Bristol Myers Squibb®

ABECMA® 260–500 × 10^6 Zellen Infusionsdispersion

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ABECMA® 260–500 × 10^6 Zellen Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Abecma (Idecabtagen vicleucel) ist ein auf genetisch veränderten autologen Zellen basierendes Arzneimittel, das T-Zellen enthält, welche *ex vivo* transduziert wurden, indem ein replikationsunfähiger, lentiviraler Vektor (LVV) verwendet wurde, der für einen chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, welcher das B-Zell-Reifungsantigen (*B-cell maturation antigen*, BCMA) erkennt. Dieser CAR umfasst ein murines, einzelkettiges Anti-human-BCMA-variables Fragment (scFv), verknüpft mit einer kostimulatorischen Domäne 4-1BB und einer Signaldomäne von CD3-zeta.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel von Abecma enthält Idecabtagen vicleucel in einer chargenabhängigen Konzentration von autologen T-Zellen, die genetisch verändert wurden, um einen gegen BCMA gerichteten chimären Antigenrezeptor zu exprimieren (CAR-positive lebensfähige T-Zellen). Das Arzneimittel ist in einem oder mehreren Infusionsbeutel(n) abgefüllt, die insgesamt eine Zelldispersion von 260 bis 500 × 10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen, suspendiert in einer Lösung mit Kryokonservierungsmittel, enthalten.

Jeder Infusionsbeutel enthält 10–30 ml, 30–70 ml oder 55–100 ml Infusionsdispersion.

Die zelluläre Zusammensetzung und die finale Zellzahl variieren zwischen den patientenindividuellen Chargen. Zusätzlich zu T-Zellen können natürliche Killerzellen (NK-Zellen) vorhanden sein. Die quantitativen Angaben zu dem Arzneimittel, einschließlich der Anzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel, sind der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (*release for infusion certificate*, RfIC) im Deckel des für den Transport verwendeten Kryotransportbehälters zu entnehmen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 5 % Dimethylsulfoxid (DMSO), bis zu 752 mg Natrium und bis zu 274 mg Kalium pro Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion.

Eine farblose Dispersion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Abecma ist indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Abecma muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden.

Die Abecma-Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden, das über Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen verfügt und das in der Anwendung von Abecma und im Management von Patienten, die mit Abecma behandelt werden, geschult ist.

Vor der Infusion von Abecma müssen mindestens eine Dosis Tocilizumab zur Anwendung bei Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) sowie eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (*shortages catalogue*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung des CRS anstelle von Tocilizumab zur Verfügung stehen.

Dosierung

Abecma ist nur für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Dispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einem oder mehreren Infusionsbeutel/n. Die Zieldosis beträgt 420 × 10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 260 bis 500 × 10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen. Weitere Informationen zur Dosis sind derbeigefügten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) zu entnehmen.

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)
Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, bestehend aus Cyclophosphamid 300 mg/m^2/Tag intravenös (i. v.) und Fludarabin 30 mg/m^2/Tag i. v., soll über 3 Tage verabreicht werden. Für Informationen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion siehe die Fachinformationen von Cyclophosphamid und Fludarabin.

Abecma ist 2 Tage bis maximal 9 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion zu verabreichen. Die Verfügbarkeit von Abecma muss vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bestätigt sein. Bei einer Verzögerung der Abecma-Infusion von mehr als 9 Tagen sollte der Patient vor dem Erhalt von Abecma erneut mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion behandelt werden, wenn seit der letzten Chemotherapie zur Lymphozytendepletion mindestens 4 Wochen verstrichen sind.

Prämedikation
Es wird etwa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Abecma eine Prämedikation mit Paracetamol (500 bis 1.000 mg oral) und Diphenhydramin (12,5 mg i. v. oder 25 bis 50 mg oral) oder einem anderen H_1-Antihistaminikum empfohlen, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu reduzieren.

Die prophylaktische Anwendung von systemischen Kortikosteroiden ist zu vermeiden, da die Anwendung die Aktivität von Abecma beeinträchtigen kann. Therapeutische Dosen von Kortikosteroiden sollten 72 Stunden vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und nach der Abecma-Infusion vermieden werden, außer zur Behandlung von CRS, neurologischen Toxizitäten und anderen lebensbedrohlichen Notfällen (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Beurteilung vor der Infusion
Die Behandlung mit Abecma sollte bei gewissen Risikopatienten aufgeschoben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Überwachung nach der Infusion
- Die Patienten sollten für die ersten 10 Tage nach der Infusion durch das qualifizierte Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome eines CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden.
- Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.
- Die Patienten sollten angewiesen werden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV)
Es liegt keine klinische Erfahrung bei Patienten mit aktiver HIV-, HBV- oder HCV-Infektion vor. Ein Screening auf HBV-, aktive HIV- und aktive HCV-Infektionen muss vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung durchgeführt werden. Leukapherese-Material von Patienten mit aktiver HIV- oder aktiver HCV-Infektion wird für die Abecma-Herstellung nicht akzeptiert (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten
Bei Patienten im Alter von über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abecma bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Abecma ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Anwendung

- Verwenden Sie KEINEN leukozytendepletierenden Filter.
- Stellen Sie sicher, dass Tocilizumab oder – in dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist – geeignete alternative Behandlungen und die Notfallausrüstung vor der Infusion und während der Erholungsphase zur Verfügung stehen.
- Ein zentralvenöser Zugang kann für die Infusion von Abecma verwendet werden und wird bei Patienten mit schlechtem peripherem Zugang empfohlen.
- Vor der Anwendung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf dem Abecma-Infusionsbeutel und den Begleitunterlagen übereinstimmt. Ferner ist die Gesamtzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel anhand der patientenspezifischen Informationen auf der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) zu bestätigen (siehe Abschnitt 4.4).

