí být provedeno před odběrem buněk na výrobu přípravku. Leukaferézní materiál od pacientů s aktivní infekcí HIV nebo aktivní infekcí HCV nebude akceptován k výrobě přípravku Abecma (viz bod 4.4).

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávkování (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Abecma u dětí a dospívajících do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Abecma je určen pouze k intravenóznímu podání.

Podání

- NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.
- Ujistěte se, že jsou před podáním infuze a během období zotavování k dispozici tocilizumab nebo vhodná alternativy pro výjimečný případ, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, a pohotovostní vybavení.
- K podání infuze přípravku Abecma je možné využít centrální žilní katetr a jeho využití se doporučuje u pacientů se špatným periferním přístupem.
- Před podáním musí být potvrzeno, že totožnost pacienta je shodná s identifikačními údaji pacienta na infuzním vaku přípravku Abecma a v průvodní dokumentaci. Celkový počet infuzních vaků určených k podání musí být rovněž potvrzen identifikačními údaji pacienta na propouštěcím certifikátu infuze (RfIC) (viz bod 4.4).

Podrobné pokyny k přípravě, podání, opatřením, která je nutno přijmout v případě náhodné expozice, a k likvidaci přípravku Abecma, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Je nutné vzít v úvahu kontraindikace lymfodepleční chemoterapie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Musí být splněny požadavky na sledovatelnost buněčných léčivých přípravků pro moderní terapii. Aby byla zajištěna sledovatelnost, musí být název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta uchovávány po dobu 30 let od data doby použitelnosti přípravku.

Autologní použití

Přípravek Abecma je určen výhradně k autolognímu použití a za žádných okolností nesmí být podáván jiným pacientům. Přípravek Abecma nesmí být podán, pokud informace na štítcích přípravku a propouštěcím certifikátu infuze (RfIC) neodpovídají totožnosti pacienta.

Rychle progredující onemocnění

Před výběrem pacientů pro léčbu přípravkem Abecma mají lékaři zvážit vliv vysoce rizikových cytogenetických abnormalit, stadia III dle Revidovaného mezinárodního prognostického indexu (*Revised International Staging System, R-ISS*), přítomnosti extramedulárního plazmocytomu nebo vysoké nádorové zátěže, zejména u pacientů s rychle progredujícím onemocněním, které může ovlivnit jejich schopnost včas dostat infuzi CART. Pro tyto pacienty může být zvlášť důležitá optimalizace překlenovací terapie. Někteří pacienti nemusí mít z léčby přípravkem Abecma žádný prospěch z důvodu možného zvýšeného rizika předčasného úmrtí (viz bod 5.1).

Důvody pro odložení léčby

Vzhledem k rizikům spojeným s léčbou přípravkem Abecma je nutné infuzi odložit až o 7 dní, pokud má pacient některý z následujících stavů:

- Nevyřešené závažné nežádoucí účinky (především plicní příhody, srdeční příhody nebo hypotenzi), včetně příhod po předcházející chemoterapii.
- Aktivní infekce nebo zánětlivé poruchy (včetně pneumonitidy, myokarditidy nebo hepatitidy).
- Aktivní reakce štetu proti hostiteli (*graft-versus-host disease, GVHD*).

Souběžné onemocnění

U pacientů s aktivní poruchou centrálního nervového systému (CNS) nebo nedostatečnou funkcí ledvin, jater, plic nebo srdce je vyšší pravděpodobnost náchylnosti k následkům níže popsáných nežádoucích účinků a tito pacienti vyžadují zvláštní pozornost.

Patologie centrální nervové soustavy

Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s používáním přípravku Abecma u pacientů s postižením CNS myelomem nebo jinými preexistujícími, klinicky relevantními patologiemi CNS.

Předchozí alogenní transplantace kmenových buněk

Nedoporučuje se podávat přípravek Abecma pacientům během 4 měsíců po alogenní transplantaci kmenových buněk (*stem cell transplant, SCT*) vzhledem k potenciálnímu riziku zhoršení GVHD přípravkem Abecma. Leukaferézu pro výrobu přípravku Abecma je nutné provést nejdříve 12 týdnů po alogenní SCT.

Předchozí léčba anti-BCMA

S léčbou přípravkem Abecma u pacientů, kteří byli dříve léčeni léčivým přípravkem zaměřeným proti BCMA, jsou omezené zkušenosti.

S opakovanou léčbou pacientů druhou dávkou přípravku Abecma jsou jen omezené zkušenosti. Léčebné odpovědi byly po opakované léčbě přípravkem Abecma vzácné a méně trvalé ve srovnání s počáteční léčbou. Dále byly u pacientů, kteří byli léčeni opakovaně, pozorovány fatální následky.

Syndrom z uvolnění cytokinů

Po infuzi přípravku Abecma byl zaznamenán CRS (syndrom z uvolnění cytokinů), včetně fatálních nebo život ohrožujících reakcí. Téměř všichni pacienti zaznamenali určitý stupeň CRS. V klinických studiích byl medián doby nástupu CRS 1 den (rozsah: 1 až 17 dní) (viz bod 4.8).

Sledování a léčba CRS

CRS je nutné identifikovat na základě klinických projevů. U pacientů je nutné hodnotit a léčit jiné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze. Byly hlášeny případy, kdy CRS souvisel s nálezy hemofagocytující lymfohistiocytózy/syndromu aktivace makrofágů (*haemophagocytic lymphohistiocytosis / macrophage activation syndrome*, HLH/MAS) a projevy syndromů se mohou překrývat. MAS je potenciálně život ohrožující stav a možné známky MAS je nutné u pacientů důkladně sledovat. Léčbu MAS je nutné podávat v souladu se standardními pokyny zdravotnického zařízení.

Jedna dávka tocilizumabu na pacienta musí být na pracovišti k dispozici pro podání před infuzí přípravku Abecma. Léčebné centrum musí mít přístup k další dávce tocilizumabu do 8 hodin od podání předchozí dávky. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí mít léčebné centrum přístup k jiným vhodným alternativám léčby CRS, namísto tocilizumabu. U pacientů je nutné po dobu prvních 10 dní po podání infuze přípravku Abecma ve zdravotnickém zařízení sledovat možné známky a příznaky CRS. Po uplynutí prvních 10 dní po infuzi má být pacient sledován dle uvážení lékaře. Pacienty je třeba poučit, aby zůstali v blízkosti kvalifikovaného léčebného centra (do 2 hodin cesty) po dobu nejméně 4 týdnů po infuzi a aby v případě jakéhokoli výskytu známek nebo příznaků CRS okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Při výskytu první známky CRS je nutné zahájit léčbu podpůrnou péčí, tocilizumabem nebo tocilizumabem a kortikosteroidy, jak je uvedeno v tabulce 1. Po podání tocilizumabu a kortikosteroidů může přípravek Abecma pokračovat v expanzi a přetrvávat (viz bod 4.5).

U pacientů, které postihne CRS, je nutné až do vymizení příznaků důkladně sledovat funkci srdce a ostatních orgánů. V případě závažného nebo život ohrožujícího CRS je třeba zvážit sledování na úrovni jednotky intenzivní péče a podpůrnou léčbu.

Pokud během CRS existuje podezření na souběžnou neurologickou toxicitu, je třeba léčit neurologickou toxicitu v souladu s doporučeními v tabulce 2 a použít agresivnější intervenci ze dvou reakcí uvedených v tabulkách 1 a 2.

Rychlejší eskalace (tj. vyšší dávka kortikosteroidů, alternativní anticytokiny, léčba protilátkami proti T-lymfocytům) se doporučuje u pacientů s refrakterním CRS během 72 hodin po infuzi přípravku Abecma, který je charakterizován přetrvávající horečkou, orgánovou toxicitou (např. hypoxie, hypotenze) a/nebo HLH/MAS, jehož stupeň se během 12 hodin od zákroků prvního stupně nezlepšil.

Tabulka 1. Pokyny k určení stupně CRS a jeho léčbě

Stupeň CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidy
<p>1. stupeň Příznaky vyžadují pouze symptomatickou léčbu (např. horečka, nauzea, únava, bolest hlavy, myalgie, malátnost).</p>	<p>Pokud k nástupu dojde 72 a více hodin po infuzi, podávejte symptomatickou léčbu. Pokud k nástupu dojde do 72 hodin po infuzi a příznaky nejsou kontrolovány samotnou podpůrnou péčí, zvažte i.v. podávání tocilizumabu v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).</p>	<p>—</p>
<p>2. stupeň Příznaky vyžadují a reagují na střední intervenci. Potřeba kyslíku nižší než 40 % FiO₂ nebo hypotenze odpovídající na podání tekutin nebo nízké dávky jednoho vazopresoru nebo orgánová toxicita 2. stupně.</p>	<p>Podávejte i.v. tocilizumab v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).</p>	<p>Zvažte i.v. podání dexamethasonu v dávce 10 mg každých 12 až 24 hodin.</p>
<p>3. stupeň Příznaky vyžadují a reagují na agresivní intervenci. Horečka, potřeba kyslíku větší nebo rovna 40 % FiO₂ nebo hypotenze vyžadující vysokou dávku jednoho vazopresoru nebo podání více vazopresorů nebo orgánová toxicita 3. stupně nebo elevace transamináz 4. stupně.</p>	<p>Podávejte i.v. tocilizumab v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).</p>	<p>Podávejte dexamethason (např. 10 mg i.v. každých 12 hodin).</p>
<p>Při 2. a 3. stupni: Pokud nedojde k žádnému zlepšení během 24 hodin nebo dojde k rychlé progresi, zopakujte podávání tocilizumab a zvýšte dávku a frekvenci podávání dexamethasonu (20 mg i.v. každých 6 až 12 hodin). Pokud nedojde k žádnému zlepšení během 24 hodin nebo bude pokračovat rychlá progresse, přejděte na methylprednisolon v dávce 2 mg/kg následované dávkou 2 mg/kg rozdělenou do 4 podání denně. Pokud byla zahájena léčba steroidy, pokračujte v podávání steroidů alespoň 3 dávky, a poté postupně snižujte po dobu maximálně 7 dní. Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní anticytokiny. Nepřesáhněte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo celkem 4 dávky.</p>		

Stupeň CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidy
4. stupeň Život ohrožující příznaky. Potřeba podpory mechanickou ventilací, kontinuální venovenózní hemodialýz (continuous veno-venous hemodialysis, CVVHD) nebo orgánová toxicita 4. stupně (s výjimkou elevace transamináz).	Podávejte i.v. tocilizumab v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).	Podávejte dexamethason v dávce 20 mg i.v. každých 6 hodin.
Při 4. stupni: Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní anticytokiny. Nepřesáhněte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo celkem 4 dávky. Pokud nedojde k žádnému zlepšení během 24 hodin, zvažte podání methylprednisolonu (1 až 2 g, opakujte každých 24 hodin dle potřeby; postupně snižujte dávku dle klinické indikace) nebo léčby protilátkami proti T-lymfocytům, jako je cyklofosfamid v dávce 1,5 g/m ² nebo jiné.		

