

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Abecma 260 - 500 x 10⁶ cellule dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Abecma (idecabtagene vicleucel) è un prodotto a base di cellule autologhe geneticamente modificate che contiene cellule T trasdotte *ex vivo* utilizzando un vettore lentivirale (LVV) incompetente per la replicazione che codifica per un recettore chimerico per l'antigene (*chimeric antigen receptor*, CAR) che riconosce l'antigene di maturazione delle cellule B (*B-cell maturation antigen*, BCMA), costituito da un frammento variabile a singola catena (scFv) anti-BCMA umano di derivazione murina collegato al dominio costimolante 4-1BB e al dominio di segnalazione CD3-zeta.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni sacca per infusione specifica per paziente di Abecma contiene idecabtagene vicleucel a una concentrazione lotto-dipendente di cellule T geneticamente modificate autologhe che esprimono il recettore chimerico per l'antigene anti-BCMA (cellule T vitali che esprimono il recettore CAR). Il medicinale è confezionato in una o più sacche per infusione contenenti complessivamente una dispersione cellulare di 260-500 × 10⁶ cellule T vitali che esprimono il recettore CAR sospese in una soluzione crioconservante.

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

La composizione cellulare e il numero finale di cellule variano tra i singoli lotti del paziente. Oltre alle cellule T, possono essere presenti cellule natural killer (NK). Le informazioni quantitative sul medicinale, compreso il numero di sacche per infusione da somministrare, sono presentate nel certificato di rilascio per l'infusione (RfIC) che si trova all'interno del coperchio di protezione del criocontenitore utilizzato per il trasporto.

Eccipienti con effetti noti

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione.

Dispersione incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Abecma deve essere somministrato in un centro di trattamento qualificato.

La terapia con Abecma deve essere avviata sotto la direzione e supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento di neoplasie ematologiche e che abbia ricevuto una formazione specifica sulla somministrazione e sulla gestione di pazienti trattati con Abecma.

Prima dell'infusione di Abecma, devono essere disponibili almeno una dose di tocilizumab da utilizzare in caso di sindrome da rilascio di citochine (CRS) e apparecchiature di emergenza. Il centro di trattamento deve avere accesso ad una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea dei medicinali, prima dell'infusione devono essere disponibili misure adeguate alternative a tocilizumab per trattare la CRS.

Posologia

Abecma è destinato esclusivamente all'uso autologo (vedere paragrafo 4.4).

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

Pretrattamento (chemioterapia linfodepletiva)

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

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

Premedicazione

Si raccomanda di premedicare con paracetamolo (da 500 a 1000 mg per via orale) e difenidramina (12,5 mg EV o 25-50 mg per via orale), o un altro antistaminico H₁, circa 30-60 minuti prima dell'infusione di Abecma per ridurre la possibilità di una reazione all'infusione.

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

Valutazione clinica prima dell'infusione

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

Monitoraggio dopo l'infusione

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

Popolazioni speciali

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

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Abecma è solo per uso endovenoso.

Somministrazione

- NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.
- Assicurarsi che prima dell'infusione e durante il periodo di recupero siano disponibili tocilizumab oppure alternative idonee, nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea dei medicinali, e apparecchiature di emergenza.
- Per l'infusione di Abecma può essere usato un accesso venoso centrale, consigliato nei pazienti con difficile accesso periferico.
- Prima della somministrazione, è necessario confermare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni uniche sul paziente riportate sulla sacca per infusione di Abecma e sulla documentazione allegata. Verificare inoltre il numero totale di sacche per infusione da somministrare rispetto alle informazioni specifiche per il paziente riportate sul certificato di rilascio per infusione (RFIC) (vedere paragrafo 4.4).

Per le istruzioni dettagliate sulla preparazione, la somministrazione, le misure da adottare in caso di esposizione accidentale e lo smaltimento di Abecma, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

Devono essere prese in considerazione le controindicazioni della chemioterapia linfodepletiva.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Devono essere applicati i requisiti di tracciabilità dei medicinali per terapie avanzate a base di cellule. Al fine di garantire la tracciabilità, il nome del prodotto, il numero di lotto e il nome del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni dopo la data di scadenza del prodotto.

Uso autologo

Abecma è destinato esclusivamente all'uso autologo e non deve, in alcun caso, essere somministrato ad altri pazienti. Abecma non deve essere somministrato se le informazioni riportate sulle etichette del prodotto e sul certificato di rilascio per infusione (RfIC) non corrispondono all'identità del paziente.

Malattia in rapida progressione

Prima di selezionare i pazienti per il trattamento con Abecma, i medici devono valutare l'impatto di anomalie citogenetiche ad alto rischio, stadio III secondo il Revised International Staging System (R-ISS), presenza di plasmocitoma extramidollare o di un carico tumorale elevato, in particolare per pazienti che hanno una malattia a rapida progressione che potrebbe compromettere la capacità di ricevere, in tempo utile, l'infusione di cellule CAR T. Per questi pazienti l'ottimizzazione della terapia ponte (terapia bridging), potrebbe essere particolarmente importante. Alcuni pazienti potrebbero non beneficiare del trattamento con Abecma a causa di un potenziale rischio aumentato di morte precoce (vedere paragrafo 5.1).

Motivi per ritardare il trattamento

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

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

Malattie concomitanti

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

Patologie del sistema nervoso centrale

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

Precedente trapianto allogenico di cellule staminali

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

Precedente trattamento con terapia anti-BCMA

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

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

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

In seguito all'infusione di Abecma si sono verificati casi di CRS, comprese reazioni fatali o potenzialmente letali. Quasi tutti i pazienti hanno manifestato un certo grado di CRS. Negli studi clinici, il tempo mediano di insorgenza della CRS è stato di 1 giorno (intervallo: da 1 a 17) (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio e gestione della CRS

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

In loco deve essere presente e disponibile una dose di tocilizumab per paziente da somministrare prima dell'infusione di Abecma. Il centro di trattamento deve avere accesso a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea dei medicinali, il centro di trattamento deve avere accesso a misure adeguate alternative a tocilizumab per trattare la CRS. Per i primi 10 giorni successivi all'infusione di Abecma i pazienti devono essere monitorati, presso il centro di trattamento qualificato, per la comparsa di segni e sintomi di CRS. Dopo i primi 10 giorni successivi all'infusione, il paziente deve essere monitorato a discrezione del medico. Deve essere consigliato ai pazienti di rimanere nelle vicinanze (entro 2 ore di viaggio) del centro di trattamento qualificato per almeno 4 settimane dopo l'infusione e richiedere immediatamente cure mediche qualora, in qualsiasi momento, dovessero presentarsi segni o sintomi di CRS.

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

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

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

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

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

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

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

^a Lee et al, 2014.