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Anwendung, Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und Beseitigung von Abecma, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gegenanzeigen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion müssen berücksichtigt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sind die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufzubewahren.

Autologe Anwendung

Abecma ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Abecma darf nicht angewendet werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und auf der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

Rasche Krankheitsprogression

Vor der Auswahl von Patienten für eine Behandlung mit Abecma, sollten Ärzte den Einfluss zytogenetischer Hochrisiko-Anomalien, Revised International Staging System (R-ISS)-Stadium III, eines vorliegenden extramedullären Plasmozytoms oder einer hohen Tumorlast berücksichtigen, insbesondere bei Patienten mit einer raschen Krankheitsprogression, deren Möglichkeit, rechtzeitig eine CAR-T-Zellinfusion zu erhalten, dadurch beeinträchtigt sein könnte. Für diese Patienten kann es besonders wichtig sein, die Brückentherapie zu optimieren. Aufgrund des potentiell erhöhten Risikos eines frühen Todes könnten einige Patienten nicht von einer Behandlung mit Abecma profitieren (siehe Abschnitt 5.1).

Gründe für einen Aufschub der Behandlung

Aufgrund der Risiken, die mit der Abecma-Behandlung verbunden sind, sollte die Infusion bis zu 7 Tage aufgeschoben werden, wenn einer der folgenden Befunde bei einem Patienten vorliegt:

- Nicht abgeklungene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (insbesondere pulmonale Ereignisse, kardiale Ereignisse oder Hypotonie) einschließlich jener, die nach vorangegangener Chemotherapie aufgetreten sind
- Aktive Infektionen oder entzündliche Erkrankungen (einschließlich Pneumonitis, Myokarditis oder Hepatitis)
- Aktive Graft-versus-Host-Krankheit (*graft-versus-host disease*, GvHD)

Begleiterkrankung

Patienten mit aktiver Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) oder unzureichender Nieren-, Leber-, Lungen- oder Herzfunktion sind wahrscheinlich anfälliger für die Folgen der nachstehend beschriebenen Nebenwirkungen und erfordern besondere Aufmerksamkeit.

Pathologie des zentralen Nervensystems

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Abecma bei Patienten mit ZNS-Beteiligung beim Myelom oder anderen vorbestehenden, klinisch relevanten Pathologien des ZNS vor.

Vorherige allogene Stammzelltransplantation

Aufgrund des potenziellen Risikos, dass Abecma GvHD verschlechtert, wird nicht empfohlen, dass Patienten innerhalb von 4 Monaten nach einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) Abecma erhalten. Die Leukapherese für die Abecma-Herstellung sollte mindestens 12 Wochen nach einer allogenen SZT durchgeführt werden.

Vorherige Behandlung mit einer Anti-BCMA-Therapie

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit Abecma bei Patienten vor, die zuvor eine gegen BCMA gerichtete Therapie erhielten.

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit einer erneuten Behandlung von Patienten mit einer zweiten Dosis Abecma vor. Das Ansprechen auf eine erneute Behandlung mit Abecma war unregelmäßig und von kürzerer Dauer im Vergleich zur ersten Behandlung. Bei erneut behandelten Patienten wurden darüber hinaus tödliche Verläufe beobachtet.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

CRS, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Reaktionen, traten nach der Infusion von Abecma auf. Bei nahezu allen Patienten ist zu einem gewissen Schweregrad ein CRS aufgetreten. In klinischen Studien betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines CRS 1 Tag (Spanne: 1 bis 17 Tage) (siehe Abschnitt 4.8).

Überwachung und Management des CRS
Ein CRS sollte anhand des klinischen Bildes identifiziert werden. Die Patienten sollten hinsichtlich anderer Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie untersucht und behandelt werden. Es wurde berichtet, dass das CRS mit Befunden von hämophagozytischer Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) assoziiert ist und die Physiologie der Syndrome sich überschneiden kann. MAS ist eine potenziell lebensbedrohliche Situation und die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen von MAS zu überwachen. Die Behandlung von MAS sollte gemäß den Leitlinien der Behandlungseinrichtung angewendet werden.

Vor der Infusion von Abecma muss eine Dosis Tocilizumab pro Patienten am Behandlungszentrum vorhanden sein und zur Verabreichung zur Verfügung stehen. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung des CRS anstelle von Tocilizumab zur Verfügung haben. Die Patienten sollten für die ersten 10 Tage nach der Infusion von Abecma durch das qualifizierte Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden. Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden. Den Patienten sollte geraten werden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben und unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten sollten.