^a Lee a kol., 2014.

Neurologické nežádoucí účinky

Po léčbě přípravkem Abecma se objevila neurologická toxicita, jako je afázie a encefalopatie, která může být závažná nebo život ohrožující. Medián doby nástupu první příhody neurotoxicity byl 3 dny (rozsah: 1 až 317 dní; u jednoho pacienta se 317. den objevila encefalopatie v důsledku zhoršující se pneumonie a kolitidy způsobené bakterií *Clostridium difficile*). Také byl hlášen parkinsonismus 3. stupně s opožděným nástupem. Neurotoxicita se může objevit souběžně s CRS, po vymizení CRS nebo i v případě absence CRS (viz bod 4.8).

Sledování a léčba neurologické toxicity

U pacientů je nutné po dobu prvních 10 dní po podání infuze přípravku Abecma ve zdravotnickém zařízení sledovat možné známky a příznaky neurologické toxicity. Po uplynutí prvních 10 dní po infuzi je nutné pacienta sledovat dle uvážení lékaře. Pacienty je třeba poučit, aby zůstali v blízkosti kvalifikovaného léčebného centra (do 2 hodin cesty) po dobu nejméně 4 týdnů po infuzi a aby v případě jakéhokoli výskytu neurologických známek a příznaků okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

V případě podezření na neurologickou toxicitu je třeba zahájit léčbu dle doporučení v tabulce 2. Je nutné vyloučit jiné příčiny neurologických příznaků. V případě závažných nebo život ohrožujících neurologických toxicit je třeba zajistit podpůrnou léčbu na úrovni jednotky intenzivní péče.

Pokud během neurologické toxicity existuje podezření na souběžný CRS, je nutné zahájit léčbu v souladu s doporučeními v tabulce 1 a použít agresivnější intervenci pro tyto dvě reakce uvedené v tabulkách 1 a 2.

Tabulka 2. Klasifikace a léčba neurologické toxicity

Stupeň neurologické toxicity^a	Kortikosteroidy a antikonvulziva
1. stupeň Mírná nebo asymptomatická.	Zahajte léčbu antikonvulzivy bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Pokud se objeví 72 a více hodin po infuzi, pacienta sledujte. Pokud k nástupu dojde do 72 hodin po infuzi a příznaky nejsou kontrolovány samotnou podpůrnou léčbou, zvažte i.v. podávání dexamethasonu v dávce 10 mg každých 12 až 24 hodin po dobu 2 až 3 dnů.
2. stupeň Středně těžká.	Zahajte léčbu antikonvulzivy bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Zahajte i.v. podávání dexamethasonu v dávce 10 mg každých 12 hodin po dobu 2 až 3 dnů nebo déle v případě přetrvávajících příznaků. Zvažte postupné snižování dávky u celkové expozice steroidů delší než 3 dny. Steroidy se nedoporučují u izolovaných bolestí hlavy 2. stupně. Pokud po 24 hodinách nedojde k žádnému zlepšení nebo dojde ke zhoršení neurologické toxicity, zvyšte dávku a/nebo frekvenci podávání dexamethasonu až na maximální dávku 20 mg i.v. každých 6 hodin.
3. stupeň Těžká nebo zdravotně významná, ale nikoli bezprostředně život ohrožující; hospitalizace nebo prodloužení; zneschopňující.	Zahajte léčbu antikonvulzivy bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Zahajte i.v. podávání dexamethasonu v dávce 10 až 20 mg každých 8 až 12 hodin. Steroidy se nedoporučují u izolovaných bolestí hlavy 3. stupně. Pokud po 24 hodinách nedojde k žádnému zlepšení nebo dojde ke zhoršení neurologické toxicity, zintenzivněte léčbu přechodem na methylprednisolonu (nasyčovací dávka 2 mg/kg následovaná dávkou 2 mg/kg rozdělenou do 4 podání denně; postupně snižujte během 7 dní). V případě podezření na otok mozku zvažte hyperventilaci a hyperosmolární léčbu. Podávejte vysokou dávku methylprednisolonu (1 až 2 g, opakujte každých 24 hodin dle potřeby; postupně snižujte dle klinické indikace) a cyklofosfamid v dávce 1,5 g/m ² .
4. stupeň Život ohrožující.	Zahajte léčbu antikonvulzivy bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Zahajte podávání dexamethasonu v dávce 20 mg i.v. každých 6 hodin. Pokud po 24 hodinách nedojde k žádnému zlepšení nebo dojde ke zhoršení neurologické toxicity, přejděte na vysokou dávku methylprednisolonu (1 až 2 g, opakujte každých 24 hodin dle potřeby; postupně snižujte dle klinické indikace). Zvažte podání cyklofosfamidu v dávce 1,5 g/m ² . V případě podezření na otok mozku zvažte hyperventilaci a hyperosmolární léčbu. Podávejte vysokou dávku methylprednisolonu (1 až 2 g, opakujte každých 24 hodin dle potřeby; postupně snižujte dle klinické indikace) a cyklofosfamid v dávce 1,5 g/m ² .

^a Kritéria NCI CTCAE v.4 pro hodnocení neurologické toxicity.

Prolongované cytopenie

Po lymfodepleční chemoterapii a infuzi přípravku Abecma se u pacientů mohou objevit prolongované cytopenie, které přetrvávají několik týdnů (viz bod 4.8). Před a po podání infuze přípravku Abecma je proto nutné sledovat krevní obraz. Cytopenie je nutné léčit myeloidním růstovým faktorem a krevní transfuzí dle standardních pokynů zdravotnického zařízení.

Infekce a febrilní neutropenie

Přípravek Abecma se nesmí podávat pacientům s aktivní infekcí nebo zánětlivými poruchami. U pacientů se po podávání přípravku Abecma objevily závažné infekce, včetně život ohrožujících nebo fatálních infekcí (viz bod 4.8). U pacientů je nutné sledovat případné známky a příznaky infekce před a po podání infuze a náležitě je léčit. Profylaktickou, preemptivní a/nebo terapeutickou antimikrobiální léčbu je nutné podat dle standardních pokynů zdravotnického zařízení.

U pacientů byla po infuzi přípravku Abecma (viz bod 4.8) zaznamenána febrilní neutropenie, která se může vyskytovat souběžně s CRS. V případě febrilní neutropenie je nutné zvážit přítomnost infekce a léčit širokospektrými antibiotiky, podáváním tekutin a jinou podpůrnou péčí dle zdravotní indikace.

Reaktivace viru

Po podání přípravku Abecma byla zaznamenána infekce cytomegalovirem (CMV) vedoucí k pneumonii a úmrtí (viz bod 4.8). Pacienty je nutné sledovat a léčit s ohledem na infekci CMV v souladu s klinickými doporučeními.

U pacientů léčených léčivými přípravky namířenými proti plazmatickým buňkám může dojít k reaktivaci HBV, v některých případech vedoucí k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí (viz bod 4.8).

Vyšetření na CMV, HBV, aktivní HIV a aktivní HCV musí být provedeno před odběrem buněk na výrobu přípravku (viz bod 4.2).

Hypogamaglobulinémie

U pacientů léčených přípravkem Abecma se může objevit aplazie plazmatických buněk a hypogamaglobulinémie (viz bod 4.8). Po léčbě přípravkem Abecma je nutné sledovat hladiny imunoglobulinů a poskytnout léčbu dle standardních pokynů zdravotnického zařízení, včetně preventivních opatření, profylaxe antibiotiky nebo antivirotiky a substituce imunoglobulinů.

Sekundární malignity

U pacientů léčených přípravkem Abecma se mohou rozvinout sekundární malignity. Pacienty je proto nutné po celý život sledovat s ohledem na sekundární malignity. Pokud se objeví sekundární malignita T-lymfocytového původu, je nutné kontaktovat společnost a vyžádat si pokyny k odběru vzorků pacienta na testování.

Hypersenzitivní reakce

V souvislosti s infuzí přípravku Abecma se mohou objevit alergické reakce. Závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe, mohou být způsobeny přítomností dimethylsulfoxidu (DMSO), pomocné látky v přípravku Abecma. Pacienti, kteří dříve nebyli vystaveni DMSO, mají být pečlivě sledováni. Před zahájením infuze, přibližně každých deset minut během infuze a každou hodinu po dobu 3 hodin po infuzi je třeba sledovat vitální funkce (krevní tlak, srdeční frekvenci a saturaci kyslíkem) a výskyt jakýchkoli příznaků.

Přenos infekčního agens

Ačkoli je přípravek Abecma testován z hlediska sterility a na přítomnost mykoplazmat, existuje riziko přenosu infekčních agens. Zdravotničtí pracovníci, kteří podávají přípravek Abecma, proto musí po léčbě u pacientů sledovat známky a příznaky infekcí a v případě potřeby je vhodně léčit.

Interference s virologickým vyšetřením

Vzhledem k omezenému a krátkému úseku identické genetické informace mezi lentivirovým vektorem použitým k výrobě přípravku Abecma a HIV, mohou některé testy detekce nukleové kyseliny (*nucleic acid tests*, NAT) HIV vést k falešně pozitivnímu výsledku.

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem Abecma nesmí darovat krev, orgány, tkáně a buňky k transplantaci.

Dlouhodobé následné sledování

Očekává se, že pacienti budou zařazeni do registru, aby bylo možné lépe porozumět dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Abecma.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje až 33 mmol (752 mg) sodíku v jedné dávce, což odpovídá 37,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje až 7 mmol (274 mg) draslíku v jedné dávce. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů s dietou s nízkým obsahem draslíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Souběžné podávání přípravků, o nichž je známo, že inhibují funkci T-lymfocytů, nebylo formálně studováno. Souběžné podávání přípravků, o nichž je známo, že stimulují funkci T-lymfocytů, nebylo zkoumáno a účinky nejsou známy.