Reazioni avverse neurologiche

In seguito al trattamento con Abecma si sono verificate tossicità neurologiche, come afasia ed encefalopatia, che possono essere gravi o potenzialmente letali. Il tempo mediano alla comparsa del primo evento di neurotossicità è stato di 3 giorni (intervallo: da 1 a 317 giorni; un paziente ha sviluppato encefalopatia al Giorno 317 in seguito al peggioramento di un'infezione polmonare e di una colite da *Clostridium difficile*). È stato riportato anche parkinsonismo di Grado 3, ad insorgenza ritardata. Tossicità neurologica può verificarsi in concomitanza con la CRS, dopo risoluzione della CRS o in assenza di CRS (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio e gestione delle tossicità neurologiche

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

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

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

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

Grado di tossicità neurologica ^a	Corticosteroidi e farmaci anticonvulsivanti
<p>Grado 1 Lieve o asintomatica.</p>	<p>Iniziare una terapia con farmaci anticonvulsivanti non sedativi (ad es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive. Se la tossicità si manifesta 72 ore o più dopo l'infusione, tenere il paziente sotto osservazione. Se si manifesta meno di 72 ore dopo l'infusione e i sintomi non sono controllati dalla sola terapia di supporto, prendere in considerazione desametasone 10 mg EV ogni 12-24 ore per 2-3 giorni.</p>
<p>Grado 2 Moderata.</p>	<p>Iniziare una terapia con farmaci anticonvulsivanti non sedativi (ad es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive. Iniziare desametasone 10 mg EV ogni 12 ore per 2-3 giorni o più a lungo in caso di sintomi persistenti. Valutare la possibilità di ridurre gradualmente le dose in caso di esposizione totale agli steroidi superiore a 3 giorni. L'uso di steroidi non è raccomandato in casi isolati di cefalea di grado 2. In assenza di miglioramenti dopo 24 ore o in caso di peggioramento della tossicità neurologica, aumentare la dose e/o la frequenza di desametasone fino a un massimo di 20 mg EV ogni 6 ore.</p>
<p>Grado 3 Severa o clinicamente significativa, ma non immediatamente pericolosa per la vita; ricovero ospedaliero o prolungamento del ricovero in corso; invalidante.</p>	<p>Iniziare una terapia con farmaci anticonvulsivanti non sedativi (ad es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive. Iniziare desametasone 10-20 mg EV ogni 8-12 ore. L'uso di steroidi non è raccomandato in casi isolati di cefalea di grado 3. In assenza di miglioramenti dopo 24 ore o in caso di peggioramento della tossicità neurologica, passare a metilprednisolone (dose di carico da 2 mg/kg, seguita da una dose di 2 mg/kg suddivisa in 4 somministrazioni giornaliere; ridurre gradualmente il dosaggio entro 7 giorni). Se si sospetta un edema cerebrale, prendere in considerazione l'iperventilazione e la terapia iperosmolare. Somministrare metilprednisolone ad alto dosaggio (1-2 g, ripetere ogni 24 ore se necessario; ridurre gradualmente il dosaggio se clinicamente indicato) e ciclofosfamide 1,5 g/m².</p>
<p>Grado 4 Potenzialmente letale.</p>	<p>Iniziare una terapia con farmaci anticonvulsivanti non sedativi (ad es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive. Iniziare desametasone 20 mg EV ogni 6 ore. In assenza di miglioramenti dopo 24 ore o in caso di peggioramento della tossicità neurologica, passare a metilprednisolone ad alto dosaggio (1-2 g, ripetuto ogni 24 ore se necessario; se clinicamente indicato, ridurre gradualmente il dosaggio). Prendere in considerazione ciclofosfamide 1,5 g/m². Se si sospetta un edema cerebrale, prendere in considerazione l'iperventilazione e la terapia iperosmolare. Somministrare metilprednisolone ad alto dosaggio (1-2 g, ripetuto ogni 24 ore se necessario; ridurre gradualmente il dosaggio se clinicamente indicato) e ciclofosfamide 1,5 g/m².</p>

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

Citopenie prolungate

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

Infezioni e neutropenia febbrile

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

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

Riattivazione virale

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

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

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

Ipogammaglobulinemia

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

Neoplasie secondarie maligne

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

Reazioni di ipersensibilità

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

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

Trasmissione di un agente infettivo

Sebbene la sterilità di Abecma e la presenza di micoplasmi siano testate, esiste un rischio di trasmissione di agenti infettivi. Gli operatori sanitari che somministrano Abecma devono quindi monitorare i pazienti al fine di verificare l'insorgenza di segni e sintomi di infezioni dopo il trattamento e trattarli in modo appropriato, se necessario.

Interferenza con test virologici

Data la presenza, sebbene limitata e circoscritta a brevi regioni, di omologia di sequenza tra il vettore lentivirale utilizzato per creare Abecma e l'HIV, alcuni test dell'acido nucleico (NAT) dell'HIV possono dare un risultato falso positivo.

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con Abecma non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per il trapianto.

Monitoraggio a lungo termine

Si prevede che i pazienti siano iscritti in un registro per comprendere meglio la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Abecma.

Eccipienti

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

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

Utilizzo di tocilizumab o siltuximab e corticosteroidi

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

Nello studio KarMMA-3, i pazienti con CRS trattati con tocilizumab o siltuximab presentavano maggiori livelli di espansione cellulare di Abecma, come misurato da valori mediani di C_{max} (N = 156) e $AUC_{0-28giorni}$ (N = 155) rispettivamente 3,1 e 2,9 volte più alti in confronto ai pazienti che non avevano ricevuto tocilizumab o siltuximab (N = 64 per C_{max} e N = 63 per $AUC_{0-28giorni}$). I pazienti con CRS trattati con corticosteroidi presentavano maggiori livelli di espansione cellulare di Abecma, come misurato da valori mediani di C_{max} (N = 60) e $AUC_{0-28giorni}$ (N = 60) rispettivamente 2,3 e 2,4 volte più alti in confronto ai pazienti che non avevano ricevuto corticosteroidi (N = 160 per C_{max} e N = 158 per $AUC_{0-28giorni}$).

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

Vaccini vivi

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

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

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

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

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati di sicurezza descritti in questa sezione riflettono l'esposizione ad Abecma negli studi KarMMa, CRB-401 e KarMMa-3 in cui 409 pazienti con mieloma multiplo recidivante e refrattario hanno ricevuto Abecma. Negli studi KarMMa (N = 128) e CRB-401 (N = 56), la durata mediana del follow-up (dall'infusione di Abecma alla data di cut-off) è stata di 20,8 mesi. Nello studio KarMMa-3 (N = 225), la durata mediana del follow-up è stata di 29,3 mesi.

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 20\%$) comprendevano CRS (84,6%), neutropenia (80,0%), anemia (63,6%), trombocitopenia (55,0%), infezioni - patogeno non specificato (43,8%), ipofosfatemia (33,3%), diarrea (33,0%), leucopenia (32,8%), ipokaliemia (32,0%), stanchezza (29,8%), nausea (28,1%), linfopenia (26,9%), piressia (24,7%), infezioni virali (23,2%), cefalea (22,5%), ipocalcemia (22,0%), ipomagnesemia (21,3%) e artralgia (20,0%); altri eventi avversi comuni verificatisi con minore frequenza e considerati clinicamente significativi includevano ipotensione (18,6%), infezione delle vie respiratorie superiori (15,6%), ipogammaglobulinemia (13,7%), neutropenia febbrile (11,2%), infezione polmonare (11,0%), tremore (5,6%), sonnolenza (5,6%), encefalopatia (3,4%), sincope (3,2%) e afasia (2,9%).

Nel 57,2% dei pazienti si sono verificate reazioni avverse gravi. Le reazioni avverse gravi più comuni ($\geq 5\%$) includevano CRS (10,3%) e infezione polmonare (7,1%); altri eventi avversi gravi verificatisi con minore frequenza e considerati clinicamente significativi includono neutropenia febbrile (4,2%), piressia (3,7%), neutropenia (2,7%), sepsi (2,7%), stato confusionale (2,4%), linfoistocitosi emofagocitica (1,7%), trombocitopenia (1,5%), encefalopatia (1,5%), dispnea (1,5%), crisi convulsive (1,0), alterazioni dello stato mentale (1,0%), ipossia (0,7%) e coagulazione intravascolare disseminata (0,5%).