Bei ersten Anzeichen eines CRS sollte eine Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen, Tocilizumab oder Tocilizumab und Kortikosteroiden eingeleitet werden, wie in Tabelle 1 angegeben. Nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden kann Abecma weiter expandieren und persistieren (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, bei denen CRS auftritt, ist die Herz- und Organfunktion engmaschig zu überwachen, bis die Symptome abgeklungen sind. Bei einem schweren oder lebensbedrohlichen CRS sind eine intensivmedizinische Überwachung und eine supportive Therapie in Erwägung zu ziehen.

Wird bei einem CRS zusätzlich eine neurologische Toxizität vermutet, sollte die neurologische Toxizität gemäß den Empfehlungen in Tabelle 2 behandelt werden und die Intervention für die beiden Reaktionen ist entsprechend den Tabellen 1 und 2 aggressiver zu gestalten.

Eine frühzeitige Eskalation der Therapie (d. h. höhere Kortikosteroid-Dosis, alternative Anti-Zytokin-Wirkstoffe, Anti-T-Zelltherapien) ist bei Patienten mit refraktärem CRS innerhalb von 72 Stunden nach der Infusion von Abecma empfohlen, das durch anhaltendes Fieber, Endorgantoxizität (z. B. Hypoxie, Hypotonie) und/oder HLH/MAS gekennzeichnet ist und dessen Schweregrad sich

innerhalb von 12 Stunden nach den Erstlinien-Interventionen nicht verbessert.

Siehe Tabelle 1

Neurologische Nebenwirkungen

Nach der Behandlung mit Abecma traten neurologische Toxizitäten, wie Aphasie, Enzephalopathie und das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) auf, die möglicherweise schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses einer Neurotoxizität betrug 3 Tage (Spanne: 1 bis 317 Tage; ein Patient entwickelte an Tag 317 eine Enzephalopathie als Folge einer Verschlechterung einer Pneumonie und einer durch *Clostridium difficile* ausgelösten Kolitis). Es wurde auch von Parkinsonismus Grad 3 mit verzögertem Auftreten berichtet. Eine neurologische Toxizität kann gleichzeitig mit CRS, nach dem Abklingen von CRS oder ohne CRS auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Überwachung und Behandlung von neurologischen Toxizitäten

Die Patienten sollten für die ersten 10 Tage nach der Infusion von Abecma durch das qualifizierte Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizitäten überwacht werden. Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden. Den Patienten sollte geraten werden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben und unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizitäten auftreten sollten.

Wenn eine neurologische Toxizität vermutet wird, ist diese gemäß den Empfehlungen in Tabelle 2 zu behandeln. Andere Ursachen von neurologischen Symptomen müssen ausgeschlossen werden. Eine intensivmedizinische supportive Therapie sollte für schwere oder lebensbedrohliche neurologische Toxizitäten bereitgestellt werden.

Wird bei einer neurologischen Toxizität zusätzlich ein CRS vermutet, sollte dieses gemäß den Empfehlungen in Tabelle 1 behandelt und die Intervention für die beiden Reaktionen ist entsprechend den Tabellen 1 und 2 aggressiver zu gestalten.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

Länger anhaltende Zytopenien

Bei den Patienten können länger anhaltende Zytopenien für mehrere Wochen nach der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der Infusion von Abecma auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Das Blutbild sollte vor und nach der Infusion von Abecma überwacht werden. Zytopenien sollten mit einem myeloischen Wachstumsfaktor und Bluttransfusionen gemäß den Leitlinien der Behandlungseinrichtung behandelt werden.

Tabelle 1: Einstufung und Behandlungsleitfaden bei CRS

CRS-Schweregrad[a]	Tocilizumab	Kortikosteroide
Schweregrad 1 Symptome erfordern nur eine symptomatische Behandlung (z. B. Fieber, Übelkeit, Ermüdung, Kopfschmerzen, Myalgie, Unwohlsein).	Bei Auftreten der Symptome nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion symptomatisch behandeln. Wenn die Symptome in weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen und nicht durch unterstützende Maßnahmen allein kontrolliert werden können, Tocilizumab 8 mg/kg i. v. über 1 Stunde in Betracht ziehen (nicht mehr als 800 mg).	–
Schweregrad 2 Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen auf diese an. Sauerstoffbedarf unter 40 % FiO_2 oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder einen Vasopressor in geringer Dosis anspricht, oder Organtoxizität Grad 2.	Tocilizumab 8 mg/kg i. v. über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg).	Dexamethason 10 mg i. v. alle 12 bis 24 Stunden in Betracht ziehen.
Schweregrad 3 Symptome erfordern eine aggressive Intervention und sprechen auf diese an. Fieber, Sauerstoffbedarf größer oder gleich 40 % FiO_2 oder Hypotonie, die einen hochdosierten oder mehrere Vasopressoren erfordert, oder Organtoxizität Grad 3 oder Transaminasenanstieg Grad 4.	Tocilizumab 8 mg/kg i. v. über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg).	Dexamethason (z. B. 10 mg i. v. alle 12 Stunden) verabreichen.
Für Schweregrad 2 und 3: Bei ausbleibender Besserung innerhalb von 24 Stunden oder bei schneller Progression, wiederholen Sie die Anwendung von Tocilizumab und eskalieren die Dosis und Häufigkeit von Dexamethason (20 mg i. v. alle 6 bis 12 Stunden). Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein oder ist die Progression weiterhin rasch, wechseln Sie zu Methylprednisolon 2 mg/kg, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf 4 Mal pro Tag. Wenn Steroide eingeleitet werden, setzen Sie die Steroide für mindestens 3 Dosen fort und schleichen diese über maximal 7 Tage aus. Nach 2 Dosen Tocilizumab ziehen Sie alternative Anti-Zytokin-Wirkstoffe in Betracht. Überschreiten Sie nicht mehr als 3 Dosen Tocilizumab innerhalb von 24 Stunden oder 4 Dosen insgesamt.		
Schweregrad 4 Lebensbedrohliche Symptome. Maschinelle Beatmung, kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) erforderlich oder Organtoxizität Grad 4 (ausgenommen Transaminasenanstieg).	Tocilizumab 8 mg/kg i. v. über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg).	Dexamethason 20 mg i. v. alle 6 Stunden verabreichen.
Für Schweregrad 4: Nach 2 Dosen Tocilizumab ziehen Sie alternative Anti-Zytokin-Wirkstoffe in Betracht. Überschreiten Sie nicht 3 Dosen Tocilizumab innerhalb von 24 Stunden oder 4 Dosen insgesamt. Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein, ziehen Sie Methylprednisolon (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation) oder Anti-T-Zelltherapien wie Cyclophosphamid 1,5 g/m^2 oder andere in Betracht.		