Používání tocilizumabu nebo siltuximabu a kortikosteroidů

Někteří pacienti potřebovali tocilizumab nebo siltuximab a/nebo kortikosteroidy k léčbě CRS (viz bod 4.8). Použití tocilizumabu nebo siltuximabu a/nebo kortikosteroidů k léčbě CRS bylo častější u pacientů s větší buněčnou expanzí.

Ve studii KarMMA-3 měli pacienti s CRS léčení tocilizumabem nebo siltuximabem vyšší hladiny buněčné expanze přípravkem Abecma, dle měření 3,1násobně a 2,9násobně vyšší medián C_{max} ($n = 156$), respektive $AUC_{0-28dnů}$ ($n = 155$) ve srovnání s pacienty, kteří tocilizumab nebo siltuximab nedostávali ($n = 64$ pro C_{max} a $n = 63$ pro $AUC_{0-28dnů}$). Pacienti s CRS léčení kortikosteroidy měli vyšší hladiny buněčné expanze přípravkem Abecma, dle měření 2,3násobně a 2,4násobně vyšší medián C_{max} ($n = 60$), respektive $AUC_{0-28dnů}$ ($n = 60$) ve srovnání s pacienty, kteří kortikosteroidy nedostávali ($n = 160$ pro C_{max} a $n = 158$ pro $AUC_{0-28dnů}$).

Obdobně ve studii KarMMA, pacienti s CRS léčení tocilizumabem měli vyšší hladiny buněčné expanze přípravkem Abecma, dle měření 1,4násobně a 1,6násobně vyšší medián C_{max} ($n = 66$), respektive $AUC_{0-28dnů}$ ($n = 65$) ve srovnání s pacienty, kteří tocilizumab nedostávali ($n = 61$ pro C_{max} a $n = 60$ pro $AUC_{0-28dnů}$). Pacienti s CRS léčení kortikosteroidy měli vyšší hladiny buněčné expanze přípravkem Abecma, dle měření 1,7násobně a 2,2násobně vyšší medián C_{max} ($n = 18$), respektive $AUC_{0-28dnů}$ ($n = 18$) ve srovnání s pacienty, kteří kortikosteroidy nedostávali ($n = 109$ pro C_{max} a $n = 107$ pro $AUC_{0-28dnů}$).

Živé vakcíny

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem Abecma nebo po ní nebyla studována. Jako preventivní opatření se nedoporučuje vakcinace živými vakcínami po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Abecma a do zotavení imunitního systému po léčbě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Před zahájením léčby přípravkem Abecma je nutné u žen ve fertilním věku ověřit případné těhotenství pomocí těhotenského testu.

Informace o potřebě účinné antikoncepce u pacientů podstupujících lymfodepleční chemoterapii najdete v souhrnech údajů o přípravcích fludarabin a cyklofosfamid.

Neexistují dostatečné údaje o expozici, aby bylo možné poskytnout doporučení ohledně doby používání antikoncepce po léčbě přípravkem Abecma.

Těhotenství

Údaje o podávání idekabtagenu vikleucelu těhotným ženám nejsou k dispozici. Nebyly provedeny žádné studie reprodukční a vývojové toxicity idekabtagenu vikleucelu na zvířatech, které by zhodnotily, zda může způsobovat poškození plodu při podávání těhotným ženám (viz bod 5.3).

Není známo, zda se může idekabtagen vikleucel přenášet na plod. Na základě mechanismu účinku, pokud transdukované buňky projdou placentou, mohou způsobovat fetální toxicitu, včetně aplazie plazmatických buněk nebo hypogamaglobulinémie. Přípravek Abecma se proto u žen, které jsou těhotné, nebo u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Těhotné ženy je nutné poučit o potenciálních rizicích pro plod. Těhotenství po léčbě přípravkem Abecma je nutné prodiskutovat s ošetřujícím lékařem.

U novorozenců matek léčených přípravkem Abecma je třeba zvážit zhodnocení hladin imunoglobulinů.

Kojení

Není známo, zda se buňky idekabtagenu vikleucelu vylučují do lidského mateřského mléka nebo zda se přenášejí na kojené dítě. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Ženy, které kojí, je nutné poučit o potenciálních rizicích pro kojené dítě.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku idekabtagenu vikleucelu na fertilitu. Účinky idekabtagenu vikleucelu na mužskou a ženskou fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Abecma může mít výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Vzhledem k potenciálním neurologickým nežádoucím účinkům, včetně změn duševního stavu nebo epileptických záchvatů souvisejících s podáním přípravku Abecma, se mají pacienti léčení přípravkem Abecma vyhnout řízení nebo obsluhování velkých či potenciálně nebezpečných strojů po dobu alespoň 8 týdnů po podání infuze přípravku Abecma nebo do vyřešení neurologických nežádoucích účinků.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní údaje popsané v tomto bodě reflektují expozici přípravku Abecma ve studiích KarMMa, CRB-401 a KarMMa-3, ve kterých 409 pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem dostávalo přípravek Abecma. Ve studiích KarMMa (n = 128) a CRB-401 (n = 56) byl medián doby následného sledování (od podání infuze přípravku Abecma do ukončení sběru dat) 20,8 měsíce. Ve studii KarMMa-3 (n = 225) byl medián doby následného sledování 29,3 měsíce.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky ($\geq 20\%$) patřily CRS (84,6 %), neutropenie (80,0 %), anémie (63,6 %), trombocytopenie (55,0 %), infekce - nespecifikovaný patogen (43,8 %), hypofosfatemie (33,3 %), průjem (33,0 %), leukopenie (32,8 %), hypokalemie (32,0 %), únava (29,8 %), nauzea (28,1 %), lymfopenie (26,9 %), pyrexie (24,7 %), infekce - virové (23,2 %), bolest hlavy (22,5 %), hypokalcemie (22,0 %), hypomagnesemie (21,3 %) a artralgie (20,0 %); mezi dalšími častými nežádoucími účinky, které se vyskytovaly s menší frekvencí a byly považovány za klinicky významné, byla hypotenze (18,6 %), infekce horních cest dýchacích (15,6 %), hypogamaglobulinemie (13,7 %), febrilní neutropenie (11,2 %), pneumonie (11,0 %), třes (5,6 %), somnolence (5,6 %), encefalopatie (3,4 %), synkopa (3,2 %) a afázie (2,9 %).

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 57,2 % pacientů. Mezi nejčastější závažné nežádoucí účinky ($\geq 5\%$) patřily CRS (10,3 %) a pneumonie (7,1 %); mezi dalšími závažnými nežádoucími účinky, které se vyskytovaly s menší frekvencí a byly považovány za klinicky důležité, byla febrilní neutropenie (4,2 %), pyrexie (3,7 %), neutropenie (2,7 %), sepse (2,7 %), stav zmatenosti (2,4 %), hemofagocytující lymfohistiocytóza (1,7 %), trombocytopenie (1,5 %), encefalopatie (1,5 %), dyspnoe (1,5 %), epileptický záchvat (1,0 %), změny duševního stavu (1,0 %), hypoxie (0,7 %), a diseminovaná intravaskulární koagulace (0,5 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky 3. nebo 4. stupně ($\geq 5\%$) byly neutropenie (77,3 %), anémie (50,9 %), trombocytopenie (42,5 %), leukopenie (31,5 %), lymfopenie (25,9 %), hypofosfatemie (19,8 %), infekce - nespecifikovaný patogen (15,2 %), febrilní neutropenie (10,5 %), infekce - virová (7,6 %), pneumonie (6,8 %), hypertenze (6,6 %) hypokalcemie (5,6 %) a infekce - bakteriální (5,4 %).

Nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně byly častěji pozorovány během úvodních 8 týdnů po infuzi (93,2 %) ve srovnání s obdobím po uplynutí 8 týdnů po infuzi (58,1 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky 3. nebo 4. stupně během úvodních 8 týdnů po infuzi byly neutropenie (75,8 %), anémie (47,4 %), trombocytopenie (38,6 %), leukopenie (30,3 %), lymfopenie (23,5 %) a hypofosfatemie (18,3 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 3 jsou shrnuty nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích u 409 pacientů léčených přípravkem Abecma v rozmezí povolených dávek od 150 do 540 x 10⁶ CAR-pozitivních T-lymfocytů (odpovídající rozmezí dávek životaschopných CAR-pozitivních T-lymfocytů naleznete v tabulce 6 v části 5.1 ve studii KarMMa). Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a četnosti. Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit) V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3. Nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených přípravkem Abecma

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Všechny stupně četnosti
Infekce a infestace ^a	Infekce – bakteriální Infekce – virové Infekce – nespecifikovaný patogen Infekce – mykotické	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie Leukopenie Trombocytopenie Febrilní neutropenie Lymfopenie Anémie Diseminovaná intravaskulární koagulace	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté
Poruchy imunitního systému	Syndrom z uvolnění cytokinů Hypogamaglobulinémie Hemofagocytující lymfohistiocytóza*	Velmi časté Velmi časté Časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hypofosfatemie Hypokalemie Hyponatremie Hypokalcemie Hypoalbuminemie Snížená chuť k jídlu Hypomagnesemie	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté
Psychiatrické poruchy	Insomnie Delirium ^b	Velmi časté Časté
Poruchy nervového systému	Encefalopatie ^c Bolest hlavy* Závrat ^d Afázie ^e Ataxie ^f Motorická dysfunkce ^g Třes Epileptický záchvat Hemiparéza	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Méně časté
Srdeční poruchy	Tachykardie* Fibrilace síní*	Velmi časté Časté
Cévní poruchy	Hypertenze Hypotenze* ^h	Velmi časté Velmi časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe Kašel Plicní edém Hypoxie*	Velmi časté Velmi časté Časté Časté
Gastrointestinální poruchy	Zvracení Průjem Nauzea Zácpa Gastrointestinální krvácení ⁱ	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Všechny stupně četnosti
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie Myalgie	Velmi časté Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie* Únava* ^j Edém ^k Zimnice* Astenie	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté
Vyšetření	Zvýšená alaninaminotransferáza Zvýšená aspartátaminotransferáza Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi Zvýšený C-reaktivní protein*	Velmi časté Velmi časté Časté Časté

* Příhoda byla hlášena jako projev CRS.