Le reazioni avverse di grado 3 o 4 più comuni ($\geq 5\%$) sono state neutropenia (77,3%), anemia (50,9%), trombocitopenia (42,5%), leucopenia (31,5%), linfopenia (25,9%), ipofosfatemia (19,8%), infezioni - patogeno non specificato (15,2%), neutropenia febbrile (10,5%), infezioni virali (7,6%), infezione polmonare (6,8%), ipertensione (6,6%), ipocalcemia (5,6%) e infezioni batteriche (5,4%).

Le reazioni avverse di grado 3 o 4 sono state osservate più spesso entro le prime 8 settimane post-infusione (93,2%) rispetto a oltre 8 settimane post-infusione (58,1%). Le reazioni avverse di grado 3 o 4 riportate con maggiore frequenza entro le prime 8 settimane dopo l'infusione sono state neutropenia (75,8%), anemia (47,4%), trombocitopenia (38,6%), leucopenia (30,3%), linfopenia (23,5%) e ipofosfatemia (18,3%).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 riassume le reazioni avverse osservate negli studi clinici su 409 pazienti trattati con Abecma nell'ambito dell'intervallo di dosaggio consentito compreso tra 150 e 540×10^6 cellule T che esprimono il recettore CAR (vedere Tabella 6 al paragrafo 5.1 per il corrispondente intervallo di dosaggio di cellule T vitali che esprimono il recettore CAR, nello studio KarMMA). Le reazioni avverse sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3. Reazioni avverse osservate in pazienti trattati con Abecma

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza per tutti i gradi
Infezioni ed infestazioni ^a	Infezioni batteriche Infezioni virali Infezioni - patogeno non specificato Infezioni micotiche	Molto comune Molto comune Molto comune Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febbrile Linfopenia Anemia Coagulazione intravascolare disseminata	Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Comune
Disturbi del sistema immunitario	Sindrome da rilascio di citochine Ipogammaglobulinemia Linfoistocitosi emofagocitica*	Molto comune Molto comune Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipofosfatemia Ipokaliemia Iponatriemia Ipcalcemia Ipoalbuminemia Appetito ridotto Ipomagnesiemia	Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune
Disturbi psichiatrici	Insonnia Delirium ^b	Molto comune Comune
Patologie del sistema nervoso	Encefalopatia ^c Cefalea* Capogiro ^d Afasia ^e Atassia ^f Disfunzione motoria ^g Tremore Crisi convulsive Emiparesi	Molto comune Molto comune Molto comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Non comune
Patologie cardiache	Tachicardia* Fibrillazione atriale*	Molto comune Comune
Patologie vascolari	Ipertensione Ipotensione* ^h	Molto comune Molto comune

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza per tutti i gradi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea Tosse Edema polmonare Ipossia*	Molto comune Molto comune Comune Comune
Patologie gastrointestinali	Vomito Diarrea Nausea Stipsi Emorragia gastrointestinale ⁱ	Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia Mialgia	Molto comune Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia* Stanchezza* ^j Edema ^k Brividi* Astenia	Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Comune
Esami diagnostici	Alanina aminotransferasi aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata Proteina C-reattiva aumentata*	Molto comune Molto comune Comune Comune

* Evento che è stato riportato come manifestazione della CRS.

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

^b Delirium comprende delirium, disorientamento, agitazione, allucinazione, irrequietezza.

^c Encefalopatia include amnesia, bradifrenia, disturbi cognitivi, stato confusionale, riduzione del livello di coscienza, alterazione dell'attenzione, discalculia, disgrafia, encefalopatia, eloquio incoerente, letargia, compromissione della memoria, deterioramento mentale, alterazioni dello stato mentale, encefalopatia metabolica, neurotossicità, sonnolenza, stupore.

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

^e Afasia include afasia, disartria, linguaggio lento e disturbo dell'eloquio.

^f Atassia include atassia, dismetria, alterazione dell'andatura.

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

^h Ipotensione comprende ipotensione, ipotensione ortostatica.

ⁱ Emorragia gastrointestinale include emorragia gastrointestinale, sanguinamento gengivale, ematochezia, emorragia emorroidale, melena, emorragia della bocca.

^j Stanchezza comprende stanchezza, malessere.

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da rilascio di citochine

Negli studi aggregati (KarMMA, CRB-401 e KarMMA-3), casi di CRS si sono verificati nell'84,6% dei pazienti trattati con Abecma. Casi di CRS di grado ≥ 3 (Lee et al, 2014) si sono verificati nel 5,1% dei pazienti, mentre CRS fatale (grado 5) è stata riportata nello 0,7% dei pazienti. Il tempo di insorgenza mediano, per eventi di qualsiasi grado, è stato di 1 giorno (intervallo: da 1 a 17) e la durata mediana della CRS è stata di 4 giorni (intervallo: da 1 a 63).

Le manifestazioni più comuni della CRS ($\geq 10\%$) includevano piressia (82,6%), ipotensione (29,1%), tachicardia (24,7%), brividi (18,8%), ipossia (15,9%), cefalea (11,2%) e proteina C-reattiva aumentata (10,5%). Eventi di grado ≥ 3 che possono essere osservati in associazione a CRS includono fibrillazione atriale, sindrome da perdita capillare, ipotensione, ipossia e HLH/MAS.

Dei 409 pazienti, il 59,7% ha ricevuto tocilizumab; il 37,2% ha ricevuto una singola dose mentre il 22,5% ha ricevuto più di 1 dose di tocilizumab per il trattamento della CRS. In generale, il 22,7% dei pazienti ha ricevuto almeno 1 dose di corticosteroidi per il trattamento della CRS. Dei 92 pazienti negli studi KarMMA e CRB-401 che hanno ricevuto la dose target di 450×10^6 cellule T che

esprimono il recettore CAR, il 54,3% ha ricevuto tocilizumab e il 22,8% ha ricevuto almeno 1 dose di corticosteroidi per il trattamento della CRS. Dei 225 pazienti nello studio KarMMA-3 che hanno ricevuto l'infusione di Abecma, il 71,6% ha ricevuto tocilizumab e il 28,4% ha ricevuto almeno 1 dose di corticosteroidi per il trattamento della CRS. Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Reazioni avverse neurologiche

Negli studi aggregati, indipendentemente dall'attribuzione di neurotossicità da parte dello sperimentatore, nei 409 pazienti le reazioni avverse neurologiche o psichiatriche più frequenti ($\geq 5\%$) comprendevano cefalea (22,5%), capogiro (12,5%), stato confusionale (11,0%), insonnia (10,3%), ansia (5,9%), tremore (5,6%) e sonnolenza (5,6%). Altre reazioni avverse neurologiche verificatesi con una frequenza minore e considerate clinicamente rilevanti comprendevano encefalopatia (3,4%) e afasia (2,9%).

Casi di neurotossicità identificata dagli sperimentatori, che è stato il metodo principale di valutazione della neurotossicità associata alle cellule CAR T negli studi KarMMA e KarMMA-3, sono stati osservati in 57 (16,1%) dei 353 pazienti trattati con Abecma, compresi casi di grado 3 o 4 nel 3,1% dei pazienti (senza alcun evento di grado 5). Il tempo mediano alla comparsa del primo evento è stato di 3 giorni (intervallo: da 1 a 317; un paziente ha sviluppato encefalopatia al Giorno 317 in seguito a un peggioramento di infezione polmonare e colite da *Clostridium difficile*). La durata mediana è stata di 3 giorni (intervallo: da 1 a 252; un paziente ha sviluppato neurotossicità [Grado 3 come grado più elevato] 43 giorni dopo l'infusione di ide-cel, che si è risolta dopo 252 giorni). In generale, il 7,1% dei pazienti ha ricevuto almeno 1 dose di corticosteroidi per il trattamento di neurotossicità associata alle cellule CAR T.