[a] Lee et al., 2014.

Tabelle 2: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Toxizitäten einschließlich ICANS

Schweregrad der neurologischen Toxizität einschließlich Darstellung der Symptome[a]	Kortikosteroide und Antikonvulsiva
Schweregrad 1* Leicht oder asymptomatisch. ICE-Score 7–9[b] oder Getrübter Bewusstseinszustand[c]: wacht spontan auf.	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Wenn diese mindestens 72 Stunden nach der Infusion auftreten, den Patienten beobachten. Wenn diese in weniger als 72 Stunden nach der Infusion auftreten und die Symptome durch unterstützende Maßnahmen allein nicht kontrolliert werden können, Dexamethason 10 mg i. v. alle 12 bis 24 Stunden für 2 bis 3 Tage in Betracht ziehen.
Schweregrad 2* Moderat. ICE-Score 3–6[b] oder Getrübter Bewusstseinszustand[c]: wacht auf Ansprache auf.	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Dexamethason 10 mg i. v. alle 12 Stunden für 2 bis 3 Tage oder länger bei anhaltenden Symptomen initiieren. Bei einer gesamten Steroidexposition von mehr als 3 Tagen Ausschleichen in Betracht ziehen. Steroide werden bei isolierten Kopfschmerzen Grad 2 nicht empfohlen. Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlechtert, die Dosis und/oder Häufigkeit von Dexamethason auf bis zu maximal 20 mg i. v. alle 6 Stunden erhöhen.
Schweregrad 3* Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder Verlängerung des Aufenthalts; invalidisierend. ICE-Score 0–2[b] *wenn der ICE-Score 0 ist, der Patient aber aufweckbar ist (z. B. wach mit globaler Aphasie) und eine Beurteilung erfolgen kann,* oder Getrübter Bewusstseinszustand[c]: erwacht nur bei taktiler Reizung, Oder Krampfanfälle[c], entweder: • jeder klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet, oder • nicht-konvulsive-Anfälle auf dem EEG, die bei Intervention abklingen, Oder erhöhter ICP[c]: fokales/lokales Ödem in der Neurobildgebung.	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Dexamethason 10 bis 20 mg i. v. alle 8 bis 12 Stunden initiieren. Steroide werden bei isolierten Kopfschmerzen Grad 3 nicht empfohlen. Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlechtert, auf Methylprednisolon eskalieren (2 mg/kg Initialaufsättigungsdosis, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf 4 Mal täglich; Ausschleichen innerhalb von 7 Tagen). Wenn ein zerebrales Ödem vermutet wird, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation) und Cyclophosphamid 1,5 g/m² verabreichen.
Schweregrad 4* Lebensbedrohlich. ICE-Score[b] 0 oder Getrübter Bewusstseinszustand[c], entweder: • der Patient ist nicht aufweckbar oder benötigt starke oder sich wiederholende taktile Reize, um zu erwachen, oder • Stupor oder Koma Oder Krampfanfälle[c], entweder: • lebensbedrohlicher länger anhaltender Krampfanfall (> 5 Minuten) oder • sich wiederholende klinische oder elektrische Anfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand, Oder motorische Befunde[c]: • tiefgreifende fokale motorische Schwäche wie z. B. Hemiparese oder Paraparese, Oder erhöhter ICP/ Hirnödem[c], mit Anzeichen/ Symptomen wie z. B.: • diffuses Hirnödem in der Neurobildgebung oder • dezerebrale oder dekortikale Körperhaltung oder • Lähmung des VI. Hirnnervs oder • Papillenödem oder • Cushing-Triade.	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Dexamethason 20 mg i. v. alle 6 Stunden initiieren. Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlechtert, auf hochdosiertes Methylprednisolon eskalieren (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation). Cyclophosphamid 1,5 g/m² in Betracht ziehen. Wenn ein zerebrales Ödem vermutet wird, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation) und Cyclophosphamid 1,5 g/m² verabreichen.