^a Nežádoucí účinky patřící do třídy orgánových systémů infekce a infestace jsou řazeny do skupin dle typu patogenu a vybraných klinických syndromů.

^b Delirium zahrnuje delirium, dezorientaci, agitovanost, halucinaci, neklid.

^c Encefalopatie zahrnuje amnézii, bradyfrenii, kognitivní poruchu, stav zmatenosti, sníženou úroveň vědomí, poruchu pozornosti, dyskalkulii, dysgrafii, encefalopatii, nesouvislý projev, letargii, zhoršení paměti, zhoršení duševního stavu, změnu duševního stavu, metabolickou encefalopatii, neurotoxicitu, somnolenci, stupor.

^d Závratě zahrnují závratě, presynkopu, synkopu, vertigo.

^e Afázie zahrnuje afázii, dysartrii, pomalou řeč a poruchu řeči.

^f Ataxie zahrnuje ataxii, dysmetrii, poruchu chůze.

^g Motorická dysfunkce zahrnuje motorickou dysfunkci, svalové křeče, svalovou slabost, parkinsonismus.

^h Hypotenze zahrnuje hypotenzi, ortostatickou hypotenzi.

ⁱ Gastrointestinální krvácení zahrnuje gastrointestinální krvácení, krvácení z dásní, hematochezii, krvácení z hemoroidů, melénu, krvácení v dutině ústní.

^j Únava zahrnuje únavu, malátnost.

^k Edém zahrnuje edém, periferní edém, edém obličeje, generalizovaný edém, periferní otoky.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z uvolnění cytokinů

V souhrnných studiích (KarMMA, CRB-401 a KarMMA-3) se CRS objevil u 84,6 % pacientů léčených přípravkem Abecma. CRS 3. nebo vyššího stupně (Lee a kol., 2014) se objevil u 5,1 % pacientů a fatální CRS (5. stupně) byl hlášen u 0,7 % pacientů. Medián doby nástupu CRS jakéhokoli stupně byl 1 den (rozsah: 1 až 17 dní) a medián doby trvání CRS byl 4 dny (rozsah: 1 až 63 dní).

Nejčastějšími projevy CRS (≥ 10 %) byly pyrexie (82,6 %), hypotenze (29,1 %), tachykardie (24,7 %), zimnice (18,8 %), hypoxie (15,9 %), bolest hlavy (11,2 %) a zvýšená hladina C-reaktivního proteinu (10,5 %). Příhody 3. nebo vyššího stupně, které mohou být pozorovány v souvislosti s CRS, zahrnovaly fibrilaci síní, syndrom kapilárního úniku, hypotenzi, hypoxii a HLH/MAS.

Ze 409 pacientů dostávalo 59,7 % tocilizumab; 37,2 % dostalo jednu dávku, zatímco 22,5 % dostalo více než 1 dávku tocilizumabu k léčbě CRS. Celkově dostalo 22,7 % pacientů alespoň 1 dávku kortikosteroidů k léčbě CRS. Ve studiích KarMMA a CRB-401 z 92 pacientů s cílovou dávkou 450×10^6 CAR-pozitivních T-lymfocytů dostalo 54,3 % pacientů tocilizumab a 22,8 % dostalo alespoň 1 dávku kortikosteroidů k léčbě CRS. Ve studii KarMMA-3 z 225 pacientů, kteří dostali infuzi přípravku Abecma, dostalo 71,6 % pacientů tocilizumab a 28,4 % dostalo alespoň 1 dávku kortikosteroidů k léčbě CRS. Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

Neurologické nežádoucí účinky

V souhrnných studiích 409 pacientů, bez ohledu na přisouzení neurotoxicity léčbě ze strany zkoušejícího, byly nejčastějšími neurologickými nebo psychiatrickými nežádoucími účinky (≥ 5 %) bolest hlavy (22,5 %), závratě (12,5 %), stav zmatenosti (11,0 %), insomnie (10,3 %), úzkost (5,9 %), třes (5,6 %) a somnolence (5,6 %). Mezi další neurologické nežádoucí účinky, které se vyskytovaly s menší frekvencí a byly považovány za klinicky důležité, patřila encefalopatie (3,4 %) a afázie (2,9 %).

Neurotoxická zaznamenaná zkoušejícími, což byla primární metoda hodnocení neurotoxicity související s CAR-pozitivními T-lymfocyty ve studiích KarMMa a KarMMa-3, se vyskytla u 57 (16,1 %) ze 353 pacientů léčených přípravkem Abecma, včetně neurotoxicity 3. nebo 4. stupně u 3,1 % pacientů (žádné příhody 5. stupně nebyly hlášeny). Medián doby nástupu první příhody byl 3 dny (rozsah: 1 až 317 dní, u jednoho pacienta se 317. den objevila encefalopatie v důsledku zhoršující se pneumonie a kolitidy způsobené bakterií *Clostridium difficile*). Medián doby trvání byl 3 dny (rozsah: 1 až 252 dní, u jednoho pacienta se 43. den po podání ide-cel infuze objevila neurotoxická [nejvyššího stupně 3], která odezněla po 252 dnech). Celkově 7,1 % pacientů dostalo alespoň 1 dávku kortikosteroidů k léčbě neurotoxicity související s CAR-pozitivními T-lymfocyty.

Ve studii KarMMa, v rozmezí cílových dávek 7,8 % pacientů dostalo alespoň 1 dávku kortikosteroidů k léčbě neurotoxicity související s CAR-pozitivními T-lymfocyty, zatímco při cílové dávce 450×10^6 CAR-pozitivních T-lymfocytů, 14,8 % pacientů dostalo alespoň 1 dávku kortikosteroidů.

Ve studii KarMMa-3, ze všech pacientů, kteří dostali infuzi přípravku Abecma v rozmezí cílových dávek, dostalo 6,7 % pacientů alespoň 1 dávku kortikosteroidů k léčbě neurotoxicity související s CAR-pozitivními T-lymfocyty.

U 353 pacientů ve studiích KarMMa a KarMMa-3, byly nejčastějšími projevy neurotoxicity zaznamenané zkoušejícím (≥ 2 %) stav zmatenosti (8,5 %), encefalopatie (3,4 %), somnolence (2,8 %), afázie (2,5 %), třes (2,3 %), poruchy pozornosti (2,0 %) a dysgrafie (2,0 %). Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

Febrilní neutropenie a infekce

V souhrnných studiích se infekce objevily u 62,8 % pacientů. Infekce 3. nebo 4. stupně se objevily u 23,2 % pacientů. Infekce 3. nebo 4. stupně s nespecifikovaným patogenem se objevily u 15,2 %, virové infekce u 7,6 %, bakteriální infekce u 4,6 % a mykotické infekce u 1,2 % pacientů. Fatální infekce s nespecifikovaným patogenem byly hlášeny u 2,0 % pacientů, 0,7 % pacientů mělo fatální mykotickou nebo virovou infekci a 0,2 % pacientů mělo fatální bakteriální infekci. Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

Febrilní neutropenie (3. nebo 4. stupně) byla pozorována u 10,8 % pacientů po infuzi přípravku Abecma. Febrilní neutropenie se může vyskytovat souběžně s CRS. Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

Prolongovaná cytopenie

Pacienti mohou po lymfodepleční chemoterapii a infuzi přípravku Abecma vykazovat prolongované cytopenie. V souhrnných studiích nedošlo k úpravě do posledního vyšetření během prvního měsíce u 38,2 % ze 395 pacientů, kteří měli neutropenii 3. nebo 4. stupně, a u 71,3 % z 230 pacientů, kteří měli trombocytopenii 3. nebo 4. stupně během prvního měsíce po infuzi přípravku Abecma. Ze 151 pacientů s neutropenií neupravenou do 1. měsíce došlo u 88,7 % pacientů k zotavení z neutropenie 3. nebo 4. stupně s mediánem doby zotavení 1,9 měsíce od podání infuze přípravku Abecma. Ze 164 pacientů s trombocytopenií neupravenou do 1 měsíce došlo u 79,9 % pacientů k zotavení z trombocytopenie 3. nebo 4. stupně s mediánem doby zotavení 2,0 měsíce. Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

Hypogamaglobulinémie

V souhrnných studiích byla hypogamaglobulinémie hlášena u 13,7 % pacientů léčených přípravkem Abecma s mediánem doby nástupu 90 dnů (rozsah: 1 až 326). Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

Imunogenicita

Přípravek Abecma má potenciál indukovat anti-CAR protilátky. V klinických studiích byla humorální imunogenicita přípravku Abecma měřena před a po podání přípravku stanovením anti-CAR protilátky v séru. V souhrnných studiích KarMMA, CRB-401 a KarMMA-3 bylo 3,2 % pacientů pozitivně testovaných na anti-CAR protilátky před infuzí a anti-CAR protilátky po infuzi byly zjištěny u 56,2 % pacientů. Neexistuje žádný důkaz, že by přítomnost preexistujících anti-CAR protilátek a anti-CAR protilátek po infuzi měla vliv na buněčnou expanzi, bezpečnost a účinnost přípravku Abecma.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

K dispozici jsou jen omezené údaje týkající se předávkování přípravkem Abecma.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, ATC kód: L01XL07

Mechanismus účinku

Abecma představuje léčbu CAR (chimérický antigenní receptor)-pozitivními T-lymfocyty, která cílí na antigen maturace B-buněk (*B-cell maturation antigen*, BCMA), který je exprimován na povrchu normálních a maligních plazmatických buněk. Konstrukt CAR obsahuje doménu scFv s antigenní specifitou zacílenou na BCMA, transmembránovou doménu, doménu CD3-zeta aktivující T-lymfocyty a 4-1BB kostimulační doménu. Antigen-specifická aktivace přípravku Abecma vede k proliferaci CAR-pozitivních T-lymfocytů, k sekreci cytokinů a následnému cytolytickému zabíjení buněk exprimujících BCMA.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie KarMMA-3

Studie KarMMA-3 byla otevřená, multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná studie, která hodnotila účinnost a bezpečnost přípravku Abecma ve srovnání se standardními režimy, u dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali dva až čtyři předchozí režimy léčby myelomu, zahrnující imunomodulátor, inhibitor proteazomu a daratumumab, a kteří byli refrakterní vůči poslednímu režimu léčby myelomu. Každému pacientovi byl před zařazením přidělen standardní režim v závislosti na pacientově poslední léčbě myelomu. Standardní režimy se skládaly z daratumumabu, pomalidomidu, dexamethasonu (DPd); daratumumabu, bortezomibu, dexamethasonu (DVd); ixazomibu, lenalidomidu, dexamethasonu (IRd); karfilzomibu, dexamethasonu (Kd) nebo elotuzumabu, pomalidomidu, dexamethasonu (EPd). U pacientů zařazených do ramene s přípravkem Abecma měl být přidělený standardní režim použit jako překlenovací léčba, pokud to bylo klinicky indikováno.

