

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Abecma 260 - 500×10^6 células dispersión para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Abecma (idecabtagén vicleucel) es una inmunoterapia autóloga modificada genéticamente compuesta por linfocitos T humanos transducidos con un vector lentiviral (VLV) que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) que reconoce el antígeno de maduración de linfocitos B.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada bolsa de perfusión de Abecma específica del paciente contiene una dispersión celular de idecabtagén vicleucel a una concentración de linfocitos T autólogos genéticamente modificados que expresan un receptor de antígeno quimérico anti-BCMA (linfocitos T CAR positivos viables) dependiente del lote. El producto terminado está envasado en una o más bolsas de perfusión que contienen una dispersión celular de 260 a 500×10^6 linfocitos T CAR positivos viables.

Cada bolsa de perfusión contiene 10-30 ml, 30-70 ml o 55-100 ml de dispersión para perfusión.

La composición celular y el número final de células varían entre los lotes individuales de cada paciente. Además de los linfocitos T, pueden estar presentes células NK (*natural killer* por sus siglas en inglés). La información cuantitativa relativa al número de linfocitos T CAR positivos viables/bolsa se indica en el Certificado de liberación para perfusión (CLPP) que se encuentra en el interior de la tapa de la caja de envío de vapor seco utilizada para el transporte.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 5 % de dimetilsulfóxido (DMSO), hasta 752 mg de sodio y hasta 274 mg de potasio por dosis.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión para perfusión.

Dispersión incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Abecma está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador,

un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

4.2 Posología y forma de administración

Abecma se debe administrar en un centro de tratamiento cualificado.

El tratamiento con Abecma se debe iniciar bajo la dirección y monitorización de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas y formado para la administración y atención de pacientes tratados con Abecma.

Antes de la perfusión de Abecma, se debe disponer, como mínimo, de una dosis de tocilizumab para su uso en caso de síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y de un equipo de emergencia. El centro de tratamiento debe disponer de un acceso a una dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas posteriores a cada dosis anterior. En el caso excepcional de que no haya tocilizumab debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, se debe disponer de medidas alternativas adecuadas, en vez de tocilizumab, para tratar el SLC antes de la perfusión.

Posología

Abecma es solo para uso autólogo (ver sección 4.4). La fabricación y liberación de Abecma suele tardar unas 4-5 semanas.

El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contiene una dispersión de linfocitos T CAR positivos viables en una o más bolsas de perfusión. La dosis objetivo es de 420×10^6 linfocitos T CAR positivos viables dentro de un intervalo de 260 a 500×10^6 linfocitos T CAR positivos viables. Ver el certificado de liberación para perfusión (CLPP) adjunto para obtener información adicional relativa a la dosis.

Pretratamiento (quimioterapia de linfodepleción)

La quimioterapia de linfodepleción con ciclofosfamida 300 mg/m^2 por vía intravenosa (IV) y fludarabina 30 mg/m^2 IV se debe administrar durante 3 días. Ver la ficha técnica de ciclofosfamida y fludarabina para obtener información sobre el ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal.

Abecma se debe administrar 2 días después del fin de la quimioterapia de linfodepleción, hasta un máximo de 9 días. La disponibilidad de Abecma se debe confirmar antes de iniciar la quimioterapia de linfodepleción. Si hay un retraso de más de 4 semanas entre el fin de la quimioterapia de linfodepleción y la perfusión, el paciente debe recibir nuevamente la quimioterapia de linfodepleción antes de recibir Abecma.

Premedicación

Para minimizar el riesgo de reacciones a la perfusión, el paciente debe recibir premedicación consistente en paracetamol (500 a 1000 mg por vía oral) y difenhidramina (12,5 mg IV o 25 a 50 mg por vía oral) u otro antihistamínico H₁, aproximadamente de 30 a 60 minutos antes de la perfusión de Abecma.

Se debe evitar el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos, ya que pueden interferir en la actividad de Abecma. Se deben evitar las dosis terapéuticas de corticoesteroides 72 horas antes del inicio de la quimioterapia de linfodepleción y tras la perfusión de Abecma excepto para el tratamiento del SLC, de reacciones adversas neurológicas y de otras urgencias potencialmente mortales (ver sección 4.4).

Valoración clínica previa a la perfusión

El tratamiento con Abecma se debe retrasar en algunos grupos de pacientes de riesgo (ver sección 4.4).

Monitorización tras la perfusión

- Se debe monitorizar a los pacientes durante los primeros 10 días tras la perfusión en el centro de tratamiento cualificado para detectar signos y síntomas de SLC, reacciones neurológicas y otras toxicidades.
- Después de los primeros 10 días tras la perfusión, el paciente debe ser monitorizado a criterio médico.
- Se ha de informar a los pacientes que deben permanecer en las proximidades (a no más de 2 horas de viaje) del centro médico cualificado al menos durante las siguientes 4 semanas desde la perfusión.

Poblaciones especiales

Pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC)

No hay experiencia clínica en pacientes con infección activa por el VIH, el VHB o el VHC. Antes de recoger los linfocitos para la fabricación, se deben realizar análisis para la detección del VHB, VIH activo y VHC activo. Para la fabricación de Abecma no se aceptará material de leucaféresis de pacientes con infección activa por el VIH o el VHC (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de dosis en pacientes mayores de 65 años de edad (ver sección 5.1).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Abecma en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Abecma es solo para uso intravenoso.

Administración

- NO utilice un filtro de leucodepleción.
- Asegúrese de que tocilizumab o alternativas adecuadas, en el caso excepcional de que no haya tocilizumab debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, y el equipo de emergencia estén disponibles antes de la perfusión y durante el periodo de recuperación.
- Se puede utilizar una vía venosa central para la perfusión de Abecma y se recomienda en pacientes con mal acceso periférico.
- Antes de la perfusión, confirme que la identidad del paciente coincide con los identificadores del paciente que aparecen en la bolsa de perfusión de Abecma.

Para consultar las instrucciones de preparación, administración, exposición accidental y eliminación del medicamento, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones de la quimioterapia de linfodepleción.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Se deben aplicar los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia avanzada basados en células. Con objeto de garantizar mejorar la trazabilidad, el nombre del medicamento, el número de

lote y el nombre del paciente tratado se deben conservar durante un periodo de 30 años tras la fecha de caducidad del medicamento.

Motivos para posponer el tratamiento

Debido a los riesgos asociados al tratamiento con Abecma, la perfusión se debe posponer hasta 7 días si el paciente se encuentra en alguna de las siguientes situaciones:

- Reacciones adversas graves sin resolver (especialmente pulmonares, cardíacas o hipotensión), incluidas las de quimioterapias anteriores.
- Infecciones activas o trastornos inflamatorios (incluyendo neumonitis, miocarditis o hepatitis).
- Enfermedad de injerto contra huésped (EICH) activa.

Uso autólogo

Abecma está indicado únicamente para uso autólogo y no se debe administrar en ningún caso a otros pacientes. Antes de la perfusión, la identidad del paciente deber coincidir con los identificadores del paciente que figuran en el cartucho, la bolsa de perfusión y el certificado de liberación para perfusión (CLPP) de Abecma. No se debe administrar Abecma si la información que aparece en la etiqueta específica del paciente no coincide con la identidad del paciente a tratar.

Enfermedad concomitante

Los pacientes con un trastorno activo del sistema nervioso central (SNC) o con insuficiencia renal, hepática, pulmonar o cardíaca pueden ser más vulnerables frente a las consecuencias de las reacciones adversas descritas a continuación y requieren una especial atención.