EEG = Elektroenzephalogramm; ICE = Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*); ICP = intrakranieller Druck (*intracranial pressure*)

* Einstufung nach NCI CTCAE und ICANS/ASTCT. Kriterien von 2019 zur Einstufung des Schweregrads neurologischer Toxizitäten (Lee et al., 2019).

[a] Die Behandlung richtet sich nach dem schwerwiegendsten Ereignis, das nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen ist.

[b] Wenn der Patient aufweckbar ist und eine ICE-Beurteilung erfolgen kann, ist zu beurteilen: Orientierung (Orientierung bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); Benennung (Benennung von 3 Objekten, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); Befolgen von Anweisungen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie Ihre Augen und strecken Sie Ihre Zunge heraus“ = 1 Punkt); Schreiben (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt) und Aufmerksamkeit (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht aufweckbar und nicht in der Lage ist, eine ICE-Beurteilung durchzuführen (ICANS-Schweregrad 4) = 0 Punkte.

[c] Auf keine andere Ursache zurückzuführen.

Infektionen und febrile Neutropenie

Abecma darf nicht bei Patienten mit aktiven Infektionen oder entzündlichen Erkrankungen verabreicht werden. Schwere Infektionen, einschließlich lebensbedrohlicher oder tödlicher Infektionen, traten bei Patienten nach Gabe von Abecma auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten vor und nach der Infusion von Abecma auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Prophylaktische, vorbeugende und/oder therapeutische Antimikrobiotika sollten gemäß den Leitlinien der Behandlungseinrichtung verabreicht werden.

Bei Patienten wurde nach der Infusion von Abecma eine febrile Neutropenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), die mit einem CRS einhergehen kann. Bei einer febrilen Neutropenie sollte die Infektion untersucht und je nach medizinischer Indikation mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeitszufuhr und anderen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Virusreaktivierung

Nach Anwendung von Abecma trat eine Zytomegalievirus (CMV)-Infektion auf, die Pneumonie und Tod zur Folge hatte (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf CMV-Infektion überwacht und gemäß klinischen Leitlinien behandelt werden.

Eine HBV-Reaktivierung, die in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberinsuffizienz und Tod führte, kann bei Patienten auftreten, die mit gegen Plasmazellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ein Screening auf eine CMV-, HBV-, aktive HIV- und aktive HCV-Infektion muss vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die mit Abecma und zuvor auch mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, wurde eine Reaktivierung des John-Cunningham(JC)-Virus berichtet, die zu einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) führte.

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die mit Abecma behandelt werden, können eine Plasmazellaplasie und Hypogammaglobulinämie auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Immunglobulinspiegel sollten nach der Behandlung mit Abecma überwacht und gemäß den Leitlinien der Behandlungseinrichtung behandelt werden, einschließlich Vorkehrungen gegen Infektionen, Antibiotika- oder antivirale Prophylaxe und Immunglobulin-Substitutionstherapie.

Sekundäres Malignom einschließlich mit T-Zell-Ursprung

Patienten, die mit Abecma behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. T-Zell-Malignome wurden nach der Behandlung von hämatologischen Malignomen mit einer auf BCMA oder CD19 gerichteten CAR-T-Zell-Therapie, einschließlich Abecma, berichtet. T-Zell-Malignome, einschließlich CAR-positiver Malignome, wurden innerhalb von Wochen und bis zu mehreren Jahren nach der Verabreichung einer auf CD19 oder BCMA gerichteten CAR-T-Zell-Therapie, berichtet. Es ist zu Todesfällen gekommen. Die Patienten sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Für den Fall, dass ein sekundäres Malignom mit T-Zell-Ursprung auftritt, sollte das Unternehmen für Anweisungen zur Entnahme von Tumorproben zu Untersuchungszwecken kontaktiert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei der Infusion von Abecma können allergische Reaktionen auftreten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können möglicherweise auf Dimethylsulfoxid (DMSO), einen Bestandteil von Abecma, zurückzuführen sein. Patienten, die vorher noch nicht DMSO ausgesetzt waren, sollten engmaschig überwacht werden. Die Vitalwerte (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) und das Auftreten etwaiger Symptome müssen vor Infusionsbeginn, etwa alle zehn Minuten während der Infusion und stündlich in den 3 Stunden nach der Infusion überwacht werden.

Übertragung eines Infektionserregers

Obwohl Abecma auf Sterilität und Mykoplasmen getestet wurde, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Abecma anwenden, sollten daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

Interferenz mit virologischen Tests

Aufgrund begrenzter und kurzer Abschnitte identischer genetischer Informationen zwischen dem zur Herstellung von Abecma verwendeten lentiviralen Vektor und HIV kann das Ergebnis in einigen HIV-Nukleinsäuretests (*Nucleic Acid Test*, NAT) falschpositiv ausfallen.

Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Patienten, die mit Abecma behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden.

Langzeitnachbeobachtung

Die Patienten werden voraussichtlich in einem Register aufgenommen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Abecma genauer zu beschreiben.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 33 mmol (752 mg) Natrium pro Dosis, entsprechend 37,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 7 mmol (274 mg) Kalium pro Dosis. Dies sollte bei Patienten berücksichtigt werden, die an eingeschränkter Nierenfunktion leiden oder eine kontrollierte Kalium-Diät (Diät mit niedrigem Kaliumgehalt) einhalten müssen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, die die T-Zell-Funktion hemmen, wurde nicht explizit untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, die die T-Zell-Funktion stimulieren, wurde nicht untersucht und die Wirkungen sind nicht bekannt.