Nello studio KarMMA, a tutti i livelli di dose target, il 7,8% dei pazienti ha ricevuto almeno 1 dose di corticosteroidi per il trattamento di neurotossicità associata alle cellule CAR T, mentre alla dose target di 450×10^6 cellule T che esprimono il recettore CAR, il 14,8% dei pazienti ha ricevuto almeno 1 dose di corticosteroidi.

Nello studio KarMMA-3, in tutti i pazienti che hanno ricevuto l'infusione di Abecma all'intervallo di dose target, il 6,7% dei pazienti ha ricevuto almeno 1 dose di corticosteroidi per il trattamento di neurotossicità associata alle cellule CAR T.

Nei 353 pazienti degli studi KarMMA e KarMMA-3, le manifestazioni più comuni di neurotossicità identificata dallo sperimentatore ($\geq 2\%$) includevano stato confusionale (8,5%), encefalopatia (3,4%), sonnolenza (2,8%), afasia (2,5%), tremore (2,3%), alterazione dell'attenzione (2,0%) e disgrafia (2,0%). Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Neutropenia febbrile e infezioni

Negli studi aggregati, le infezioni si sono manifestate nel 62,8% dei pazienti. Infezioni di grado 3 o 4 si sono verificate nel 23,2% dei pazienti. Infezioni di grado 3 o 4 da patogeno non specificato si sono verificate nel 15,2%, infezioni virali nel 7,6%, infezioni batteriche nel 4,6% e infezioni micotiche nell'1,2% dei pazienti. Infezioni fatali da patogeno non specificato sono state riportate nel 2,0% dei pazienti, lo 0,7% dei pazienti ha manifestato infezioni micotiche o virali con esito fatale e lo 0,2% dei pazienti ha manifestato infezioni batteriche con esito fatale. Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Casi di neutropenia febbrile (di grado 3 o 4) sono stati osservati nel 10,8% dei pazienti dopo l'infusione di Abecma. La neutropenia febbrile può manifestarsi in concomitanza con CRS. Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Citopenie prolungate

I pazienti possono presentare citopenie prolungate a seguito di chemioterapia linfodepletiva e infusione di Abecma. Negli studi aggregati, per il 38,2% dei 395 pazienti che hanno manifestato neutropenia di grado 3 o 4 e per il 71,3% dei 230 pazienti che hanno manifestato trombocitopenia di grado 3 o 4 durante il primo mese successivo all'infusione di Abecma non vi è stata risoluzione

all'ultima valutazione del primo mese. Dei 151 pazienti con neutropenia che non si era risolta entro il mese 1, l'88,7% ha risolto la neutropenia di grado 3 o 4 con un tempo mediano di recupero dopo l'infusione di Abecma pari a 1,9 mesi. Dei 164 pazienti con trombocitopenia che non si era risolta entro il mese 1, il 79,9% ha risolto la trombocitopenia di grado 3 o 4 con un tempo mediano di recupero pari a 2,0 mesi. Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Ipogammaglobulinemia

Casi di ipogammaglobulinemia sono stati riportati nel 13,7% dei pazienti trattati con Abecma negli studi aggregati, con un tempo mediano di insorgenza di 90 giorni (intervallo da 1 a 326). Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Immunogenicità

Abecma ha il potenziale di indurre anticorpi anti-CAR. Negli studi clinici, l'immunogenicità umorale di Abecma è stata misurata mediante la determinazione degli anticorpi anti-CAR nel siero pre- e post-somministrazione. Negli studi aggregati KarMMa, CRB-401 e KarMMa-3, il 3,2% dei pazienti è risultato positivo agli anticorpi anti-CAR pre-infusione e sono stati rilevati anticorpi anti-CAR post-infusione nel 56,2% dei pazienti. Non vi è alcuna evidenza che la presenza di anticorpi anti-CAR preesistenti o post-infusione influisca sull'espansione cellulare, sulla sicurezza o sull'efficacia di Abecma.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

I dati relativi al sovradosaggio con Abecma sono limitati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XL07

Meccanismo d'azione

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

Efficacia e sicurezza clinica

KarMMa-3

KarMMa-3 era uno studio multicentrico in aperto, randomizzato, controllato, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Abecma, rispetto a regimi standard, in pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che avevano ricevuto da due a quattro precedenti regimi anti-mieloma, includenti un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e daratumumab, e che

risultavano refrattari al più recente regime anti-mieloma ricevuto. Un regime standard era stato assegnato a ogni paziente prima della randomizzazione, a seconda del trattamento anti-mieloma più recente ricevuto dal paziente. I regimi standard consistevano in daratumumab, pomalidomide, desametasone (DPd), daratumumab, bortezomib, desametasone (DVd), ixazomib, lenalidomide, desametasone (IRd), carfilzomib, desametasone (Kd) o elotuzumab, pomalidomide, desametasone (EPd). Nei pazienti randomizzati nel braccio Abecma, il regime standard assegnato doveva essere utilizzato come terapia ponte, se clinicamente indicato.

Lo studio includeva pazienti che avevano conseguito una risposta (risposta minima o migliore) ad almeno 1 precedente regime di trattamento e che avevano un performance status ECOG di 0 o 1. Dallo studio erano stati esclusi i pazienti affetti da mieloma con coinvolgimento del SNC, anamnesi di disturbi a carico del SNC (come crisi convulsive), precedente trapianto di cellule staminali emopoietiche (SCT) allogenico o precedente trattamento con un agente terapeutico antitumorale basato su terapia genica, terapia antitumorale cellulare sperimentale o terapia diretta contro BCMA, trattamento in corso con immunosoppressori, clearance della creatinina sierica < 45 mL/min, aspartato aminotransferasi (AST) o alanina aminotransferasi (ALT) sierica > 2,5 volte il limite superiore della norma e frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) < 45%. Inoltre, i pazienti erano stati esclusi in caso di conta assoluta dei neutrofili < 1 000/μL e conta piastrinica < 75 000/μL per i pazienti nei quali < 50% delle cellule nucleate del midollo osseo era costituito da plasmacellule, e conta piastrinica < 50 000/μL per i pazienti nei quali ≥ 50% delle cellule nucleate del midollo osseo era costituito da plasmacellule.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere Abecma (N = 254) o regimi standard (N = 132) per il mieloma multiplo recidivato e refrattario. La randomizzazione era stratificata per età, numero di regimi anti-mieloma precedenti e anomalie citogenetiche ad alto rischio. I pazienti trattati con regimi standard potevano ricevere Abecma in caso di progressione della malattia confermata.

I pazienti randomizzati ad Abecma dovevano ricevere una chemioterapia linfodepletiva costituita da ciclofosfamide (300 mg/m² per infusione EV una volta al giorno per 3 giorni) e fludarabina (30 mg/m² per infusione EV una volta al giorno per 3 giorni) a partire da 5 giorni prima della data di infusione programmata di Abecma. Era consentito fino a 1 ciclo di terapia antitumorale DPd, DVd, IRd, Kd o EPd per controllo della malattia (terapia ponte [terapia bridging]) tra l'afèresi e fino a 14 giorni prima dell'inizio della chemioterapia linfodepletiva.