Afectación del sistema nervioso central

No hay experiencia del uso de Abecma en pacientes con mieloma con afectación del SNC u otras enfermedades preexistentes del SNC clínicamente relevantes.

Alotrasplante previo de células madre

No se recomienda que los pacientes reciban Abecma en los 4 meses posteriores a un alotrasplante de células madre debido al posible riesgo de que Abecma empeore la EICH. La leucaféresis para la fabricación de Abecma se debe realizar al menos 12 semanas después del alotrasplante de células madre.

Tratamiento previo con una terapia anti-BCMA

La experiencia relativa al tratamiento con Abecma en pacientes expuestos a una terapia previa dirigida a BCMA es limitada.

La experiencia relativa al tratamiento de pacientes con una segunda dosis de Abecma es limitada. Las respuestas después del retratamiento con Abecma fueron poco frecuentes y menos duraderas en comparación con las del tratamiento inicial. Además, se observaron eventos mortales en los pacientes sometidos a retratamiento.

Síndrome de liberación de citoquinas

Se han producido reacciones de SLC, algunas mortales o potencialmente mortales, tras la perfusión de Abecma. La mayoría de los pacientes experimentaron algún grado de SLC. La mediana del tiempo hasta la aparición del SLC fue de 1 día (intervalo: 1 a 12) (ver sección 4.8).

Monitorización y tratamiento del SLC

El SLC se debe identificar en función del cuadro clínico inicial. Se deben evaluar y tratar otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión en los pacientes. El SLC se ha notificado en asociación con hallazgos

de linfohistiocitosis hemofagocítica/síndrome de activación de macrófagos (LHH/SAM) y la fisiología de los síndromes podría solaparse. El SAM es una afección potencialmente mortal y se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con el fin de detectar signos de SAM. El tratamiento del SAM se debe administrar conforme a las guías clínicas.

En el centro de tratamiento se debe disponer de una dosis de tocilizumab por paciente para la administración antes de la perfusión de Abecma. El centro de tratamiento debe disponer de una dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas posteriores a cada dosis anterior. En el caso excepcional de que no haya tocilizumab debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, el centro donde se administra el tratamiento debe disponer de medidas alternativas adecuadas, en vez de tocilizumab, para tratar el SLC. Se debe monitorizar a los pacientes durante los primeros 10 días tras la perfusión de Abecma en el centro de tratamiento cualificado para detectar signos y síntomas de SLC. Tras los primeros 10 días después de la perfusión, se debe monitorizar al paciente a criterio del médico. Se debe recomendar a los pacientes que permanezcan en un lugar próximo al centro de tratamiento cualificado (2 horas de viaje como máximo) al menos durante las 4 semanas posteriores a la perfusión y que soliciten atención médica inmediata si en algún momento presentan signos o síntomas de SLC.

Al primer signo de SLC, se debe iniciar la administración de tratamiento sintomático, de tocilizumab o de tocilizumab y corticoesteroides, tal y como se indica en la Tabla 1. Abecma puede continuar expandiéndose y persistir tras la administración de tocilizumab y corticoesteroides (ver sección 4.5).

Se debe monitorizar estrechamente el funcionamiento cardíaco y orgánico de los pacientes que experimenten SLC hasta la resolución de los síntomas. En los pacientes con SLC grave o potencialmente mortal, se debe considerar la posibilidad de realizar la monitorización y el tratamiento de apoyo en una unidad de cuidados intensivos.

Si durante el SLC se sospecha de una reacción adversa neurológica concurrente, esta se tratará de acuerdo con las recomendaciones de la tabla 2 y se aplicará la intervención más potente de las dos reacciones especificadas en las tablas 1 y 2.

Se recomienda una intensificación temprana (p. ej., mayor dosis de corticoesteroides, inhibidores de citoquinas alternativos, terapias anti-linfocitos T) en pacientes que presenten SLC resistente al tratamiento en las 72 horas posteriores a la perfusión de Abecma, caracterizado por fiebre persistente, toxicidad orgánica (p. ej., hipoxia, hipotensión) y/o LHH/SAM cuyo grado no haya mejorado en las 12 horas siguientes a las intervenciones de primera línea.

Tabla 1. Guía para la clasificación y el manejo del SLC

Grado del SLC ^a	Tocilizumab	Corticoesteroides
<p>Grado 1 Los síntomas solo requieren tratamiento sintomático (p. ej., fiebre, náuseas, fatiga, cefalea, mialgia, malestar general).</p>	<p>Si la aparición es 72 horas o más tras la perfusión, el tratamiento será sintomático. Si la aparición es anterior a las 72 horas tras la perfusión y no hay un control de los síntomas solo con el tratamiento sintomático, considerar la posibilidad de administrar tocilizumab 8 mg/kg IV durante 1 hora (sin superar los 800 mg).</p>	<p>—</p>
<p>Grado 2 Los síntomas requieren intervención moderada y responden a ella. Necesidad de oxígeno correspondiente a una FiO₂ inferior al 40 %, hipotensión que responde a líquidos o a una dosis baja de un vasopresor, o toxicidad orgánica de grado 2.</p>	<p>Administrar tocilizumab 8 mg/kg IV durante 1 hora (sin superar los 800 mg).</p>	<p>Considerar la administración de 10 mg de dexametasona IV cada 12 a 24 horas.</p>
<p>Grado 3 Los síntomas requieren intervención radical y responden a ella. Fiebre, necesidad de oxígeno correspondiente a una FiO₂ igual o superior al 40 %, hipotensión que requiere dosis altas de vasopresores o varios vasopresores, toxicidad orgánica de grado 3 o elevación de las transaminasas de grado 4.</p>	<p>Administrar tocilizumab 8 mg/kg IV durante 1 hora (sin superar los 800 mg).</p>	<p>Administrar dexametasona (p. ej., 10 mg IV cada 12 horas).</p>
<p>Para grados 2 y 3: Si no se observa mejoría en un plazo de 24 horas o la progresión es rápida, repetir la administración de tocilizumab y aumentar la dosis y frecuencia de administración de dexametasona (20 mg IV cada 6 a 12 horas). Si no se observa mejoría en un plazo de 24 horas o la progresión rápida continúa, cambiar a metilprednisolona 2 mg/kg seguida de 2 mg/kg divididos en 4 veces por día. Si se inicia tratamiento con corticoesteroides, continuar durante al menos 3 dosis e ir reduciendo gradualmente a lo largo de un máximo de 7 días. Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar la administración de un inhibidor de citoquinas alternativo. No se deben administrar más de 3 dosis de tocilizumab en 24 horas ni más de 4 dosis en total.</p>		

Grado del SLC ^a	Tocilizumab	Corticoesteroides
Grado 4 Síntomas potencialmente mortales. Necesidad de soporte respiratorio, hemodiálisis veno-venosa continua (HDVVC) o toxicidad orgánica de grado 4 (excepto elevación de las transaminasas).	Administrar tocilizumab 8 mg/kg IV durante 1 hora (sin superar los 800 mg).	Administrar dexametasona (p. ej., 20 mg IV cada 6 horas).
Para grado 4: Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar la administración de un inhibidor de citoquinas alternativo. No se deben administrar más de 3 dosis de tocilizumab en 24 horas ni más de 4 dosis en total. Si no se observa mejoría en un plazo de 24 horas, considerar la posibilidad de administrar metilprednisolona (1 a 2 g, con repetición de la administración cada 24 horas, si es necesario; reducción gradual según esté clínicamente indicado) o tratamientos anti-linfocitos T como ciclofosfamida 1,5 g/m ² u otros.		