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří dosáhli odpovědi (minimální odpověď nebo lepší) na alespoň 1 předchozí léčebný režim a měli skóre fyzické aktivity podle ECOG 0 nebo 1. Ze studie byli vyloučeni pacienti s postižením CNS myelomem, anamnézou poruch CNS (jako jsou epileptické záchvaty), předchozí alogenní SCT nebo s jakoukoli předchozí léčbou nádorových onemocnění založenou na genové terapii, experimentální buněčnou terapií nádorových onemocnění nebo cílenou

léčbou BCMA, probíhající léčbou imunosupresivy, se sérovou clearance kreatininu < 45 ml/min, sérovou hladinou aspartátaminotransferázy (AST) nebo alaninaminotransferázy (ALT) $> 2,5$ násobek horní hranice normálu a ejekční frakci levé komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) < 45 %. Dále byli vyloučeni pacienti, pokud byl absolutní počet neurofilů $< 1\ 000/\mu\text{l}$ a počet krevních destiček $< 75\ 000/\mu\text{l}$ u pacientů, u nichž < 50 % jaderných buněk kostní dřeně tvoří plazmatické buňky, a pokud byl počet krevních destiček $< 50\ 000/\mu\text{l}$ u pacientů, u nichž ≥ 50 % jaderných buněk kostní dřeně tvoří plazmatické buňky.

Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k léčbě relabujícího a refrakterního mnohočetného myelomu přípravkem Abecma ($n = 254$) nebo léčbě ve standardním režimu ($n = 132$). Randomizace byla stratifikována podle věku, počtu předchozích režimů léčby myelomu a vysoce rizikových cytogenetických abnormalit. Pacientům, kteří byli léčeni ve standardním režimu, mohl být po potvrzené progresi onemocnění podáván přípravek Abecma.

Pacienti randomizovaní k léčbě přípravkem Abecma dostávali lymfodepleční chemoterapii zahrnující cyklofosfamid ($300\ \text{mg}/\text{m}^2$ i.v. infuze denně po dobu 3 dnů) a fludarabin ($30\ \text{mg}/\text{m}^2$ i.v. infuze denně po dobu 3 dnů), počínaje 5 dní před cílovým datem infuze přípravku Abecma. Mezi aferézou a až 14 dny do zahájení lymfodepleční chemoterapie byl povolen 1 cyklus protinádorové léčby DPd, DVd, IRd, Kd nebo EPd za účelem kontroly onemocnění (překlenovací léčba).

Z 254 pacientů randomizovaných k léčbě přípravkem Abecma podstoupilo 249 (98 %) pacientů leukaferézu a 225 (88,6 %) pacientů dostalo přípravek Abecma. Z 225 pacientů absolvovalo 192 (85,3 %) pacientů překlenovací léčbu. Dvacet devět pacientů nedostalo přípravek Abecma z důvodu úmrtí ($n = 4$), nežádoucích příhod ($n = 5$), odstoupení pacienta ($n = 2$), rozhodnutí lékaře ($n = 7$), nesplnění kritérií pro léčbu lymfodepleční chemoterapií ($n = 8$) nebo výrobní chyby ($n = 3$).

Povolené rozmezí dávek bylo 150 až 540×10^6 CAR-pozitivních T-lymfocytů. Medián skutečně obdržené dávky byl $445,3 \times 10^6$ CAR-pozitivních T-lymfocytů (rozmezí: $174,9$ až $529,0 \times 10^6$ CAR-pozitivních T-lymfocytů). Medián doby od leukaferézy do dostupnosti přípravku byl 35 dní (rozmezí: 24 až 102 dní) a medián doby od leukaferézy do infuze byl 49 dní (rozmezí: 34 až 117 dní).

Ze 132 pacientů randomizovaných do standardních režimů bylo léčeno 126 (95,5 %) pacientů. Šest pacientů ukončilo léčbu, aniž by ji dostalo, z důvodu progresse onemocnění ($n = 1$), odstoupení pacienta ($n = 3$) nebo rozhodnutí lékaře ($n = 2$). Pacienti, kteří podstoupili standardní režimy, mohli na žádost zkoušejícího dostávat přípravek Abecma po potvrzení progresse onemocnění nezávislou kontrolní komisí (*independent review committee*, IRC) na základě kritérií Mezinárodní myelomové pracovní skupiny (*International Myeloma Working Group*, IMWG) a potvrzené způsobilosti. Ze způsobilých pacientů podstoupilo 69 (54,8 %) leukaferézu a 60 (47,6 %) byl podán přípravek Abecma.

Tabulka 4 shrnuje výchozí charakteristiky pacientů a onemocnění ve studii KarMMa-3.

Tabulka 4. Výchozí demografické údaje / charakteristiky onemocnění pacientů ve studii KarMMa-3

Charakteristika	Abecma ($n = 254$)	Standardní režimy ($n = 132$)
Věk (roky)		
Medián (min., max.)	63 (30; 81)	63 (42; 83)
≥ 65 let, n (%)	104 (40,9)	54 (40,9)
≥ 75 let, n (%)	12 (4,7)	9 (6,8)
Pohlaví, muž, n (%)	156 (61,4)	79 (59,8)
Rasa, n (%)		
Asijská	7 (2,8)	5 (3,8)

Černošská	18 (7,1)	18 (13,6)
Bělošská	172 (67,7)	78 (59,1)
Skóre fyzické aktivity podle ECOG, n (%)^a		
0	120 (47,2)	66 (50,0)
1	133 (52,4)	62 (47,0)
2	0	3 (2,3)
3	1 (0,4)	1 (0,8)
Pacienti s extramedulárním plazmocytomem, n (%)	61 (24,0)	32 (24,2)
Doba od počáteční diagnózy (roky), n medián (min., max.)	251 4,1 (0,6; 21,8)	131 4,0 (0,7; 17,7)
Předchozí transplantace kmenových buněk, n (%)	214 (84,3)	114 (86,4)
Výchozí cytogenetická abnormalita, n (%)^b		
Vysoké riziko ^c	107 (42,1)	61 (46,2)
Bez vysokého rizika	114 (44,9)	55 (41,7)
Nehodnotitelné / Chybějící	33 (13,0)	16 (12,1)
Revidované výchozí stadium dle ISS (odvozené)^d, n (%)		
Stadium I	50 (19,7)	26 (19,7)
Stadium II	150 (59,1)	82 (62,1)
Stadium III	31 (12,2)	14 (10,6)
Není známo	23 (9,1)	10 (7,6)
Distribuce předchozích režimů léčby myelomu n (%)		
2	78 (30,7)	39 (29,5)
3	95 (37,4)	49 (37,1)
4	81 (31,9)	44 (33,3)
Refrakterní status na předchozí druhy léčby, n (%)		
IMiD	224 (88,2)	124 (93,9)
Inhibitor proteazomu (PI)	189 (74,4)	95 (72,0)
Protilátky anti-CD38	242 (95,3)	124 (93,9)
Trojité refrakterní^e, n (%)	164 (64,6)	89 (67,4)

ECOG = Východní kooperativní onkologická skupina (*Eastern Cooperative Oncology Group*); IMiD = imunomodulační látky (*immunomodulatory agents*); ISS = Mezinárodní stagingový systém (*International Staging System*); max. = maximum; min. = minimum

^a Všichni pacienti měli při screeningu skóre ECOG 0 nebo 1, ale skóre ECOG může být na počátku > 1.

^b Výchozí cytogenetická abnormalita byla stanovena na základě výchozí cytogenetiky z centrální laboratoře, pokud byla k dispozici. Pokud centrální laboratoř nebyla k dispozici nebo nebyla známa, byla použita cytogenetika před screeningem.

^c Vysoké riziko je definováno jako delece v chromozomu 17p (del[17p]), translokace zahrnující chromozomy 4 a 14 (t[4;14]) nebo translokace zahrnující chromozomy 14 a 16 (t[14;16]).

^d Revidovaný ISS byl odvozen od výchozího stadia ISS, cytogenetické abnormality a laktátdehydrogenázy v séru.

^e Trojitě refrakterní je definováno jako refrakterní vůči imunomodulátoru, inhibitoru proteazomu a protilátce anti-CD38.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (*progression free survival*, PFS) podle IMWG jednotných kritérií pro mnohočetný myelom (*Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma*), jak je určila nezávislá kontrolní komise (IRC). Dalšími parametry účinnosti byly celková

léčebná odpověď (overall response rate, ORR), celkové přežití (overall survival, OS) a výsledky hlášené pacienty. Na základě předem specifikované průběžné analýzy při 80% informační frakce s mediánem doby sledování 18,6 měsíce bylo u přípravku Abecma prokázáno statisticky významné zlepšení PFS ve srovnání s ramenem se standardními režimy; HR = 0,493 (95% CI: 0,38; 0,65, oboustranná p-hodnota < 0,0001). Výsledky následné primární analýzy (uvedené v tabulce 5 a na obrázku 1) s mediánem doby sledování 30,9 měsíce byly v souladu s průběžnou analýzou.