Dei 254 pazienti randomizzati ad Abecma, 249 (98%) pazienti sono stati sottoposti a leucaferesi e 225 (88,6%) hanno ricevuto Abecma. Dei 225 pazienti, 192 (85,3%) hanno ricevuto la terapia ponte (terapia bridging). Ventinove pazienti non hanno ricevuto Abecma a causa di decesso (n = 4), evento avverso (n = 5), ritiro del paziente dallo studio (n = 2), decisione del medico (n = 7), mancato soddisfacimento dei criteri di trattamento per la chemioterapia linfodepletiva (n = 8) o fallimento della produzione (n = 3).

L'intervallo di dosaggio consentito era compreso tra 150 e 540 × 10⁶ cellule T che esprimono il recettore CAR. La dose mediana effettivamente ricevuta è stata di 445,3 × 10⁶ cellule T che esprimono il recettore CAR (intervallo: da 174,9 a 529,0 × 10⁶ cellule T che esprimono il recettore CAR). Il tempo mediano tra la leucaferesi e la disponibilità del prodotto è stato di 35 giorni (intervallo: da 24 a 102 giorni), mentre il tempo mediano tra la leucaferesi e l'infusione è stato di 49 giorni (intervallo: da 34 a 117 giorni).

Dei 132 pazienti randomizzati ai regimi standard, 126 (95,5%) pazienti hanno ricevuto il trattamento. Sei pazienti hanno interrotto lo studio senza ricevere il trattamento a causa di progressione della malattia (n = 1), ritiro del paziente dallo studio (n = 3) o decisione del medico (n = 2). I pazienti trattati con regimi standard potevano ricevere Abecma, su richiesta dello sperimentatore, in caso di progressione della malattia confermata da parte del comitato di revisione indipendente (IRC) sulla

base dei criteri dell'International Myeloma Working Group (IMWG), e conferma dell'eleggibilità. Dei pazienti eleggibili, 69 (54,8%) sono stati sottoposti a leucaferesi e 60 (47,6%) hanno ricevuto Abecma.

La Tabella 4 riassume le caratteristiche dei pazienti e della malattia al basale nello studio KarMMa-3.

Tabella 4. Caratteristiche demografiche/patologiche al basale per i pazienti nello studio KarMMa-3

Caratteristica	Abecma (N = 254)	Regimi standard (N = 132)
Età (anni)		
Mediana (min, max)	63 (30, 81)	63 (42, 83)
≥ 65 anni, n (%)	104 (40,9)	54 (40,9)
≥ 75 anni, n (%)	12 (4,7)	9 (6,8)
Sesso, maschile, n (%)	156 (61,4)	79 (59,8)
Etnia, n (%)		
Asiatica	7 (2,8)	5 (3,8)
Nera	18 (7,1)	18 (13,6)
Bianca	172 (67,7)	78 (59,1)
Performance status 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)
Pazienti con plasmocitoma extramidollare, n (%)	61 (24,0)	32 (24,2)
Tempo dalla diagnosi iniziale (anni)		
n	251	131
mediana (min, max)	4,1 (0,6, 21,8)	4,0 (0,7, 17,7)
Precedente trapianto di cellule staminali, n (%)	214 (84,3)	114 (86,4)
Anomalie citogenetiche al basale, n (%)^b		
Ad alto rischio ^c	107 (42,1)	61 (46,2)
Non ad alto rischio	114 (44,9)	55 (41,7)
Non valutabile/mancante	33 (13,0)	16 (12,1)
Stadio ISS revisionato al basale (derivato)^d, n (%)		
Stadio I	50 (19,7)	26 (19,7)
Stadio II	150 (59,1)	82 (62,1)
Stadio III	31 (12,2)	14 (10,6)
Non noto	23 (9,1)	10 (7,6)
Distribuzione dei precedenti regimi anti-mieloma, n (%)		
2	78 (30,7)	39 (29,5)
3	95 (37,4)	49 (37,1)

4	81 (31,9)	44 (33,3)
Stato di refrattarietà alle precedenti classi di terapia, n (%)		
IMiD	224 (88,2)	124 (93,9)
Inibitore del proteasoma (PI)	189 (74,4)	95 (72,0)
Anticorpi anti-CD38	242 (95,3)	124 (93,9)
Tripla refrattarietà^e, n (%)	164 (64,6)	89 (67,4)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (Gruppo cooperativo orientale di oncologia); IMiD = agenti immunomodulatori; ISS = International Staging System (sistema di stadiazione internazionale); max = massimo; min = minimo

^a Tutti i soggetti avevano un punteggio ECOG di 0 o 1 allo screening, ma il punteggio ECOG poteva essere > 1 al basale.

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

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

^d Lo stadio ISS revisionato (revised ISS) era stato ricavato sulla base di stadio ISS, anomalie citogenetiche e livelli sierici di lattato deidrogenasi al basale.

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

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS), secondo i criteri uniformi di risposta del gruppo internazionale di lavoro sul mieloma (*International Myeloma Working Group*, IMWG), valutata da un comitato di revisione indipendente (*Independent Review Committee*, IRC). Altre misure di efficacia comprendevano il tasso di risposta globale (*overall response rate*, ORR), la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) e gli esiti riferiti dal paziente. In un'analisi ad interim pre-specificata all'80% della frazione di informazione, con un tempo mediano di follow-up di 18,6 mesi, Abecma ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS rispetto al braccio randomizzato a regimi standard; HR = 0,493 (IC al 95%: 0,38, 0,65, *p value* a due code < 0,0001). I risultati della successiva analisi primaria (riportati nella Tabella 5 e nella Figura 1), con un tempo mediano di follow-up di 30,9 mesi, erano coerenti con l'analisi ad interim.

Tabella 5. Sintesi dei risultati di efficacia dello studio KarMMa-3 (popolazione intent-to-treat)

	Braccio Abecma (N = 254)	Braccio regimi standard (N = 132)
Sopravvivenza libera da progressione		
Numero di eventi, n (%)	184 (72,4)	105 (79,5)
Mediana, mesi [IC al 95%] ^a	13,8 [11,8, 16,1]	4,4 [3,4, 5,8]
Hazard ratio [IC al 95%] ^b	0,49 [0,38, 0,63]	
Tasso di risposta globale		
n (%)	181 (71,3)	56 (42,4)
IC al 95% (%) ^c	(65,7, 76,8)	(34,0, 50,9)
CR o migliore (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)

	Braccio Abecma (N = 254)	Braccio regimi standard (N = 132)
DOR se la risposta migliore è CR		
N	111	7
Mediana, mesi [IC al 95%]	15,7 [12,1, 22,1]	24,1 [4,6, NA]
DOR se la risposta migliore è PR		
N	181	56
Mediana, mesi [IC al 95%]	16,5 [12,0, 19,4]	9,7 [5,4, 15,5]
Stato di negatività per la MRD mediante NGS con risposta ≥ CR		
Tasso di negatività per la MRD, n (%) ^d	57 (22,4)	1 (0,8)
IC al 95% (%) ^c	(17,3, 27,6)	(0,0, 2,2)

IC = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; DOR: durata della risposta; MRD = malattia minima residua; PR = risposta parziale; sCR = risposta completa stringente; VGPR = risposta parziale molto buona.