^a Lee et al, 2014.

Reacciones adversas neurológicas

Tras el tratamiento con Abecma, se han producido reacciones adversas neurológicas, como afasia y encefalopatía, que pueden ser graves o potencialmente mortales. La mediana de tiempo hasta la aparición de la primera reacción de neurotoxicidad fue de 2 días (intervalo: 1 a 10 días). La toxicidad neurológica puede ser concurrente con el SLC, posterior a la resolución del SLC o producirse en ausencia de SLC (ver sección 4.8).

Monitorización y tratamiento de reacciones adversas neurológicas

Se debe monitorizar a los pacientes durante los primeros 10 días tras la perfusión de Abecma en el centro de tratamiento cualificado para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica. Tras los primeros 10 días después de la perfusión, se debe monitorizar al paciente a criterio del médico. Se debe recomendar a los pacientes que permanezcan en un lugar próximo al centro de tratamiento cualificado (2 horas de viaje como máximo) al menos durante las 4 semanas posteriores a la perfusión y que soliciten atención médica inmediata si en algún momento presentan signos y síntomas de toxicidad neurológica.

Si durante el SLC se sospecha de toxicidad neurológica, esta se debe tratar de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 2. Se deben descartar otras causas de los síntomas neurológicos. En caso de toxicidad neurológica grave o potencialmente mortal, se debe administrar tratamiento de apoyo en cuidados intensivos.

Si durante la reacción de neurotoxicidad se sospecha de un SLC concurrente, este se tratará de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 1 y se aplicará la intervención más radical de las dos reacciones especificada en las tablas 1 y 2.

Tabla 2. Guía para la clasificación y el manejo de la toxicidad neurológica

Grado de la toxicidad neurológica^a	Corticoesteroides y anticonvulsivos
<p>Grado 1 Leve o asintomática.</p>	<p>Iniciar tratamiento farmacológico con anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Si han transcurrido 72 horas o más desde la perfusión, observar al paciente. Si han transcurrido menos de 72 horas tras la perfusión y no hay un control de los síntomas solo con el tratamiento sintomático, considerar la posibilidad de administrar 10 mg de dexametasona IV cada 12 a 24 horas durante 2 a 3 días.</p>
<p>Grado 2 Moderada.</p>	<p>Iniciar tratamiento farmacológico con anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Iniciar tratamiento con 10 mg de dexametasona IV cada 12 horas durante 2 a 3 días, o más en caso de síntomas persistentes. Considerar la reducción gradual de la dosis si la exposición total al corticoesteroide es superior a 3 días. Los corticoesteroides no están recomendados para cefaleas aisladas de grado 2. Si no se observa mejoría tras 24 horas o la toxicidad neurológica empeora, aumentar la dosis y/o la frecuencia de administración de dexametasona hasta un máximo de 20 mg IV cada 6 horas.</p>
<p>Grado 3 Grave o médicamente significativa, pero no potencialmente mortal de forma inmediata; hospitalización o prolongación de esta; incapacitante.</p>	<p>Iniciar tratamiento farmacológico con anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Iniciar tratamiento con 10 a 20 mg de dexametasona IV cada 8 a 12 horas. Los corticoesteroides no están recomendados para cefaleas aisladas de grado 3. Si no se observa mejoría tras 24 horas o la toxicidad neurológica empeora, pasar a metilprednisolona (dosis de carga 2 mg/kg, seguida de 2 mg/kg divididos en 4 veces al día; reducción gradual a lo largo de 7 días). Si se sospecha edema cerebral, considerar hiperventilación terapéutica y tratamiento hiperosmolar. Administrar dosis altas de metilprednisolona (1 a 2 g, repetir cada 24 horas si es necesario; reducción gradual según esté clínicamente indicado) y ciclofosfamida 1,5 g/m².</p>
<p>Grado 4 Potencialmente mortal.</p>	<p>Iniciar tratamiento farmacológico con anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Iniciar tratamiento con 20 mg de dexametasona IV cada 6 horas. Si no se observa mejoría tras 24 horas o la toxicidad neurológica empeora, pasar a dosis altas de metilprednisolona (1 a 2 g, repetir cada 24 horas si es necesario; reducción gradual según esté clínicamente indicado). Considerar la posibilidad de administrar ciclofosfamida 1,5 g/m². Si se sospecha edema cerebral, considerar hiperventilación terapéutica y tratamiento hiperosmolar. Administrar dosis altas de metilprednisolona (1 a 2 g, repetir cada 24 horas si es necesario; reducción gradual según esté clínicamente indicado) y ciclofosfamida 1,5 g/m².</p>

^a CTCAE del NCI v.4 para la clasificación por grados de las reacciones adversas neurológicas.

Citopenias prolongadas

Es posible que los pacientes presenten citopenias que se prolonguen durante varias semanas tras la quimioterapia de linfodepleción y la perfusión de Abecma (ver sección 4.8). Se deben monitorizar los hemogramas antes y tras la perfusión de Abecma. Las citopenias se deben tratar con factores de crecimiento mieloide y transfusiones de sangre, de acuerdo con las guías clínicas.

Infecciones y neutropenia febril

Abecma no se debe administrar a pacientes con infecciones activas o trastornos inflamatorios. Tras el tratamiento con Abecma, se han producido infecciones graves, incluso potencialmente mortales o mortales (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección antes y tras la perfusión de Abecma y, en su caso, tratar debidamente. Los antibióticos profilácticos, presintomáticos y/o terapéuticos se deben administrar conforme a las guías clínicas.

Tras la perfusión de Abecma, se han observado pacientes con neutropenia febril (ver sección 4.8), la cual puede ser concurrente con un SLC. En caso de neutropenia febril, se debe evaluar la posibilidad de infección y tratar con antibióticos de amplio espectro, líquidos y otros tratamientos complementarios según esté médicamente indicado.

Reactivación viral

Se han producido casos de infección por citomegalovirus (CMV) que han derivado en neumonía y muerte tras la administración de Abecma (ver sección 4.8). La monitorización y el tratamiento de pacientes con infección por CMV se efectuarán conforme a las guías clínicas.

En los pacientes tratados con medicamentos dirigidos contra células plasmáticas, se puede producir una reactivación del VHB que, en algunos casos, da lugar a hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte (ver sección 4.8).

Antes de recoger los linfocitos para la fabricación, se deben realizar análisis de detección de CMV, VHB, VIH activo y VHC activo (ver sección 4.2).

Hipogammaglobulinemia

Pueden darse casos de aplasia de células plasmáticas e hipogammaglobulinemia en pacientes que reciben tratamiento con Abecma (ver sección 4.8). Los niveles de inmunoglobulinas se deben monitorizar tras el tratamiento con Abecma y tratar conforme a las guías clínicas, incluyendo precauciones frente a infecciones, profilaxis con antibióticos o antivirales y reemplazo de inmunoglobulinas.

Neoplasias secundarias

Los pacientes tratados con Abecma pueden llegar a desarrollar neoplasias malignas secundarias. Se debe hacer un seguimiento de por vida de los pacientes para detectar neoplasias malignas secundarias. En caso de aparición de una neoplasia maligna secundaria originada en los linfocitos T, se debe contactar con la compañía para obtener instrucciones sobre la recogida de muestras del paciente para análisis.