Anwendung von Tocilizumab oder Siltuximab und Kortikosteroiden

Einige Patienten benötigten Tocilizumab oder Siltuximab und/oder Kortikosteroide für die Behandlung von CRS (siehe Abschnitt 4.8). Die Anwendung von Tocilizumab oder Siltuximab und/oder Kortikosteroiden zur Behandlung von CRS trat häufiger bei Patienten mit größerer zellulärer Expansion auf.

In der KarMMa-3-Studie wiesen Patienten mit CRS, die mit Tocilizumab oder Siltuximab behandelt wurden, höhere zelluläre Abecma-Expansionswerte auf, was anhand einer 3,1-fach und 2,9-fach höheren medianen C_{max} (N = 156) bzw. $AUC_{Tag\ 0-28}$ (N = 155) gemessen wurde, im Vergleich zu Patienten, die Tocilizumab oder Siltuximab nicht erhielten (N = 64 für C_{max} und N = 63 für $AUC_{Tag\ 0-28}$). Patienten mit CRS, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, hatten höhere zelluläre Abecma-Expansionswerte, was anhand einer 2,3-fach und 2,4-fach höheren medianen C_{max} (N = 60) bzw. $AUC_{Tag\ 0-28}$ (N = 60) gemessen wurde, im Vergleich zu Patienten, die keine Kortikosteroide erhielten (N = 160 für C_{max} und N = 158 für $AUC_{Tag\ 0-28}$).

Ähnlich wiesen in der KarMMa-Studie Patienten mit CRS, die mit Tocilizumab behandelt wurden, höhere zelluläre Abecma-Expansionswerte auf, was anhand einer 1,4-fach und 1,6-fach höheren medianen C_{max} (N = 66) bzw. $AUC_{Tag\ 0-28}$ (N = 65) gemessen wurde, im Vergleich zu Patienten, die Tocilizumab nicht erhielten (N = 61 für C_{max} und N = 60 für $AUC_{Tag\ 0-28}$). Patienten mit CRS, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, wiesen höhere zelluläre Abecma-Expansionswerte auf, was anhand einer 1,7-fach und 2,2-fach höheren medianen C_{max} (N = 18) bzw. $AUC_{Tag\ 0-28}$ (N = 18) gemessen wurde, im Vergleich zu Patienten, die keine Kortikosteroide erhielten (N = 109 für C_{max} und N = 107 für $AUC_{Tag\ 0-28}$).

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Abecma wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird für mindestens 6 Wochen vor Beginn einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Behandlung mit Abecma und bis zur immunologischen Wiederherstellung nach der Behandlung eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Vor Beginn der Abecma-Therapie muss bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus mithilfe eines Schwangerschaftstests erhoben werden.

Informationen über die Notwendigkeit für eine zuverlässige Empfängnisverhütung bei Patienten, die die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhalten, sind in den

Fachinformationen für Fludarabin und Cyclophosphamid enthalten.

Es gibt keine ausreichenden Daten zur Exposition, um eine Empfehlung bezüglich der Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Abecma zu geben.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Idecabtagen vicleucel bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Idecabtagen vicleucel durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Anwendung bei einer Schwangeren schädlich für den Fötus sein kann (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist nicht bekannt, ob Idecabtagen vicleucel potenziell auf den Fötus übergehen kann. Falls die transduzierten Zellen die Plazenta passieren, können sie basierend auf dem Wirkmechanismus zu einer fötalen Schädigung führen, einschließlich einer Plasmazellaplasie und Hypogammaglobulinämie. Die Anwendung von Abecma während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Schwangere sollten hinsichtlich der potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden. Eine Schwangerschaft nach der Abecma-Therapie ist mit dem behandelnden Arzt zu besprechen.

Bei Neugeborenen von mit Abecma behandelten Müttern sollte die Untersuchung der Immunglobulinspiegel in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Idecabtagen vicleucel-Zellen in die Muttermilch oder auf das gestillte Kind übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Stillende Frauen sollten über das potenzielle Risiko für das gestillte Kind informiert werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Idecabtagen vicleucel auf die Fertilität vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen von Idecabtagen vicleucel auf die männliche und weibliche Fertilität durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Abecma kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Aufgrund des Potenzials für neurologische Nebenwirkungen bei Abecma, einschließlich veränderter Geisteszustand oder Krampfanfälle, sollten Patienten, die Abecma erhalten, nach der Infusion von Abecma für mindestens 8 Wochen oder bis zum Abklingen neurologischer Nebenwirkungen vom Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen absehen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Sicherheitsdaten spiegeln die Exposition gegenüber Abecma in den Studien KarMMa, CRB-401 und KarMMa-3 wider, in denen 409 Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom Abecma erhielten. In der KarMMa-Studie (N = 128) und in der Studie CRB-401 (N = 56) betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer (ab der Abecma-Infusion bis zum Datenschnitt) 20,8 Monate. In der Studie KarMMa-3 (N = 225) betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer 29,3 Monate.