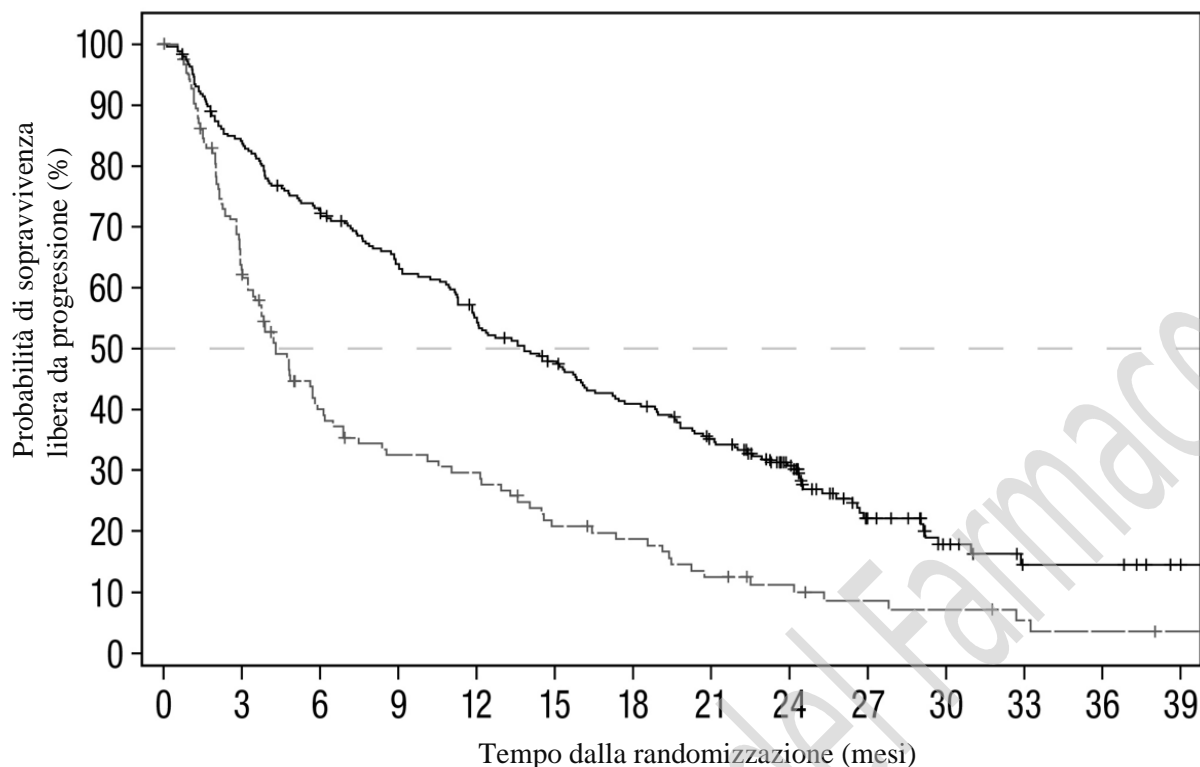
^a Stima di Kaplan-Meier.

^b Basato sul modello dei rischi proporzionali di Cox univariato stratificato.

^c Intervallo di confidenza di Wald a due code.

^d La negatività per la MRD era definita come la percentuale di tutti i pazienti nella popolazione ITT che raggiungevano la CR o CR stringente e che erano negativi per la MRD in qualsiasi punto temporale nei 3 mesi prima di raggiungere la CR o CR stringente fino al momento della progressione o del decesso. Basato su una soglia di 10^{-5} utilizzando il ClonoSEQ, un test di sequenziamento di nuova generazione (*next-generation sequencing*, NGS).

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione basata sulla valutazione dell'IRC nello studio KarMMa-3 (popolazione intent-to-treat)



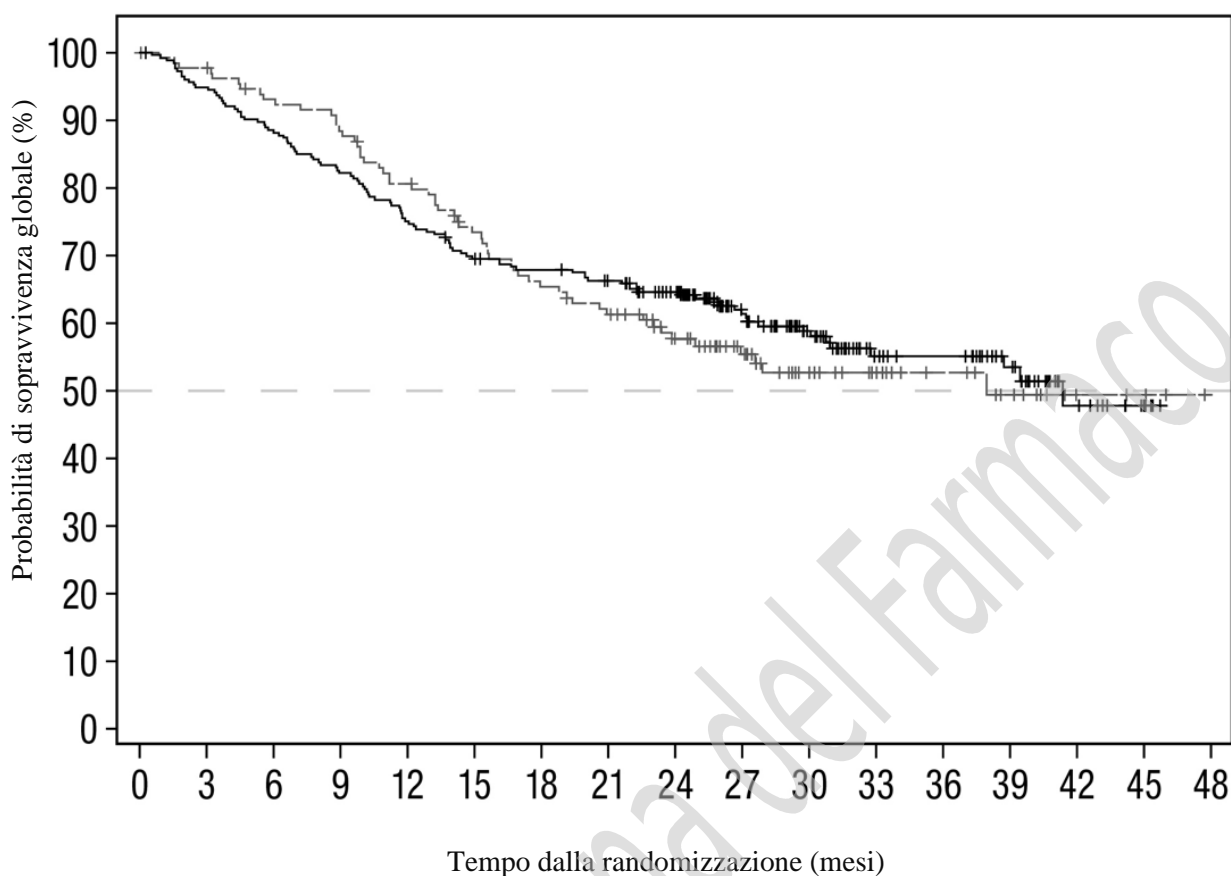
Numero di soggetti a rischio

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

Al momento dell'analisi finale per la PFS, era stato raggiunto il 74% degli eventi di OS pianificati. I pazienti trattati con regimi standard avevano la possibilità di ricevere Abecma dopo conferma della progressione della malattia; i dati della OS sono stati quindi condizionati dai 74 (56,1%) pazienti del braccio randomizzato ai regimi standard che hanno ricevuto Abecma come terapia successiva. La OS mediana per Abecma è stata di 41,4 mesi (IC al 95%: 30,9, NR) rispetto a 37,9 mesi con regimi standard (IC al 95%: 23,4, NR); HR = 1,01 (IC al 95%: 0,73, 1,40). La Figura 2 mostra la curva di Kaplan-Meier per la OS nella popolazione intent-to-treat (non corretta per il crossover).