Reacciones de hipersensibilidad

La perfusión de Abecma puede provocar reacciones alérgicas. Las reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, pueden deberse al dimetilsulfóxido (DMSO), un excipiente presente en Abecma. Se debe observar estrechamente a los pacientes que no hayan sido expuestos previamente al DMSO. Se deben controlar las constantes vitales (presión sanguínea, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno) y la aparición de cualquier síntoma, antes de comenzar la perfusión, aproximadamente cada diez minutos durante la perfusión y cada hora, durante 3 horas, después de la misma.

Interferencias con las pruebas serológicas

El VIH y el lentivirus utilizados para la fabricación de Abecma tienen escasos fragmentos cortos de material genético (ARN) idéntico. Por tanto, algunas de las pruebas comerciales de ácidos nucleicos del VIH pueden dar resultados falsos positivos en pacientes que han recibido Abecma.

Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes tratados con Abecma no deben donar sangre, ni órganos, ni tejidos, ni células para trasplante.

Seguimiento a largo plazo

Se espera que los pacientes se inscriban en un registro y que reciban un seguimiento en el registro a fin de entender mejor la seguridad y la eficacia a largo plazo de Abecma.

Excipientes

Este medicamento contiene hasta 33 mmol (752 mg) de sodio por dosis, equivalente al 37,6 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene hasta 7 mmol (274 mg) de potasio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o con dietas pobres en potasio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

La administración concomitante de agentes que inhiben la función de los linfocitos T no se ha estudiado formalmente. La administración concomitante de agentes que estimulan la función de los linfocitos T no se ha investigado y se desconocen los efectos.

Uso de tocilizumab y corticoesteroides

Algunos pacientes necesitaron tocilizumab y/o corticoesteroides para el tratamiento del SLC (ver sección 4.8). El uso de tocilizumab y/o corticoesteroides para el tratamiento del SLC fue más frecuente en los pacientes con mayor expansión celular.

Los pacientes con SLC tratados con tocilizumab tuvieron mayores niveles de expansión celular de Abecma, determinados por una mediana de $C_{\text{máx}}$ (N = 66) y un $AUC_{0-28\text{días}}$ (N = 65) 1,4 y 1,6 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes que no recibieron tocilizumab (N = 61 para $C_{\text{máx}}$ y N = 60 para $AUC_{0-28\text{días}}$). De manera análoga, los pacientes con SLC tratados con corticoesteroides tuvieron mayores niveles de expansión celular de Abecma, determinados por una mediana de $C_{\text{máx}}$ (N = 18) y un $AUC_{0-28\text{días}}$ (N = 18), 1,7 y 2,2 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes que no recibieron corticoesteroides (N = 109 para $C_{\text{máx}}$ y N = 107 para $AUC_{0-28\text{días}}$).

Vacunas vivas

No se ha estudiado la seguridad de la administración de vacunas elaboradas con virus vivos durante el tratamiento con Abecma ni después de este. No se recomienda la administración de vacunas elaboradas con virus vivos en al menos 6 semanas previas al inicio de la quimioterapia de linfodepleción, durante el tratamiento con Abecma y hasta la recuperación inmunológica tras el tratamiento con Abecma.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con Abecma, se debe verificar la ausencia de embarazo en las mujeres en edad fértil mediante una prueba de embarazo.

Ver la ficha técnica de fludarabina y ciclofosfamida para obtener información sobre la necesidad de un método anticonceptivo eficaz en los pacientes que reciben quimioterapia de linfodepleción.

No hay datos suficientes de exposición para proporcionar una recomendación relativa a la duración de la anticoncepción después del tratamiento con Abecma.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de idecabtagén vicleucel en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en animales para evaluar si idecabtagén vicleucel puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver sección 5.3).

Se desconoce si idecabtagén vicleucel puede ser transferido al feto. Según su mecanismo de acción, si las células transducidas atraviesan la placenta podrían provocar toxicidad fetal, incluyendo aplasia de células plasmáticas o hipogammaglobulinemia. Por tanto, no se recomienda utilizar Abecma durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Hay que informar a las mujeres embarazadas de los posibles riesgos para el feto. El embarazo tras el tratamiento con Abecma se debe consultar con el médico responsable del tratamiento.

En los recién nacidos de madres tratadas con Abecma se debe considerar la evaluación de los niveles de inmunoglobulinas.

Lactancia

Se desconoce si las células de idecabtagén vicleucel se excretan en la leche materna o se transfieren a los recién nacidos lactantes. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Se debe informar a las mujeres en periodo de lactancia de los posibles riesgos para los recién nacidos lactantes.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de idecabtagén vicleucel en la fertilidad. No se han evaluado los efectos de idecabtagén vicleucel sobre la fertilidad masculina ni femenina en estudios con animales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Abecma sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Debido a las posibles reacciones adversas neurológicas de Abecma, incluyendo un estado mental alterado o convulsiones, los pacientes que reciban Abecma se deben abstener de conducir o utilizar máquinas pesadas o potencialmente peligrosas durante al menos 8 semanas tras la perfusión de Abecma o hasta la resolución de las reacciones adversas neurológicas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos del perfil de seguridad que se describen en esta sección reflejan la exposición a Abecma en los ensayos KarMMa y CRB-401, en los que 184 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario recibieron Abecma. La mediana de la duración del seguimiento fue de 15,5 meses. Las reacciones adversas más frecuentes fueron neutropenia (91,3 %), SLC (81,0 %), anemia (70,7 %), trombocitopenia (66,8 %), infecciones-patógeno no especificado (53,8 %), leucopenia (48,4 %), fatiga (39,1 %), diarrea (36,4 %), hipopotasemia (34,2 %), hipofosfatemia (32,6 %), náuseas (32,6 %), linfopenia (31,5 %), pirexia (28,8 %), tos (27,2 %), hipocalcemia (26,6 %), infecciones víricas (26,1 %), cefalea (23,9 %), hipomagnesemia (22,3 %), infección de las vías respiratorias altas (21,7 %), artralgia (20,7 %), edema periférico (20,1 %), anorexia (19,6 %), hipogammaglobulinemia (19,6 %) y neutropenia febril (16,3 %); otras reacciones adversas frecuentes que se produjeron con menor frecuencia y se consideraron clínicamente importantes fueron neumonía (10,3 %), temblores (8,2 %), somnolencia (5,4 %), afasia (4,3 %), encefalopatía (4,3 %) y síncope (4,3 %).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 70,1 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron SLC (17,4 %), neumonía (7,1 %), neutropenia febril (6,0 %) y pirexia (6,0 %); otras reacciones adversas graves que se produjeron con menor frecuencia y se consideraron clínicamente importantes fueron neutropenia (4,3 %), sepsis (3,8 %), trombocitopenia (3,8 %), estado confusional (2,2 %), disnea (2,2 %), hipoxia (1,6 %), cambios en el estado mental (1,6 %) y encefalopatía (1,6 %).

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes fueron neutropenia (88,6 %), anemia (58,2 %), trombocitopenia (53,5 %), leucopenia (45,1 %), linfopenia (30,4 %), infecciones - patógeno no especificado (17,9 %), hipofosfatemia (17,4 %), neutropenia febril (14,7 %), hipocalcemia (7,1 %), infecciones víricas (7,1 %), neumonía (6,0 %), SLC (5,4 %), hipertensión (5,4 %) e hiponatremia (5,4 %).