Tabulka 5. Souhrn výsledků účinnosti studie KarMMa-3 (populace se záměrem léčby)

	Rameno s přípravkem Abecma (n = 254)	Rameno se standardními režimy (n = 132)
Přežití bez progresse		
Počet příhod, n (%)	184 (72,4)	105 (79,5)
Medián, měsíce [95% CI] ^a	13,8 [11,8; 16,1]	4,4 [3,4; 5,8]
Poměr rizik [95% CI] ^b	0,49 [0,38; 0,63]	
Celková léčebná odpověď		
n (%)	181 (71,3)	56 (42,4)
95% CI (%) ^c	(65,7; 76,8)	(34,0; 50,9)
CR nebo lepší (sCR+CR)	111 (43,7)	7 (5,3)
sCR	103 (40,6)	6 (4,5)
CR	8 (3,1)	1 (0,8)
VGPR	45 (17,7)	15 (11,4)
PR	25 (9,8)	34 (25,8)
DOR, je-li nejlepší odpovědí CR		
n	111	7
Medián, měsíce [95% CI]	15,7 [12,1; 22,1]	24,1 [4,6; NA]
DOR, je-li nejlepší odpovědí PR		
n	181	56
Medián, měsíce [95% CI]	16,5 [12,0; 19,4]	9,7 [5,4; 15,5]
MRD-negativní status na základě NGS a ≥ CR		
Míra negativity MRD, n (%) ^d	57 (22,4)	1 (0,8)
95% CI (%) ^c	(17,3; 27,6)	(0,0; 2,2)

CI = interval spolehlivosti (*confidence interval*); CR = kompletní odpověď (*complete response*); DOR = trvání odpovědi (*duration of response*); MRD = minimální reziduální onemocnění (*minimal residual disease*); PR = částečná odpověď (*partial response*); sCR = striktní kompletní odpověď (*stringent complete response*); VGPR = velmi dobrá částečná odpověď (*very good partial response*).

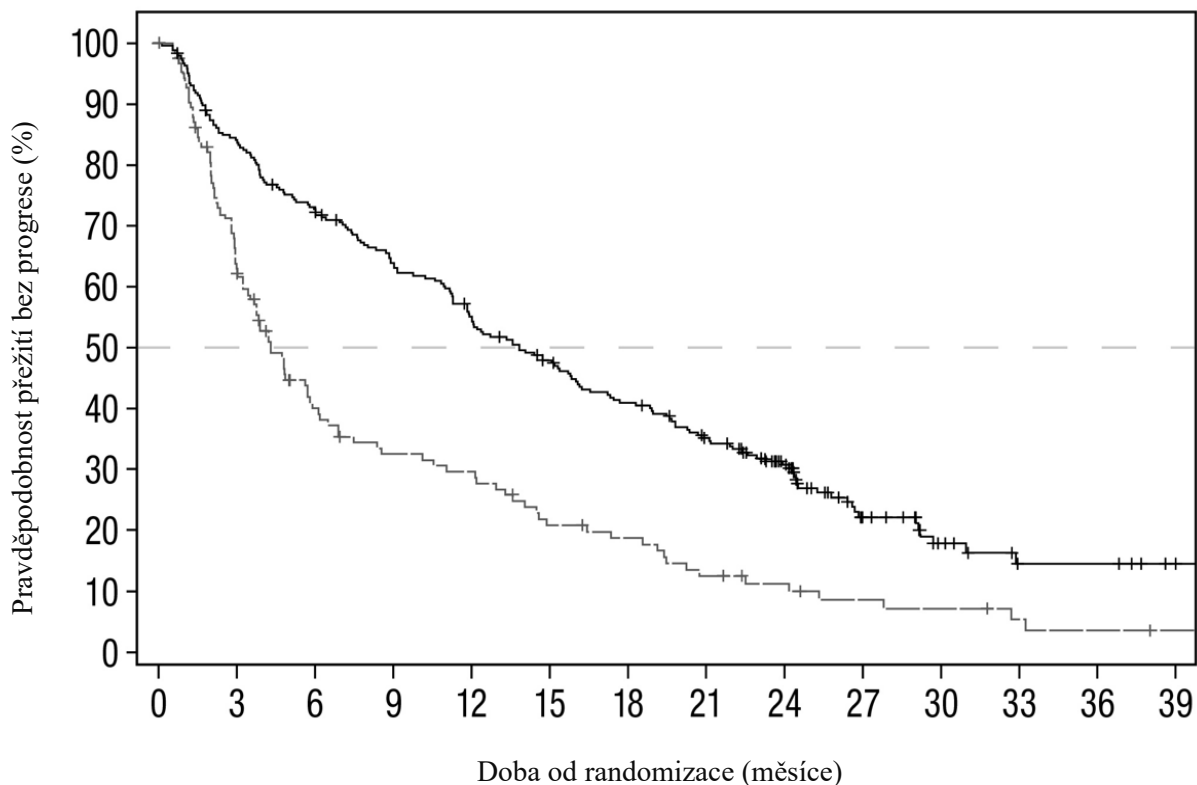
^a Kaplanův-Meierův odhad.

^b Na základě stratifikovaného jednorozměrného Coxova modelu proporcionálních rizik.

^c Oboustranný Waldův interval spolehlivosti.

^d MRD negativita byla definována jako podíl všech pacientů v ITT populaci, kteří dosáhli CR nebo striktní CR a jsou MRD negativní v kterémkoli časovém bodě během 3 měsíců před dosažením CR nebo striktní CR až do doby progresse nebo úmrtí. Na základě prahové hodnoty 10^{-5} při použití ClonoSEQ, stanovení sekvenováním nové generace (*next-generation sequencing*, NGS).

Obrázek 1. Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce na základě hodnocení IRC ve studii KarMMA-3 (populace se záměrem léčby)



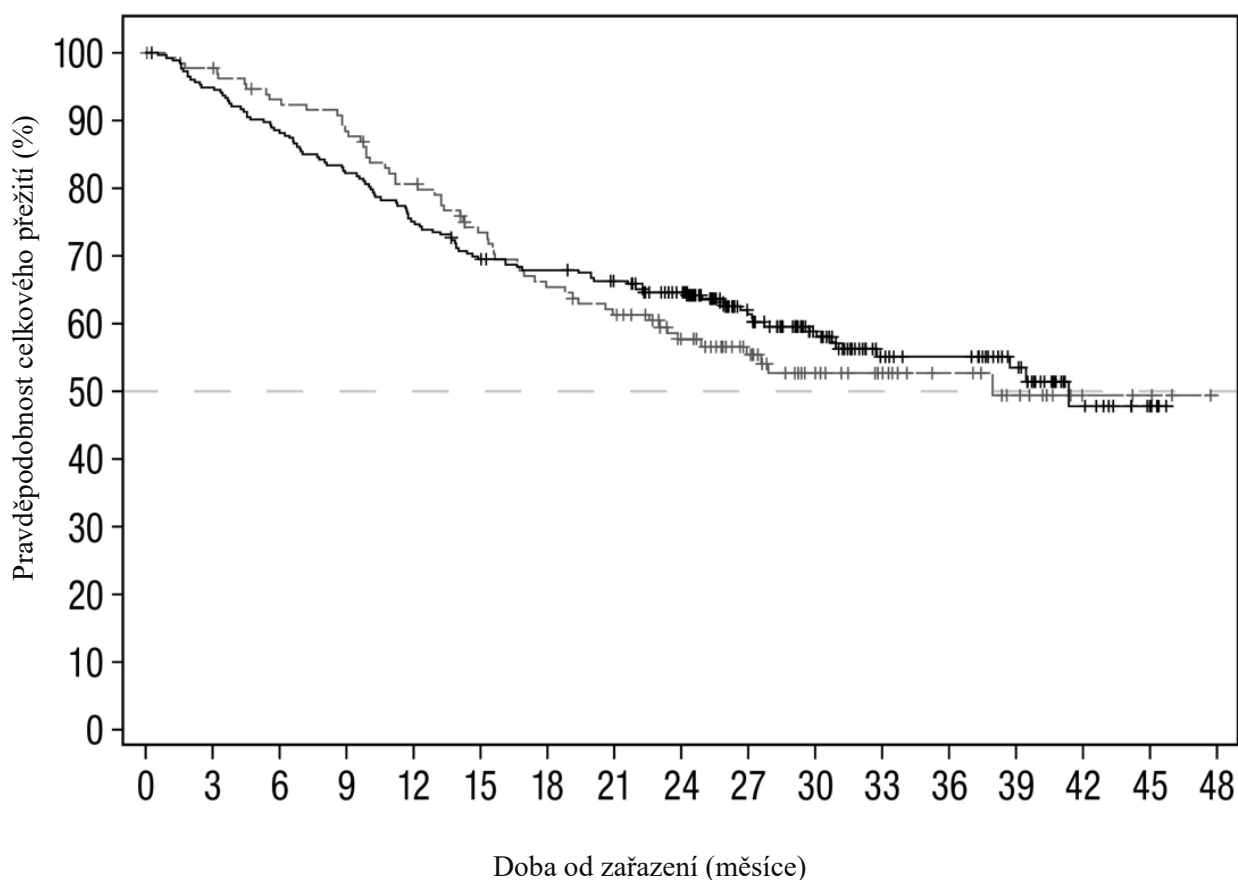
Počet pacientů v riziku

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

V době závěrečné analýzy PFS bylo dosaženo 74 % plánovaných příhod OS. Pacienti léčení ve standardním režimu mohli po potvrzené progresi onemocnění dostat přípravek Abecma, údaje o OS jsou proto zkresleny 74 (56,1 %) pacienty z ramene se standardními režimy, kterým byl podán přípravek Abecma jako následná léčba. Medián OS pro přípravek Abecma byl 41,4 měsíce (95% CI: 30,9; NR) oproti standardním režimům 37,9 měsíce (95% CI: 23,4; NR); HR = 1,01 (95 % CI: 0,73; 1,40). Obrázek 2 znázorňuje Kaplanovu-Meierovu křivku pro OS v populaci se záměrem léčby (bez cross-over korekce).

Ve srovnání s ramenem se standardními režimy (9/132; 6,8 %) došlo v rameni s přípravkem Abecma k úmrtí většího počtu pacientů do 6 měsíců po randomizaci (30/254; 11,8 %). Ze 30 pacientů s příhodou předčasného úmrtí v rameni Abecma nebyl přípravek Abecma nikdy podán 17 pacientům a 13 z těchto 17 pacientů zemřelo na progresi onemocnění (viz bod 4.4 o rychle progredujícím onemocnění). Vysoce rizikové faktory, jako jsou vysoce rizikové cytogenetické abnormality, stadium R-ISS III, přítomnost extramedulárního plazmocytomu nebo vysoká nádorová zátěž (viz bod 4.4 o rychle progredujícím onemocnění), jsou spojeny s vyšším rizikem předčasného úmrtí.