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) umfassten CRS (84,6 %), Neutropenie (80,0 %), Anämie (63,6 %), Thrombozytopenie (55,0 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (43,8 %), Hypophosphatämie (33,3 %), Diarrhoe (33,0 %), Leukopenie (32,8 %), Hypokaliämie (32,0 %), Ermüdung (29,8 %), Übelkeit (28,1 %), Lymphopenie (26,9 %), Fieber (24,7 %), Virusinfektionen (23,2 %), Kopfschmerzen (22,5 %), Hypokalzämie (22,0 %), Hypomagnesiämie (21,3 %) und Arthralgie (20,0 %). Andere häufige Nebenwirkungen, die weniger häufig auftraten und als klinisch signifikant erachtet wurden, umfassten Hypotonie (18,6 %), Infektion der oberen Atemwege (15,6 %), Hypogammaglobulinämie (13,7 %), febrile Neutropenie (11,2 %), Pneumonie (11,0 %), Tremor (5,6 %), Somnolenz (5,6 %), Enzephalopathie (3,4 %), Synkope (3,2 %) und Aphasie (2,9 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 57,2 % der Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (≥ 5 %) umfassten CRS (10,3 %) und Pneumonie (7,1 %). Andere schwerwiegende Nebenwirkungen, die weniger häufig auftraten und als klinisch signifikant erachtet wurden, umfassten febrile Neutropenie (4,2 %), Fieber (3,7 %), Neutropenie (2,7 %), Sepsis (2,7 %), Verwirrtheitszustand (2,4 %), hämophagozytische Lymphohistiozytose (1,7 %), Thrombozytopenie (1,5 %), Enzephalopathie (1,5 %), Dyspnoe (1,5 %), Krampfanfall (1,0 %), veränderter Gemütszustand (1,0 %), Hypoxie (0,7 %) und disseminierte intravaskuläre Gerinnung (0,5 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 (≥ 5 %) waren Neutropenie (77,3 %), Anämie (50,9 %), Thrombozytopenie (42,5 %), Leukopenie (31,5 %), Lymphopenie (25,9 %), Hypophosphatämie (19,8 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (15,2 %), febrile Neutropenie (10,5 %), Virusinfektionen (7,6 %), Pneumonie (6,8 %), Hypertonie (6,6 %), Hypokalzämie (5,6 %) und bakterielle Infektionen (5,4 %).

Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 wurden häufiger innerhalb der ersten 8 Wochen nach der Infusion (93,2 %) als 8 Wochen nach der Infusion (58,1 %) beobachtet. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 innerhalb der ersten 8 Wochen nach der Infusion waren Neutropenie (75,8 %), Anämie (47,4 %), Thrombozytopenie (38,6 %), Leukopenie (30,3 %) Lymphopenie (23,5 %) und Hypophosphatämie (18,3 %).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Tabelle 3 fasst die Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien mit 409 Patienten, die mit Abecma im erlaubten Dosisbereich von 150 bis 540 × 10^6 CAR-positiven T-Zellen (siehe Tabelle 6 in Abschnitt 5.1 zum entsprechenden Dosisbereich der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen in der Studie KarMMa) behandelt wurden und die Nebenwirkungen aus Berichten nach dem Inverkehrbringen zusammen. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse gemäß MedDRA und nach Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere geordnet.

Siehe Tabelle 3

Tabelle 3: Nebenwirkungen, die bei mit Abecma behandelten Patienten beobachtet wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit alle Grade
Infektionen und parasitäre Erkrankungen[a]	Bakterielle Infektionen	Sehr häufig
	Virusinfektionen	Sehr häufig
	Infektionen – Erreger nicht spezifiziert	Sehr häufig
	Pilzinfektionen	Häufig
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sekundäres Malignom mit T-Zell-Ursprung	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Sehr häufig
	Leukopenie	Sehr häufig
	Thrombozytopenie	Sehr häufig
	Febrile Neutropenie	Sehr häufig
	Lymphopenie	Sehr häufig
	Anämie	Sehr häufig
	Disseminierte intravaskuläre Gerinnung	Häufig

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit alle Grade
Erkrankungen des Immunsystems	Zytokin-Freisetzungssyndrom Hypogammaglobulinämie Hämophagozytische Lymphohistiozytose*	Sehr häufig Sehr häufig Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypophosphatämie Hypokaliämie Hyponatriämie Hypokalzämie Hypoalbuminämie Verminderter Appetit Hypomagnesiämie	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit Delirium[b]	Sehr häufig Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Enzephalopathie[c] Kopfschmerzen* Schwindelgefühl[d] Aphasie[e] Ataxie[f] Motorische Funktionsstörung[g] Tremor Krampfanfall Hemiparese Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom**	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich
Herzerkrankungen	Tachykardie* Vorhofflimmern*	Sehr häufig Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie Hypotonie*[h]	Sehr häufig Sehr häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe Husten Lungenödem Hypoxie*	Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Diarrhoe Übelkeit Obstipation Gastrointestinalblutung[i]	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie Myalgie	Sehr häufig Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber* Ermüdung*[j] Ödem[k] Schüttelfrost* Asthenie	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig
Untersuchungen	Erhöhte Alaninaminotransferase Erhöhte Aspartataminotransferase Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut Erhöhtes C-reaktives Protein *	Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig