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 se observaron con mayor frecuencia en las 8 semanas iniciales tras la perfusión (97,8 %) que en las posteriores (60,8 %). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia en las 8 primeras semanas tras la perfusión fueron neutropenia (87,0 %), anemia (56,0 %), trombocitopenia (48,4 %), leucopenia (44,0 %), linfopenia (27,7 %) e hipofosfatemia (16,3 %).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 3 resume las reacciones adversas observadas en 128 y 56 pacientes tratados con Abecma en los niveles de dosis objetivo de 150 a 450×10^6 linfocitos T CAR positivos (ver el intervalo de dosis correspondiente de linfocitos T CAR positivos viables en la Tabla 4 de la sección 5.1) en los ensayos KarMMa y CRB-401, respectivamente. Las reacciones adversas se presentan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia son muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3. Reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Abecma

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia de todos los grados
Infecciones e infestaciones ^a	Infecciones bacterianas Infecciones víricas Infecciones (patógeno no especificado) Infecciones fúngicas	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febril Linfopenia Anemia Coagulación intravascular diseminada	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Síndrome de liberación de citoquinas Hipogammaglobulinemia Linfohistiocitosis hemofagocítica*	Muy frecuente Muy frecuente Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia Hipopotasemia Hiponatremia Hipocalcemia Hipoalbuminemia Disminución del apetito Hipomagnesemia	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Delirio ^b Insomnio	Frecuente Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía ^c Cefalea* Mareos ^d Convulsiones Hemiparesia Afasia ^e Ataxia ^f Disfunción motora ^g Temblores	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuentes Frecuentes Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuentes
Trastornos cardiacos	Taquicardia* Fibrilación auricular*	Muy frecuente Frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión Hipotensión* ^h	Muy frecuente Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos Edema pulmonar Hipoxia*	Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Frecuente

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia de todos los grados
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Diarrea Náuseas Estreñimiento Hemorragia gastrointestinal ⁱ	Muy frecuentes Muy frecuente Muy frecuentes Muy frecuente Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Mialgia	Muy frecuente Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre* Fatiga* ^j Astenia Edema ^k Escalofríos*	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la proteína C-reactiva*	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente

* Reacción que se ha notificado como una manifestación del SLC.

^a Las reacciones adversas englobadas en la categoría de infecciones e infestaciones se han agrupado por tipo de patógeno.

^b El término “delirio” incluye delirios, desorientación y alucinaciones.

^c El término “encefalopatía” incluye amnesia, bradifrenia, trastorno cognitivo, estado confusional, trastorno de atención, discalculia, disgrafía, encefalopatía, letargo, deterioro de la memoria, cambios en el estado mental, encefalopatía metabólica, somnolencia y encefalopatía tóxica.

^d El término “mareos” incluye mareos, presíncope, síncope y vértigo.

^e El término “afasia” incluye afasia y disartria.

^f El término “ataxia” incluye ataxia y alteración de la marcha.

^g El término “disfunción motora” incluye disfunción motora, espasmos musculares y debilidad muscular.

^h El término “hipotensión” incluye hipotensión e hipotensión ortostática.

ⁱ El término “hemorragia gastrointestinal” incluye hemorragia gastrointestinal, hemorragia hemorroidal, melenas y hemorragia bucal.

^j El término “fatiga” incluye fatiga y malestar general.

^k El término “edema” incluye edema, edema facial, edema generalizado, edema periférico e hinchazón periférica.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citoquinas

En los ensayos agrupados (KarMMA y CRB-401), se produjo SLC en el 81,0 % de los pacientes tratados con Abecma. El SLC de grado 3 o superior (Lee et al, 2014) se produjo en el 5,4 % de los pacientes y el SLC con desenlace mortal (grado 5), en el 0,5 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición del SLC, de cualquier grado, fue de 1 día (intervalo: 1 a 17) y la mediana de la duración, de 5 días (intervalo: 1 a 63).

Las manifestaciones más frecuentes del SLC fueron fiebre (78,3 %), hipotensión (32,1 %), taquicardia (25,5 %), escalofríos (23,4 %), hipoxia (16,3 %), aumento de la proteína C-reactiva (16,3 %), cefalea (14,7 %) y fatiga (10,9 %). Las reacciones de grado 3 o superior que pudieron observarse en asociación con el SLC fueron fibrilación auricular, síndrome de extravasación capilar, hipotensión, hipoxia y LHH/SAM.

De los 184 pacientes, el 45,1 % recibió tocilizumab para el tratamiento del SLC: el 32,6 % recibió una dosis única mientras que el 12,5 % recibió más de 1 dosis. En conjunto, en todos los niveles de dosis objetivo, el 15,8 % de los pacientes recibió al menos 1 dosis de corticoesteroides para el tratamiento del SLC. De los 92 pacientes, a la dosis objetivo de 450×10^6 linfocitos T CAR positivos, el 54,3 %

de los pacientes recibió tocilizumab y el 22,8 %, al menos 1 dosis de corticoesteroides, para el tratamiento del SLC. Para más información sobre monitorización y tratamiento, ver sección 4.4.

Reacciones adversas neurológicas

En los 184 pacientes de los ensayos agrupados, independientemente de la atribución de la neurotoxicidad efectuada por el investigador, las reacciones adversas neurológicas o psiquiátricas más frecuentes fueron cefalea (28,8 %), mareos (15,2 %), estado confusional (13,0 %), insomnio (9,8 %), ansiedad (8,2 %), temblores (8,2 %) y somnolencia (6,5 %). Otras reacciones adversas neurológicas que se produjeron con menor frecuencia y se consideran clínicamente importantes son afasia (4,3 %) y encefalopatía (4,3 %).

La neurotoxicidad identificada por los investigadores, que fue el método principal de evaluación de la neurotoxicidad asociada a los linfocitos T CAR en el ensayo KarMMa, se produjo en el 18,0 % de los 128 pacientes que recibieron Abecma, siendo de grado 3 en el 3,1 % de los pacientes (no hubo casos de grado 4 ni 5). La mediana del tiempo hasta la aparición de la primera reacción fue de 2 días (intervalo: 1 a 10). La mediana de la duración fue de 3 días (intervalo: 1 a 26). En total, el 7,8 % de los pacientes recibió al menos 1 dosis de corticoesteroides para el tratamiento de la neurotoxicidad asociada a los linfocitos T CAR, mientras que a la dosis objetivo de 450×10^6 linfocitos T CAR positivos, el 14,8 % de los pacientes recibió al menos 1 dosis de corticoesteroides. Las manifestaciones más frecuentes de la neurotoxicidad identificada por el investigador fueron estado confusional (9,4 %), encefalopatía (5,5 %), afasia (4,7 %), alucinaciones (3,1 %) y cambios en el estado mental (3,1 %). Para más información sobre monitorización y tratamiento, ver sección 4.4.

Neutropenia febril e infecciones

En los ensayos agrupados, un 71,2 % de los pacientes contrajo infecciones. El 23,4 % de los pacientes tuvo infecciones de grado 3 o 4. Se produjeron infecciones de grado 3 o 4 por un patógeno no especificado en un 17,9 %; infecciones virales, en un 7,1 %; infecciones bacterianas, en un 3,8 % e infecciones fúngicas, en un 0,5 % de los pacientes. Se notificaron infecciones mortales por un patógeno no especificado en el 1,6 % de los pacientes e infecciones mortales de origen vírico o fúngico en el 0,5 % de los pacientes. Para más información sobre monitorización y tratamiento, ver sección 4.4.

Tras la perfusión de Abecma, se observó que el 14,7 % de los pacientes padecía neutropenia febril (grado 3 o 4). La neutropenia febril puede ser concurrente con un SLC. Para más información sobre monitorización y tratamiento, ver sección 4.4.