Rispetto al braccio randomizzato ai regimi standard (9/132; 6,8%), una percentuale più elevata di pazienti è deceduta nei 6 mesi successivi alla randomizzazione nel braccio Abecma (30/254; 11,8%). Dei 30 pazienti nel braccio Abecma con un evento di decesso precoce, 17 pazienti non avevano mai ricevuto il trattamento con Abecma, e 13 di questi 17 pazienti sono deceduti per progressione della malattia. Fattori di rischio elevato quali anomalie citogenetiche ad alto rischio, stadio III secondo R-ISS, presenza di plasmocitoma extramidollare o carico tumorale elevato (vedere paragrafo 4.4 sulla malattia a rapida progressione) sono associati a un rischio più elevato di morte precoce.

Figura 2. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale basata sulla valutazione dell'IRC nello studio KarMMa-3 (popolazione intent-to-treat)



Numero di soggetti a rischio

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

KarMMa

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

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

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

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

Le dosi target dello studio clinico erano 150, 300 o 450 x 10⁶ cellule T che esprimono il recettore CAR per infusione. L'intervallo di dosaggio consentito era compreso tra 150 e 540 x 10⁶ cellule T che esprimono il recettore CAR.

La Tabella 6 sottostante mostra i livelli di dosaggio target utilizzati nello studio clinico sulla base della quantità totale di cellule T che esprimono il recettore CAR e il corrispondente intervallo di dosaggio effettivo somministrato definito come cellule T vitali che esprimono il recettore CAR.

Tabella 6. Dosaggio di cellule T che esprimono il recettore CAR totali con corrispondente intervallo di dosaggio di cellule T vitali che esprimono il recettore CAR (x 10⁶) – studio KarMMA

Dosaggio target basato sulla quantità totale di cellule T che esprimono il recettore CAR, vitali e non vitali (x 10 ⁶)	Cellule T vitali che esprimono il recettore CAR (x10 ⁶) (min, max)
150	133-181
300	254-299
450	307-485

La Tabella 7 riassume le caratteristiche dei pazienti e della malattia al basale per la popolazione arruolata e trattata nello studio.

Tabella 7. Caratteristiche demografiche/patologiche al basale della popolazione in studio – studio KarMMA

Caratteristica	Totale arruolati (N = 140)	Totale trattati (N = 128)
Età (anni)		
Mediana (min, max)	60,5 (33, 78)	60,5 (33, 78)
≥ 65 anni, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 anni, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Sesso, maschile, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Etnia, n (%)		
Asiatica	3 (2,1)	3 (2,3)
Nera	8 (5,7)	6 (4,7)
Bianca	113 (80,7)	103 (80,5)
Performance status ECOG, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)

Caratteristica	Totale arruolati (N = 140)	Totale trattati (N = 128)
Pazienti con plasmocitoma extramidollare, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Tempo dalla diagnosi iniziale (anni), mediana (min, max)	6 (1,0, 17,9)	6 (1,0, 17,9)
Precedente trapianto di cellule staminali, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Elevato rischio citogenetico al basale^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Stadio ISS revisionato al basale (derivato)^d, n (%)		
Stadio I	14 (10,0)	14 (10,9)
Stadio II	97 (69,3)	90 (70,3)
Stadio III	26 (18,6)	21 (16,4)
Non noto	3 (2,1)	3 (2,3)
Numero di precedenti terapie anti-mieloma^e, mediana (min, max)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Tripla refrattarietà^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Clearance della creatinina (mL/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
Da 30 a < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
Da 45 a < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
Da 60 a < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

max = massimo; min = minimo

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

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

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

^d Lo stadio del Sistema di stadiazione internazionale (ISS) revisionato era stato ricavato sulla base di stadio ISS, anomalie citogenetiche e livelli sierici di lattato deidrogenasi al basale.

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

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

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

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

I risultati di efficacia per le dosi target dello studio clinico (da 150 a 450×10^6 cellule T che esprimono il recettore CAR) sono riportati nella Tabella 8. Il follow-up mediano è stato di 19,9 mesi per tutti i pazienti trattati con Abecma.

Tabella 8. Sintesi dei dati di efficacia in base allo studio KarMMa

	Arruolati ^a (N = 140)	Popolazione trattata Dose target di Abecma (cellule T che esprimono il recettore CAR)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Totale 150-450 x 10 ⁶ (N = 128)
Tasso di risposta globale (sCR + CR + VGPR + PR), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
IC al 95% ^c	59,4, 74,9	6,8, 93,2	56,4, 79,1	68,6, 90,7	65,8, 81,1
CR o migliore, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
IC al 95% ^c	22,4, 37,6	0,6, 80,6	18,4, 40,6	25,9, 53,1	24,7, 40,9
VGPR o migliore, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
IC al 95% ^c	40,3, 56,9	6,8, 93,2	32,4, 56,7	50,6, 77,3	44,5, 61,8
Stato di negatività per la MRD^d e risposta ≥ CR					
Basato su pazienti trattati	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
IC al 95%	–	0,6, 80,6	14,8, 36,0	15,0, 39,7	17,8, 33,4
Tempo alla risposta, n	94	2	48	44	94
Mediana (mesi)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Min, max	0,5, 8,8	1,0, 1,0	0,5, 8,8	0,9, 2,0	0,5, 8,8
Durata della risposta (PR o migliore)^e, n	94	2	48	44	94
Mediana (mesi)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
IC al 95%	8,0, 11,4	2,8, 28,8	5,4, 11,0	10,3, 17	8,0, 11,4

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

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

^b La dose di 150 x 10⁶ cellule T che esprimono il recettore CAR non fa parte dell'intervallo di dosaggio approvato.