Obrázek 2. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití na základě hodnocení IRC ve studii KarMMa-3 (populace se záměrem léčby)



Počet pacientů v riziku

— Abecma

254 240 223 208 190 175 169 161 143 103 75 48 44 30 13 4 0

--- Standardní režimy

132 128 120 114 103 91 81 75 59 45 32 24 18 11 4 3 0

Studie KarMMa

Studie KarMMa byla otevřená, jednoramenná, multicentrická studie, která hodnotila účinnost a bezpečnost přípravku Abecma u dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň 3 předchozí léčby myelomu, zahrnující imunomodulátor, inhibitor proteazomu a protilátku anti-CD38, a kteří byli refrakterní vůči poslednímu režimu léčby. Pacienti s postižením CNS myelomem, jinou léčbou zaměřenou na BCMA či alogenní SCT v anamnéze nebo předchozí genovou terapií nebo jinou léčbou geneticky modifikovanými buňkami nebyli do studie zařazení. Pacienti s poruchami CNS v anamnéze (jako jsou epileptické záchvaty), nedostatečnou funkcí jater, ledvin, kostní dřeně, srdce či plic nebo pacienti podstupující léčbu imunosupresiv nebyli do studie zařazení.

Studie zahrnovala období před léčbou (screening, leukaferéza a překlenovací terapii [v případě potřeby]); léčbu (lymfodepleční chemoterapie a infuze přípravku Abecma); a období po léčbě (probíhající) po dobu nejméně 24 měsíců po infuzi přípravku Abecma nebo do zdokumentované progresse onemocnění, podle toho, co nastalo později. Období lymfodepleční chemoterapie mělo podobu jednoho 3denního cyklu podávání cyklofosfamidu (i.v. infuze 300 mg/m² denně po dobu 3 dnů) a fludarabinu (i.v. infuze 30 mg/m² denně po dobu 3 dnů), který začínal 5 dnů před cílovým termínem podání infuze přípravku Abecma. Pacienti byli hospitalizováni po dobu 14 dnů po infuzi přípravku Abecma za účelem sledování a léčby potenciálního CRS a neurotoxicity.

Ze 140 pacientů, kteří byli zařazeni (tj. absolvovali leukaferézu), dostalo 128 pacientů infuzi přípravku Abecma. Ze 140 pacientů pouze jeden nedostal přípravek kvůli výrobní chybě. Jedenáct dalších pacientů nebylo přípravkem Abecma léčeno kvůli rozhodnutí lékaře (n = 3), odstoupení pacienta (n = 4), nežádoucím příhodám (n = 1), progresi onemocnění (n = 1) nebo úmrtí (n = 2) před podáním přípravku Abecma.

Protinádorová léčba za účelem kontroly onemocnění (překlenovací) byla povolena mezi aferézou a lymfodepleční chemoterapií, přičemž poslední dávka byla podána nejméně 14 dní před zahájením lymfodepleční chemoterapie. Ze 128 pacientů léčených přípravkem Abecma většina pacientů (87,5 %) podstoupila protinádorovou léčbu za účelem kontroly onemocnění na základě rozhodnutí zkoušejícího lékaře.

Dávky, na které se klinická studie zaměřovala, byly 150, 300 nebo 450 x 10⁶ CAR-positivních T-lymfocytů na infuzi. Povolené rozmezí dávky bylo 150 až 540 x 10⁶ CAR-positivních T-lymfocytů. Tabulka 6 níže znázorňuje cílové hladiny dávky použité v klinické studii na základě celkových CAR-positivních T-lymfocytů a odpovídající rozsah skutečně podané dávky definovaný jako životaschopné CAR-positivní T-lymfocyty.

Tabulka 6. Celková dávka CAR-positivních T-lymfocytů s odpovídajícím rozmezím dávek životaschopných CAR-positivních T-lymfocytů (x10⁶) – studie KarMMa

Cílová dávka založená na celkovém počtu CAR-positivních T-lymfocytů, včetně životaschopných i neživotaschopných buněk (x 10 ⁶)	Životaschopné CAR-positivní T-lymfocyty (x 10 ⁶) (min, max)
150	133 až 181
300	254 až 299
450	307 až 485

Tabulka 7 shrnuje výchozí charakteristiky pacientů a onemocnění pro zařazenou a léčenou populaci ve studii.

Tabulka 7. Výchozí demografické údaje / charakteristiky onemocnění pro studijní populaci – studie KarMMa

Charakteristika	Celkem zařazeno (n = 140)	Celkem léčeno (n = 128)
Věk (roky)		
Medián (min., max.)	60,5 (33, 78)	60,5 (33, 78)
≥ 65 let, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 let, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Pohlaví, muž, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Rasa, n (%)		
Asijská	3 (2,1)	3 (2,3)
Černošská	8 (5,7)	6 (4,7)
Bělošská	113 (80,7)	103 (80,5)
Skóre fyzické aktivity podle ECOG, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)

Charakteristika	Celkem zařazeno (n = 140)	Celkem léčeno (n = 128)
Pacienti s extramedulárním plazmocytomem, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Doba od počáteční diagnózy (roky), medián (min., max.)	6 (1,0, 17,9)	6 (1,0, 17,9)
Předchozí transplantace kmenových buněk, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Výchozí cytogenetické vysoké riziko^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Revidované výchozí stadium dle ISS (odvozené)^d, n (%)		
Stadium I	14 (10,0)	14 (10,9)
Stadium II	97 (69,3)	90 (70,3)
Stadium III	26 (18,6)	21 (16,4)
Není známo	3 (2,1)	3 (2,3)
Počet předchozích terapií myelomu^e, medián (min., max.)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Trojité refrakterní^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Clearance kreatininu (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 až < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 až < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 až < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

max. = maximum; min. = minimum

^a Tito pacienti měli skóre ECOG < 2 při screeningu pro zjištění způsobilosti, ale následně se jejich skóre ECOG zhoršilo na hodnotu ≥ 2 ve výchozím stavu před zahájením lymfodepleční chemoterapie.

^b Výchozí cytogenetická abnormalita byla založena na výchozí cytogenetice z centrální laboratoře, byla-li dostupná. Pokud centrální laboratoř nebyl dostupná nebo nebyla známa, použila se cytogenetika před screeningem.

^c Vysoké riziko je definováno jako delece v chromozomu 17p (del[17p]), translokace zahrnující chromozomy 4 a 14 (t[4;14]) nebo translokace zahrnující chromozomy 14 a 16 (t[14;16]).

^d Revidovaný mezinárodní stagingový systém (ISS) byl odvozen od výchozího stadia ISS, cytogenetické abnormality a laktátdehydrogenázy v séru.

^e Indukce s nebo bez transplantace hematopoetických kmenových buněk a s nebo bez udržovací léčby byla považována za jednu léčbu.

^f Trojitě refrakterní je definováno jako refrakterní vůči imunomodulátoru, inhibitoru proteazomu a protilátce anti-CD38.

Medián doby od leukaferézy do dostupnosti přípravku byl 32 dní (rozmezí: 24 až 55 dní) a medián doby od leukaferézy do infuze byl 40 dní (rozmezí: 33 až 79 dní). Medián skutečné dávky obdržené napříč všemi dávkami, na které cílila klinická studie, byl $315,3 \times 10^6$ CAR-pozitivních T-lymfocytů (rozmezí: 150,5 až 518,4).

Účinnost byla hodnocena na základě celkové léčebné odpovědi (ORR), kompletní léčebné odpovědi (CR) a délky trvání odpovědi (*duration of response*, DOR) nezávislou hodnotící komisí. Dalším zahrnutým cílovým parametrem účinnosti bylo minimální reziduální onemocnění (MRD) s využitím sekvenování nové generace (*next-generation sequencing*, NGS).

Výsledky účinnosti napříč dávkami, na které cílila klinická studie (150 až 450×10^6 CAR-pozitivních T-lymfocytů), jsou uvedeny v tabulce 8. Medián doby následného sledování u všech pacientů léčených přípravkem Abecma byl 19,94 měsíce.

Tabulka 8. Souhrn účinnosti na základě studie KarMMA

	Zařazeno ^a (n = 140)	Léčená populace Cílová dávka přípravku Abecma (CAR-positivní T-lymfocyty)			
		150 x 10 ^{6b} (n = 4)	300 x 10 ⁶ (n = 70)	450 x 10 ⁶ (n = 54)	Celkem 150 až 450 x 10 ⁶ (n = 128)
Celková léčebná odpověď^d (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
95% CI ^c	59,4; 74,9	6,8; 93,2	56,4; 79,1	68,6; 90,7	65,8; 81,1
CR nebo lepší, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
95% CI ^c	22,4; 37,6	0,6; 80,6	18,4; 40,6	25,9; 53,1	24,7; 40,9
VGPR nebo lepší, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
95% CI ^c	40,3; 56,9	6,8; 93,2	32,4; 56,7	50,6; 77,3	44,5; 61,8
MRD-negativní status^d a ≥ CR					
Na základě léčených pacientů	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
95% CI	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
Doba do odpovědi, n	94	2	48	44	94
Medián (měsíce)	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
Doba trvání odpovědi (PR nebo lepší)^e, n	94	2	48	44	94
Medián (měsíce)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
95% CI	8,0; 11,4	2,8; 28,8	5,4; 11,0	10,3; 17,0	8,0; 11,4

CAR = chimérický antigenní receptor; CI = interval spolehlivosti (confidence interval); CR = kompletní odpověď (complete response); MRD = minimální reziduální onemocnění (minimal residual disease); NE = nelze odhadnout (not estimable); PR = částečná odpověď (partial response); sCR = striktní kompletní odpověď (stringent complete response); VGPR = velmi dobrá částečná odpověď (very good partial response).

^a Všichni pacienti, kteří podstoupili leukaferézu.

^b Dávka 150 x 10⁶ CAR-positivních T-lymfocytů není součástí schváleného rozmezí dávek.

^c Pro „celkovou (léčenou populaci“ a „zařazenou populaci“): Waldův CI; pro jednotlivé úrovně cílové dávky: Clopperův-Pearsonův přesný CI.