Citopenias prolongadas

Es posible que los pacientes presenten citopenias prolongadas tras la quimioterapia de linfodepleción y la perfusión de Abecma. En los ensayos agrupados, el 34,8 % de los 178 pacientes que tuvieron neutropenia de grado 3 o 4 y el 72,7 % de los 110 pacientes que tuvieron trombocitopenia de grado 3 o 4 durante el primer mes tras la perfusión de Abecma no habían logrado la resolución de la reacción en la última evaluación del primer mes. De los 62 pacientes con neutropenia no resuelta en el mes 1, el 82,3 % se recuperó de la neutropenia de grado 3 o 4 en una mediana de tiempo de recuperación desde la perfusión de Abecma de 1,9 meses. De los 80 pacientes con trombocitopenia no resuelta en el mes 1, el 71,3 % se recuperó de la trombocitopenia de grado 3 o 4 en una mediana de tiempo de recuperación de 2,2 meses. Para más información sobre monitorización y tratamiento, ver sección 4.4.

Hipogammaglobulinemia

En los ensayos agrupados, se notificaron casos de hipogammaglobulinemia en el 19,6 % de los pacientes tratados con Abecma, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 100 días (intervalo: 15 a 326). Para más información sobre monitorización y tratamiento, ver sección 4.4.

Inmunogenicidad

Abecma puede inducir el desarrollo de anticuerpos anti-CAR. En los ensayos clínicos, la inmunogenicidad humoral de Abecma se midió mediante la determinación de anticuerpos anti-CAR en suero antes y tras la administración. En los ensayos agrupados, el 4,3 % de los pacientes resultó

positivo en la detección de anticuerpos anti-CAR antes de la perfusión y, tras la perfusión, se detectaron anticuerpos anti-CAR en el 50,5 % de los pacientes. No hay evidencia de que la presencia de anticuerpos anti-CAR antes o después de la perfusión afecte a la expansión celular, la seguridad o la eficacia de Abecma.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Los datos relativos a la sobredosis con Abecma son limitados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: no se ha asignado aún; código ATC: **no se ha asignado aún**.

Mecanismo de acción

Abecma es un tratamiento a base de linfocitos T con receptores de antígeno quimérico (CAR) dirigido al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA), el cual se expresa en la superficie de las células plasmáticas normales y malignas. La estructura del CAR incluye un dominio anti-BCMA dirigido a la scFv para la especificidad antigénica, un dominio transmembrana, un dominio de activación de linfocitos T CD3- ζ y un dominio coestimulador 4-1BB. La activación específica de antígeno de Abecma da como resultado la proliferación de linfocitos T CAR positivos, la secreción de citoquinas y la consecuente destrucción citolítica de las células con expresión de BCMA.

Eficacia clínica y seguridad

El ensayo KarMMA fue un ensayo abierto, multicéntrico y de un solo brazo, para evaluar la eficacia y la seguridad de Abecma en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que habían recibido al menos 3 tratamientos previos contra el mieloma, incluyendo un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38, y que habían presentado refractariedad a la última línea de tratamiento. Los pacientes con mieloma con afectación del SNC, antecedentes de otros tratamientos dirigidos a BCMA, alotrasplante de células madre, terapia génica previa u otro tratamiento previo con linfocitos T modificados genéticamente fueron excluidos del ensayo. Los pacientes con antecedentes de trastornos del SNC (como convulsiones), insuficiencia hepática, renal, medular, cardíaca o pulmonar, o tratamiento en curso con inmunosupresores también fueron excluidos.

El ensayo consistió en un periodo previo al tratamiento (selección, leucaféresis y tratamiento transitorio [en caso necesario]); un periodo de tratamiento (quimioterapia de linfodepleción y perfusión de Abecma); y un periodo posterior al tratamiento (en curso) durante un mínimo de 24 meses tras la perfusión de Abecma o hasta la documentación de progresión de la enfermedad, lo que ocurriera más tarde. El periodo de quimioterapia de linfodepleción fue un ciclo de 3 días de ciclofosfamida (perfusión diaria de 300 mg/m² IV durante 3 días) y fludarabina (perfusión diaria de 30 mg/m² IV durante 3 días) comenzando 5 días antes de la fecha prevista de perfusión de Abecma. Los pacientes permanecieron hospitalizados durante 14 días tras la perfusión de Abecma para monitorizar y tratar los posibles casos de SLC y neurotoxicidad.

De los 140 pacientes que fueron incluidos (es decir, que se sometieron a la leucaféresis), 128 pacientes recibieron la perfusión de Abecma. De los 140 pacientes, solo uno no recibió el medicamento debido a un fallo de fabricación. Once pacientes no fueron tratados con Abecma por decisión del médico (n = 3), retirada del paciente (n = 4), acontecimientos adversos (n = 1), progresión de la enfermedad (n = 1) o muerte (n = 2) antes del tratamiento con Abecma.

Se permitió la administración de tratamientos antineoplásicos para el control de la enfermedad (transitorios) entre la aféresis y la linfodepleción, respetando un margen de al menos 14 días entre la última dosis y el inicio de la quimioterapia de linfodepleción. De los 128 pacientes tratados con Abecma, la mayoría (87,5 %) recibió tratamiento antineoplásico para el control de la enfermedad a criterio del investigador.

Las dosis objetivo del ensayo clínico fueron 150, 300 o 450 × 10⁶ linfocitos T CAR positivos por perfusión. El intervalo de dosis permitido fue de 150 a 540 × 10⁶ linfocitos T CAR positivos. En la Tabla 4 a continuación se muestran los niveles de dosis objetivo utilizados en el ensayo clínico basados en los linfocitos T CAR positivos totales y el intervalo correspondiente de la dosis real administrada, definida como linfocitos T CAR positivos viables.

Tabla 4. Dosis de linfocitos T CAR positivos totales con el correspondiente intervalo de dosis de linfocitos T CAR positivos viables (× 10⁶)

Dosis objetivo basada en los linfocitos T CAR positivos totales, incluidas las células viables y no viables (× 10 ⁶)	Linfocitos T CAR positivos viables (× 10 ⁶) (mín, máx)
150	133 a 181
300	254 a 299
450	307 a 485

En la Tabla 5 se resumen las características basales de los pacientes y de la enfermedad de la población incluida y tratada en el ensayo.

Tabla 5. Datos basales demográficos/características de la enfermedad de la población del ensayo

Característica	Total de incluidos (N = 140)	Total de tratados (N = 128)
Edad (años)		
Mediana (mín, máx)	60,5 (33, 78)	60,5 (33, 78)
≥65 años, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥75 años, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Sexo, masculino, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Raza, n (%)		
Asiática	3 (2,1)	3 (2,3)
Negra	8 (5,7)	6 (4,7)
Blanca	113 (80,7)	103 (80,5)
Estado funcional ECOG, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)

Característica	Total de incluidos (N = 140)	Total de tratados (N = 128)
Pacientes con plasmocitoma extramedular, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Tiempo desde el diagnóstico inicial (años), mediana (mín, máx)	6 (1,0; 17,9)	6 (1,0; 17,9)
Trasplante previo de células madre, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Riesgo citogenético alto al inicio^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Estadio ISS revisado al inicio (calculado)^d, n (%)		
Estadio I	14 (10,0)	14 (10,9)
Estadio II	97 (69,3)	90 (70,3)
Estadio III	26 (18,6)	21 (16,4)
Desconocido	3 (2,1)	3 (2,3)
Número de tratamientos previos contra el mieloma^e, mediana (mín, máx)	6 (3; 17)	6 (3; 16)
Triple refractario^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Aclaramiento de creatinina (ml/min), n (%)		
<30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 a <45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 a <60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 a <80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥80	77 (55,0)	73 (57,0)

máx = máximo; mín = mínimo.