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

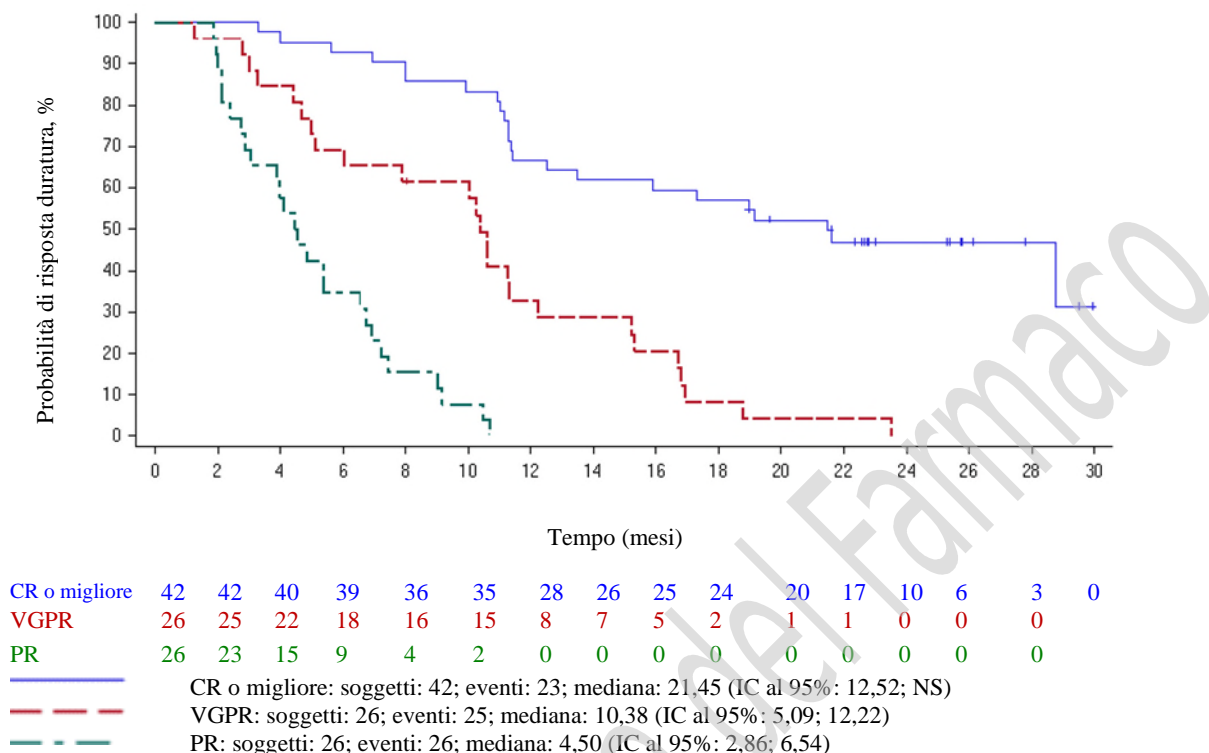
^d In base a una soglia di 10⁻⁵ utilizzando un test di sequenziamento di nuova generazione. L'IC al 95% per la percentuale di negatività per la MRD utilizza l'IC esatto secondo il metodo di Clopper-Pearson per i livelli di dose target individuali e per la popolazione trattata.

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

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

La curva di Kaplan-Meier della durata della risposta in base alla migliore risposta globale è mostrata nella Figura 3.

Figura 3. Curva di Kaplan-Meier della durata della risposta basata sulla revisione di un comitato di risposta indipendente secondo i criteri IMWG – per migliore risposta globale (popolazione trattata con Abecma – studio KarMMA)



IC = intervallo di confidenza; IMWG = Gruppo di lavoro internazionale per il mieloma; NS = non stimabile. Nella Figura 3, sono inclusi due pazienti con una dose di 150×10^6 cellule T che esprimono il recettore CAR, che non fa parte dell'intervallo di dosaggio approvato.

Popolazioni speciali

Anziani

Nelle sperimentazioni cliniche di Abecma, 163 (39,9%) pazienti avevano un'età ≥ 65 anni e 17 (4,2%) avevano un'età ≥ 75 anni. Tra questi pazienti e quelli di età inferiore a 65 anni non sono state riscontrate differenze clinicamente significative nella sicurezza o nell'efficacia di Abecma.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

I livelli transgenici di Abecma sono stati correlati positivamente alla risposta tumorale obiettiva (risposta parziale o migliore). Nei pazienti trattati con Abecma nello studio KarMMA-3, i livelli di C_{max} mediani nei pazienti rispondenti (N = 180) sono stati circa 5,4 volte superiori rispetto ai corrispondenti livelli nei pazienti non rispondenti (N = 40). L' $AUC_{0-28\text{giorni}}$ mediana nei pazienti rispondenti (N = 180) è stata circa 5,5 volte superiore a quella dei pazienti non rispondenti (N = 38). Nei pazienti trattati con

Abecma nello studio KarMMa, i livelli di C_{max} mediani nei pazienti rispondenti (N = 93) sono stati circa 4,5 volte superiori rispetto ai corrispondenti livelli nei pazienti non rispondenti (N = 34). L'AUC_{0-28giorni} mediana nei pazienti rispondenti (N = 93) è stata circa 5,5 volte superiore a quella dei pazienti non rispondenti (N = 32).

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica

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

Effetti di età, peso, sesso o etnia

L'età (intervallo: da 30 a 81 anni) non ha avuto alcun impatto sui parametri di espansione di Abecma. La farmacocinetica di Abecma in pazienti di età inferiore a 18 anni non è stata valutata.

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

CryoStor CS10 (contiene dimetilsolfossido)

Sodio cloruro

Sodio gluconato

Sodio acetato triidrato

Potassio cloruro

Magnesio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

1 anno.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Abecma deve essere conservato in vapori di azoto liquido (≤ -130 °C) e deve rimanere congelato fino al momento in cui il paziente è pronto per il trattamento, in modo da garantire la disponibilità di cellule vitali per la somministrazione al paziente. Il medicinale scongelato non deve essere ricongelato.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Abecma deve essere trasportato all'interno della struttura in contenitori chiusi, ermetici e a prova di rottura o perdita.

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Gli operatori sanitari che manipolano Abecma devono prendere le opportune precauzioni (indossare guanti e occhiali protettivi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Preparazione prima della somministrazione

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

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

Scongelamento

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

Somministrazione

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

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

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

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/21/1539/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 agosto 2021

Data del rinnovo più recente: 08 giugno 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

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

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

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

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Elementi chiave:

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

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

- garantendo un immediato accesso in loco a una dose di tocilizumab per paziente prima dell'infusione di Abecma. Il centro di trattamento deve avere accesso a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea dei medicinali, garantendo la disponibilità in loco di misure adeguate alternative a tocilizumab per trattare la CRS.
- garantendo che gli operatori sanitari coinvolti nel trattamento di un paziente abbiano completato il programma educativo.

Programma educativo

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

Programma educativo per gli operatori sanitari

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

- identificazione della CRS e reazioni avverse neurologiche gravi;
- gestione della CRS e reazioni avverse neurologiche gravi;
- monitoraggio adeguato della CRS e reazioni neurologiche gravi;
- comunicazione di tutte le informazioni rilevanti ai pazienti;
- garanzia di un immediato accesso in loco a una dose di tocilizumab per paziente prima dell'infusione di Abecma. Il centro di trattamento deve avere accesso a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea dei medicinali, garanzia della disponibilità in loco di misure adeguate alternative a tocilizumab per trattare la CRS;
- recapiti per l'analisi di campioni tumorali dopo lo sviluppo di una neoplasia maligna secondaria originata da cellule T;
- comunicazione di informazioni sullo studio di follow-up a lungo termine per la sicurezza e l'efficacia e sull'importanza di contribuire a tale studio;
- garanzia che le reazioni avverse siano adeguatamente e correttamente segnalate;
- garanzia che siano fornite istruzioni dettagliate sulla procedura di scongelamento.

Programma educativo per il paziente

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

- i rischi di CRS e reazioni avverse neurologiche gravi associate ad Abecma;
- la necessità di riferire immediatamente i sintomi di CRS e neurotossicità (NT) sospette al proprio medico curante;
- la necessità di rimanere in prossimità del luogo nel quale è stato ricevuto Abecma per almeno 4 settimane dopo l'infusione di Abecma;
- la necessità di portare sempre con sé la scheda per il paziente;

- un promemoria per i pazienti riguardo alla necessità di mostrare la scheda per il paziente a tutti gli operatori sanitari, anche in condizioni di emergenza, e un messaggio per gli operatori sanitari che li informa che il paziente è in trattamento con Abecma;
 - campi per annotare i recapiti del medico prescrittore e il numero del lotto.
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

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

Descrizione	Tempistica
<p>Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Abecma in pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio condurrà uno studio prospettico basato sui dati derivanti da un registro, secondo un protocollo concordato, e ne presenterà i risultati.</p>	<p>Rapporti intermedi da presentare in conformità al RMP.</p> <p>Rapporto finale: 1° trimestre del 2043</p>