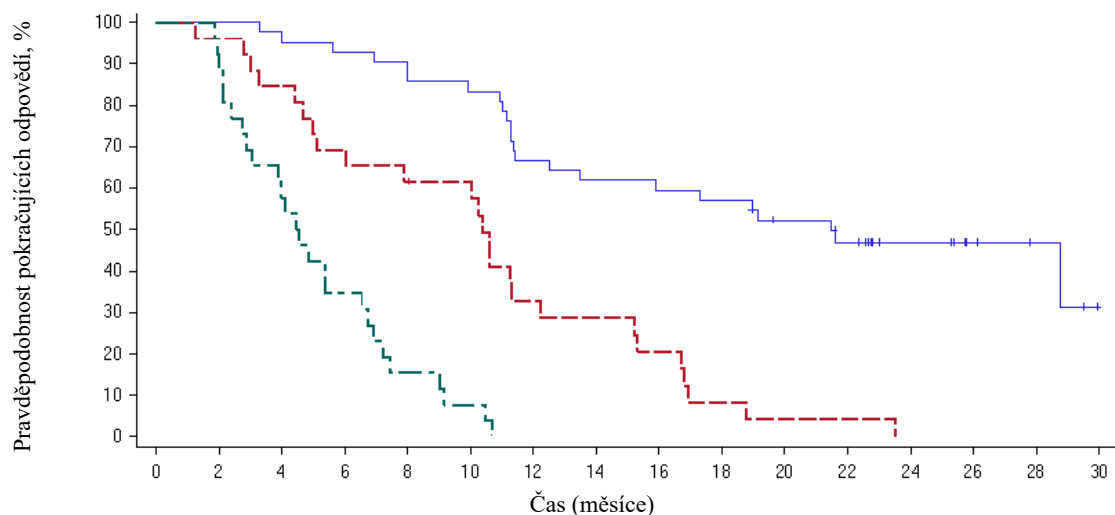
^d Na základě prahu 10⁻⁵ s použitím sekvenování nové generace. 95% CI pro procento negativity MRD používá pro jednotlivé úrovně cílové dávky i pro léčenou populaci Clopperův-Pearsonův přesný CI.

^e Medián a 95% CI jsou založeny na Kaplanově-Meierově přístupu.

Poznámka: Cílová dávka je 450 x 10⁶ CAR-positivních T-lymfocytů v rozmezí od 150 do 540 x 10⁶ CAR-positivních T-lymfocytů. Dávka 150 x 10⁶ CAR-positivních T-lymfocytů není součástí schváleného rozmezí dávek.

Kaplanovu-Meierovu křivku délky trvání odpovědi dle nejlepší celkové odpovědi znázorňuje obrázek 3.

Obrázek 3. Kaplanova-Meierova křivka délky trvání odpovědi na základě hodnocení odpovědi nezávislou komisí dle kritérií IMWG – nejlepší celkové odpovědi (populace léčená přípravkem Abecma – studie KarMMA)



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

— CR nebo lepší: pacienti: 42; případy: 23; medián: 21,45 (95% CI: 12,52; NE)

- - - VGPR: pacienti: 26; případy: 25; medián: 10,38 (95% CI: 5,09; 12,22)

- - - PR: pacienti: 26; případy: 26; medián: 4,50 (95% CI: 2,86; 6,54)

CI = interval spolehlivosti (*confidence interval*); IMWG = Mezinárodní pracovní skupina zabývající se problematikou mnohočetného myelomu (*International Myeloma Working Group*); NE = nelze odhadnout (*not estimable*). Dva pacienti s dávkou 150×10^6 CAR-pozitivních T-lymfocytů, která neodpovídá rozmezí schváleného dávkování, jsou do obrázku 3 zahrnuti.

Zvláštní populace

Starší pacienti

V klinických hodnoceních s přípravkem Abecma bylo 163 (39,9 %) pacientů ve věku 65 a více let a 17 (4,2 %) pacientů bylo ve věku 75 a více let. Nebyly pozorovány žádné klinicky důležité rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti přípravku Abecma mezi těmito pacienty a pacienty mladšími 65 let.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Abecma u všech podskupin pediatrické populace k léčbě novotvarů ze zralých B-buněk (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po infuzi přípravku Abecma CAR-pozitivní T-lymfocyty prolifерují a vykazují rychlou multilogaritmičnou expanzi následovanou biexponenciálním poklesem. Medián doby maximální expanze v periferní krvi (T_{max}) nastal 11 dní po infuzi.

Přípravek Abecma může přetrvávat v periferní krvi po dobu až 1 roku po infuzi.

Hladiny transgenů u přípravku Abecma vykazovaly pozitivní souvislost s objektivní odpovědí nádoru (částečná odpověď nebo lepší). Ve studii KarMMA-3, u pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Abecma, byl medián hodnot C_{max} u respondérů ($n = 180$) přibližně 5,4násobně vyšší ve srovnání

s odpovídajícími hodnotami u non-respondérů (n = 40). Medián hodnot $AUC_{0-28dnů}$ u respondérů (n = 180) byl přibližně 5,5násobně vyšší než u non-respondérů (n = 38). Ve studii KarMMA, u pacientů, kterým byl podán přípravek Abecma, byl medián hodnot C_{max} u respondérů (n = 93) přibližně 4,5násobně vyšší ve srovnání s odpovídajícími hodnotami u non-respondérů (n = 34). Medián hodnot $AUC_{0-28dnů}$ u pacientů s odpovědí (n = 93) byl přibližně 5,5násobně vyšší než u non-respondérů (n = 32).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin a jater

Studie poruchy funkce jater a ledvin v souvislosti s přípravkem Abecma nebyly provedeny.

Vliv věku, tělesné hmotnosti, pohlaví nebo rasy

Věk (rozmezí: 30 až 81 let) neměl žádný vliv na parametry expanze přípravku Abecma.

Farmakokinetika přípravku Abecma u pacientů mladších 18 let nebyla hodnocena.

U pacientů s nižší tělesnou hmotností byla zaznamenána větší buněčná expanze. Vzhledem k vysoké variabilitě ve farmakokinetické buněčné expanzi se celkový vliv tělesné hmotnosti na parametry expanze přípravku Abecma nepovažuje za klinicky relevantní.

Pohlaví nemělo žádný vliv na parametry expanze přípravku Abecma.

Rasa ani etnikum neměly žádný významný vliv na parametry expanze přípravku Abecma.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek Abecma obsahuje upravené lidské T-lymfocyty, a proto nejsou k dispozici žádné reprezentativní *in vitro* testy, *ex vivo* modely, ani *in vivo* modely, které by mohly přesně vyjadřovat toxikologické charakteristiky lidského přípravku. Proto nebyly provedeny tradiční toxikologické studie používané při vývoji léků.

Testy genotoxicity a studie kancerogenity nebyly provedeny.

Studie *in vitro* expanze nepřinesly u T-lymfocytů přípravku Abecma od zdravých dárců a pacientů žádný důkaz transformace a/nebo imortalizace a žádnou preferenční integraci v blízkosti genů, které jsou předmětem zájmu.

Vzhledem k charakteru přípravku nebyly provedeny neklinické studie fertility, reprodukce ani vývoje.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

CryoStor CS10 (obsahuje dimethylsulfoxid)

Chlorid sodný

Natrium-glukonát

Trihydrát natrium-acetátu

Chlorid draselný

Chlorid hořečnatý

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

1 rok.

Vak musí být podán během 1 hodiny od začátku rozmrazování. Po rozmrazení je nutné objem přípravku určeného k infuzi uchovávat při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek Abecma musí být uchováván v plynné fázi kapalného dusíku (≤ -130 °C) a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě, aby bylo zajištěno, že jsou k dispozici životaschopné buňky pro podání pacientovi. Přípravek po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ethylen-vinyl-acetátový kryoprezervační vak s utěsněnou plnicí hadičkou obsahující 10-30 ml (50ml vak), 30-70 ml (250ml vak) nebo 55-100 ml (500ml vak) buněčné disperze.

Kryoprezervační vak je samostatně zabalen v kovové kazetě.

Jednu individuální léčebnou dávku tvoří jeden nebo více infuzních vaků stejné velikosti a plnicího objemu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Abecma musí být v rámci zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných, nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Abecma, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice a brýle), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

Příprava před podáním

Před podáním infuze přípravku Abecma je nutné potvrdit, že totožnost pacienta odpovídá identifikačním údajům pacienta uvedeným na kazetě (kazetách), infuzním vaku (infuzních vacích) a propouštěcím certifikátu infuze (RfIC) přípravku Abecma. Infuzní vak s přípravkem Abecma nesmí být vyjmut z kazety, pokud informace na štítku pacienta neodpovídají údajům léčeného pacienta. V případě jakéhokoli rozporu mezi informacemi na štítku a identifikačními údaji pacienta je nutné ihned kontaktovat společnost.

Pokud jste k léčbě obdrželi více než jeden infuzní vak, rozmrazujte vždy jen jeden infuzní vak. Rozmrazení přípravku Abecma a podání infuze je nutné správně načasovat. Začátek podávání infuze je nutné předem potvrdit a upravit dle rozmrazení, aby byl přípravek Abecma k dispozici pro podání infuze, jakmile bude pacient připraven.

Rozmrazení

- Vyjměte infuzní vak s přípravkem Abecma z kazety a před rozmrazením prohlédněte infuzní vak, zda nebyla narušena jeho celistvost, například zda neobsahuje nějaké praskliny nebo trhliny. Pokud infuzní vak jeví známky poškození nebo netěsnosti, nesmí být infuze aplikována a vak je nutné zlikvidovat v souladu s místními předpisy pro nakládání s biologickým odpadem lidského původu.
- Vložte infuzní vak do druhého sterilního vaku.
- Přípravek Abecma rozmrazujte při teplotě přibližně 37 °C pomocí schváleného rozmrazovacího zařízení nebo ve vodní lázni, dokud nebude v infuzním vaku žádný viditelný led. Jemně promíchejte obsah vaku, aby se rozptýlily shluky buněčného materiálu. Pokud jsou stále vidět shluky buněk, pokračujte v jemném promíchávání obsahu vaku. Malé shluky buněčného materiálu se mají rozptýlit jemným manuálním mícháním. Před infuzí přípravek Abecma nepromývejte, neodstřeďujte ani neresuspendujte v novém médiu.

Podání

- Hadičky infuzního setu je nutné před infuzí naplnit injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
- Infuzi přípravku Abecma podejte do 1 hodiny od zahájení rozmrazování, jak to umožní gravitační tok.
- Po podání celého objemu infuzního vaku propláchněte hadičky injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) stejnou rychlostí infuze, aby se zajistilo, že byl podán veškerý přípravek.
- Stejně postupujte i u dalších infuzních vaků pro identifikovaného pacienta.

Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice

V případě náhodné expozice se musí dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Abecma, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

Opatření, která je třeba přijmout pro účely likvidace léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Abecma (pevný a kapalný odpad), se musí zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu..

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1539/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. srpna 2021

Datum posledního prodloužení registrace: 8. června 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Březen 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.