^a Estos pacientes tuvieron puntuaciones ECOG <2 en la selección para la determinación de la elegibilidad, pero posteriormente empeoraron a ≥2 al inicio, antes del comienzo de la quimioterapia de linfodepleción.

^b Las anomalías citogenéticas al inicio se basaron en la evaluación de citogenética inicial realizada por el laboratorio central, en caso de disponibilidad. En ausencia de disponibilidad de laboratorio central o desconocimiento de este, se utilizaron los resultados citogenéticos obtenidos antes de la selección.

^c El riesgo alto se define como la presencia de delección en el cromosoma 17p (del[17p]), de translocación de los cromosomas 4 y 14 (t[4;14]) o de translocación de los cromosomas 14 y 16 (t[14;16]).

^d El ISS revisado se calculó utilizando el estadio ISS al inicio, las anomalías citogenéticas y el valor de la lactato deshidrogenasa sérica.

^e La inducción con o sin trasplante de células madre hematopoyéticas y con o sin tratamiento de mantenimiento se consideró un solo tratamiento.

^f Triple refractario se define como refractario a un agente inmunomodulador, a un inhibidor del proteosoma y a un anticuerpo anti-CD38.

La mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la disponibilidad del medicamento fue de 32 días (intervalo: 24 a 55 días) y la mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la perfusión, de 40 días (intervalo: 33 a 79 días). La mediana de dosis real recibida de entre todas las dosis objetivo del ensayo clínico fue de $315,3 \times 10^6$ linfocitos T CAR positivos (intervalo: 150,5 a 518,4).

La eficacia se evaluó sobre la base de la tasa de respuesta global (TRG), la tasa de respuesta completa (RC) y la duración de la respuesta (DR), determinadas por un comité de revisión independiente. Otras variables de la eficacia incluyeron la enfermedad mínima residual (EMR) determinada mediante secuenciación de última generación (NGS).

Los resultados de eficacia de las dosis objetivo del ensayo clínico (150 a 450×10^6 linfocitos T CAR positivos) se muestran en la tabla 6. La mediana del seguimiento del total de pacientes tratados con Abecma fue de 19,9 meses.

Tabla 6. Resumen de eficacia del ensayo KarMMa

	Incluidos (N = 140)	Población tratada Dosis objetivo de Abecma (linfocitos T CAR positivos)			
		150×10^6 (N = 4)	300×10^6 (N = 70)	450×10^6 (N = 54)	Total 150 a 450×10^6 (N = 128)
Tasa de respuesta global (RCe+RC+RPMB+RP), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
IC del 95 % ^c	59,4; 74,9	6,8; 93,2	56,4; 79,1	68,6; 90,7	65,8; 81,1
RC o mejor, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
IC del 95 % ^c	22,4; 37,6	0,6; 80,6	18,4; 40,6	25,9; 53,1	24,7; 40,9
RPMB o mejor, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
IC del 95 % ^c	40,3; 56,9	6,8; 93,2	32,4; 56,7	50,6; 77,3	44,5; 61,8
EMR negativa^d y \geqRC					
Basado en pacientes tratados	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
IC del 95 %	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
Tiempo hasta la respuesta, n	94	2	48	44	94
Mediana (meses)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Mín, máx	0,5; 8,8	1,0; 1,0	0,5; 8,8	0,9; 2,0	0,5; 8,8
Duración de la respuesta (RP o mejor)^e, n	94	2	48	44	94
Mediana (meses)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
IC del 95 %	8,0; 11,4	2,8; 28,8	5,4; 11,0	10,3; 17,0	8,0; 11,4

CAR = receptor de antígeno quimérico; IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; EMR = enfermedad mínima residual; NE = no estimable; RP = respuesta parcial; RCe = respuesta completa estricta; RPMB = respuesta parcial muy buena.

^a Todos los pacientes que se sometieron a leucaféresis.

^b La dosis de 150×10^6 linfocitos T CAR positivos no forma parte del intervalo de dosis aprobado.

^c Para la “población total tratada” y la “población total incluida”: IC de Wald; para los niveles de dosis objetivo individuales: IC exacto de Clopper-Pearson.

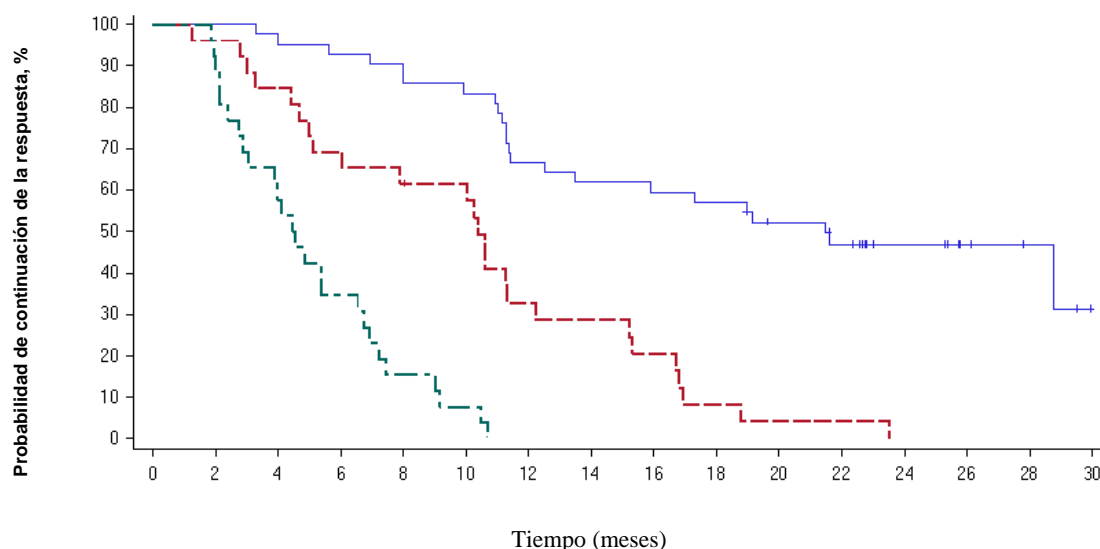
^d Basado en un umbral de 10^{-5} mediante un análisis de secuenciación de última generación. El IC del 95 % para el porcentaje de negatividad de EMR utiliza el IC exacto de Clopper-Pearson para los niveles de dosis objetivo individuales así como para la población tratada.

^e La mediana y el IC del 95 % se basan en el método de Kaplan-Meier.

Nota: La dosis objetivo es de 450×10^6 linfocitos T CAR positivos en un intervalo de 150 a 540×10^6 linfocitos T CAR positivos. La dosis de 150×10^6 linfocitos T CAR positivos no forma parte del intervalo de dosis aprobado.

La curva de Kaplan-Meier de la duración de la respuesta por mejor respuesta global se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la duración de la respuesta basada en la evaluación del comité de revisión independiente conforme a los criterios del IMWG, según la mejor respuesta global (población tratada con Abecma)



RC o mejor	42	42	40	39	36	35	28	26	25	24	20	17	10	6	3	0
RPMB	26	25	22	18	16	15	8	7	5	2	1	1	0	0	0	0
RP	26	23	15	9	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

— RC o mejor: sujetos: 42; acontecimientos: 23; mediana: 21,45 (IC del 95 %: 12,52, NE)

- - - RPMB: sujetos: 26; acontecimientos: 25; mediana: 10,38 (IC del 95 %: 5,09, 12,22)

- - - RP: sujetos: 26; acontecimientos: 26; mediana: 4,50 (IC del 95 %: 2,86, 6,54)

IC = intervalo de confianza; IMWG = Grupo Internacional de Trabajo del Mieloma Múltiple (International Myeloma Working Group); NE = no estimable. En la Figura 1 se incluyen dos pacientes con la dosis de 150×10^6 linfocitos T CAR positivos, que no forma parte del intervalo de dosis aprobado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En el ensayo clínico KarMMA de Abecma, 48 (34,3 %) pacientes tenían 65 años de edad o más y 5 (3,6 %) pacientes, 75 años de edad o más (ver Tabla 5). No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad ni en la eficacia de Abecma entre estos pacientes y los pacientes menores de 65 años.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Abecma en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de neoplasias malignas de los linfocitos B maduros (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la perfusión de Abecma, los linfocitos T CAR positivos proliferan y experimentan una rápida expansión multilogarítmica, lo que va seguido de un declive biexponencial. La mediana del tiempo hasta la máxima expansión en sangre periférica ($T_{\text{máx}}$) se alcanzó a los 11 días tras la perfusión.

Abecma puede persistir en sangre periférica hasta 1 año tras la perfusión.

La concentración del transgén de Abecma se asoció de forma positiva con la respuesta tumoral objetiva (respuesta parcial o mejor). La mediana de la $C_{m\acute{a}x}$ en los pacientes con respuesta (N = 93) fue aproximadamente 4,5 veces superior a la de los pacientes no respondedores (N = 34). La mediana del $AUC_{0-28d\acute{a}as}$ en los pacientes con respuesta (N = 93) fue aproximadamente 5,5 veces mayor que en los pacientes no respondedores (N = 32).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

No se realizaron estudios de Abecma en pacientes con insuficiencia renal ni hepática.

Efectos de la edad, el peso, el sexo o la raza

La edad (intervalo: 33 a 78 años) no tuvo ningún efecto sobre los parámetros de la expansión de Abecma. No se ha evaluado la farmacocinética de Abecma en pacientes menores de 18 años.

Los pacientes con un peso corporal menor presentaron una mayor expansión celular. Dada la gran variabilidad en la farmacocinética de la expansión celular, el efecto global del peso sobre los parámetros de expansión de Abecma no se considera clínicamente relevante.

El sexo no tuvo impacto alguno sobre los parámetros de la expansión de Abecma.

La raza y la etnia no tuvieron ningún impacto significativo sobre los parámetros de la expansión de Abecma.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Abecma está constituido por linfocitos T humanos y, por tanto, no hay análisis representativos *in vitro*, modelos *ex vivo* ni modelos *in vivo* que puedan abordar con exactitud las características toxicológicas del medicamento para uso humano. En consecuencia, no se han realizado estudios tradicionales de toxicología para el desarrollo del medicamento. No se han realizado estudios de carcinogenicidad ni de genotoxicidad.

Los estudios de expansión *in vitro* de donantes sanos y pacientes no mostraron indicios de transformación ni de inmortalización, y tampoco integración preferente cerca de los genes de interés en los linfocitos T de Abecma.

Dada la naturaleza del medicamento, no se han llevado a cabo estudios preclínicos sobre fertilidad, reproducción y desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

CryoStor CS10
Cloruro sódico
Gluconato sódico
Acetato de sodio trihidrato
Cloruro potásico
Cloruro de magnesio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Abecma es estable durante 1 año cuando se conserva en la fase de vapor del nitrógeno líquido (≤ -130 °C).

Cada bolsa se debe perfundir en el plazo de 1 hora desde el inicio de la descongelación. Tras la descongelación, el volumen del medicamento para la perfusión se debe mantener a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar congelado en la fase de vapor del nitrógeno líquido (≤ -130 °C) y mantener congelado hasta que el paciente esté listo para recibir el tratamiento, a fin de garantizar la administración de células autólogas vivas viables al paciente. Una vez descongelado, el medicamento NO se debe volver a congelar.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bolsa(s) de crioconservación de etilvinilacetato con tubo de adición sellado que contiene 10-30 ml (bolsa de 50 ml), 30-70 ml (bolsa de 250 ml) o 55-100 ml (bolsa de 500 ml) de dispersión celular.

Cada bolsa de crioconservación está envasada individualmente en un cartucho de metal.

Una dosis de tratamiento individual comprende una o más bolsas de perfusión del mismo tamaño y volumen de llenado.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Abecma se debe transportar en el centro de tratamiento en envases cerrados a prueba de fugas y de roturas.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen Abecma deben tomar las precauciones adecuadas (llevar guantes y gafas) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Preparación antes de la administración

Antes de la perfusión de Abecma, se debe confirmar que la identidad del paciente coincide con los identificadores del paciente que figuran en el(los) cartucho(s), la(s) bolsa(s) de perfusión y el certificado de liberación para perfusión (CLPP) de Abecma. La bolsa de perfusión de Abecma no se debe extraer del cartucho si la información que figura en la etiqueta específica del paciente no coincide con la identidad del paciente a tratar. En caso de discrepancias entre las etiquetas y los identificadores del paciente, se debe contactar inmediatamente con la compañía.

Si se ha recibido más de una bolsa de perfusión para el tratamiento, se debe descongelar cada bolsa de una en una. Se debe coordinar el tiempo de descongelación de Abecma con la perfusión. La hora de inicio de la perfusión se debe confirmar por adelantado y se debe ajustar al tiempo de descongelación para que Abecma esté disponible para la perfusión cuando el paciente esté preparado.

Descongelación

- Sacar la bolsa de perfusión de Abecma del cartucho e inspeccionarla para detectar cualquier pérdida de la integridad del envase, como roturas o grietas, antes de la descongelación. Si

parece que la bolsa de perfusión está dañada o tiene fugas, no se debe perfundir y se desechará de acuerdo con las guías locales de manipulación de residuos biológicos humanos.

- Colocar la bolsa de perfusión dentro de una segunda bolsa estéril.
- Descongelar Abecma a unos 37 °C utilizando un dispositivo de descongelación autorizado o un baño de agua hasta que no quede hielo visible en la bolsa de perfusión. Mezclar suavemente el contenido de la bolsa para dispersar los grumos de material celular. Si quedan algunos grupos de células visibles, seguir mezclando suavemente el contenido de la bolsa. Los pequeños grumos de material celular se deben dispersar mezclándolos suavemente de forma manual. No lavar, poner boca abajo ni resuspender Abecma en un nuevo medio antes de la perfusión.

Administración de Abecma

- Cebe la vía del equipo de perfusión con una solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) antes de la perfusión.
- Perfunda Abecma en el plazo de 1 hora desde el inicio de la descongelación a la máxima velocidad tolerada mediante flujo por gravedad.
- Una vez perfundido todo el contenido de la bolsa de perfusión, se debe enjuagar la vía con una solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) a la misma velocidad de perfusión, con el fin de garantizar la administración de la totalidad del medicamento.
- Todas las demás bolsas de perfusión del paciente identificado se administrarán siguiendo el mismo procedimiento.

Precauciones durante la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con Abecma (desechos sólidos y líquidos) se deben manipular y eliminar como desechos potencialmente infecciosos de acuerdo con las guías locales de manipulación de materiales biológicos humanos.

Exposición accidental

En caso de exposición accidental se deben seguir las guías locales de manipulación de materiales biológicos humanos. Las superficies de trabajo y los materiales que posiblemente hayan estado en contacto con Abecma se deben descontaminar con un desinfectante adecuado.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1539/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18 de agosto de 2021.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.