* Ereignis, das als eine Manifestation des CRS berichtet wurde.
** Ereignis wurde in klinischen Studien nicht systematisch erfasst.
[a] Die Nebenwirkungen der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sind nach Art des Erregers und ausgewählten klinischen Syndromen gruppiert.
[b] Delirium umfasst Delirium, Desorientiertheit, Agitiertheit, Halluzination, Unruhe.
[c] Enzephalopathie umfasst Amnesie, Bradyphrenie, kognitive Störungen, Verwirrtheitszustand, getrübter Bewusstseinszustand, Aufmerksamkeitsstörungen, Dyskalkulie, Dysgraphie, Enzephalopathie, inkohärente Sprache, Lethargie, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, geistige Beeinträchtigung, veränderter Gemütszustand, metabolische Enzephalopathie, Neurotoxizität, Somnolenz, Stupor.
[d] Schwindelgefühl umfasst Schwindelgefühl, Präsynkope, Synkope, Vertigo.
[e] Aphasie umfasst Aphasie, Dysarthrie, langsame Sprache und Sprechstörung
[f] Ataxie umfasst Ataxie, Dysmetrie, Gangstörungen.
[g] Motorische Funktionsstörung umfasst motorische Funktionsstörung, Muskelspasmen, muskuläre Schwäche, Parkinsonismus.
[h] Hypotonie umfasst Hypotonie, Orthostasesyndrom.
[i] Gastrointestinalblutung umfasst Gastrointestinalblutung, Zahnfleischbluten, Hämatochezie, Hämorrhoidalblutung, Meläna, Blutung Mund.
[j] Ermüdung umfasst Ermüdung, Unwohlsein.
[k] Ödem umfasst Ödem, peripheres Ödem, Gesichtsödem, generalisiertes Ödem, periphere Schwellung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

In den gepoolten Studien (KarMMa, CRB-401 und KarMMa-3) trat ein CRS bei 84,6 % der Patienten, die Abecma erhielten, auf. Ein CRS von Grad 3 oder höher (Lee et al., 2014) trat bei 5,1 % der Patienten auf, und ein tödliches CRS (Grad 5) wurde bei 0,7 % der Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines CRS jeglichen Grades betrug 1 Tag (Spanne: 1 bis 17 Tage) und die mediane Dauer des CRS betrug 4 Tage (Spanne: 1 bis 63 Tage).

Die häufigsten Manifestationen eines CRS (≥ 10 %) umfassten Fieber (82,6 %), Hypotonie (29,1 %), Tachykardie (24,7 %), Schüttelfrost (18,8 %), Hypoxie (15,9 %), Kopfschmerzen (11,2 %) und einen Anstieg des C-reaktiven Proteins (10,5 %). Ereignisse von Grad 3 oder höher, die möglicherweise in Zusammenhang mit einem CRS beobachtet wurden, umfassten Vorhofflimmern, Kapillarlecksyndrom, Hypotonie, Hypoxie und HLH/MAS.

Von den 409 Patienten erhielten 59,7 % Tocilizumab; 37,2 % erhielten eine Einzeldosis, während 22,5 % mehr als 1 Dosis Tocilizumab zur Behandlung des CRS erhielten. Insgesamt erhielten 22,7 % der Patienten mindestens 1 Dosis Kortikosteroide zur Behandlung des CRS. Von den 92 Patienten in der KarMMa- und CRB-401-Studie, welche die Zieldosis von 450 × 10^6 CAR-positive T-Zellen bekamen, erhielten 54,3 % Tocilizumab und 22,8 % mindestens 1 Dosis Kortikosteroide zur Behandlung des CRS. Von den 225 Patienten in der KarMMa-3-Studie, die eine Abecma-Infusion bekamen, erhielten 71,6 % Tocilizumab und 28,4 % mindestens 1 Dosis Kortikosteroide zur Behandlung des CRS. Siehe Abschnitt 4.4 für Überwachungs- und Behandlungshinweise.

Neurologische Nebenwirkungen einschließlich ICANS

In den gepoolten Studien waren bei den 409 Patienten, unabhängig von der Neurotoxizitätszuordnung durch den Prüfarzt, die häufigsten neurologischen oder psychiatrischen Nebenwirkungen (≥ 5 %) Kopfschmerzen (22,5 %), Schwindelgefühl (12,5 %), Verwirrtheitszustand (11,0 %), Schlaflosigkeit (10,3 %), Angst (5,9 %), Tremor (5,6 %) und Somnolenz (5,6 %). Andere neurologische Nebenwirkungen, die weniger häufig auftraten und als klinisch signifikant angesehen werden, umfassten Enzephalopathie (3,4 %) und Aphasie (2,9 %).

Neurotoxizität, die durch Prüfärzte identifiziert wurde, was die primäre Methode zur Bewertung von CAR-T-Zell-assoziierter Neurotoxizität in der KarMMa- und KarMMa-3-Studie war, trat bei 57 (16,1 %) der 353 Patienten, die Abecma erhielten, auf, einschließlich Grad 3 oder 4 bei 3,1 % der Patienten (ohne Ereignisse von Grad 5). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses betrug 3 Tage (Spanne: 1 bis 317; ein Patient entwickelte an Tag 317 eine Enzephalopathie als Folge einer Verschlechterung einer Pneumonie und einer durch *Clostridium difficile* ausgelösten Kolitis). Die mediane Dauer betrug 3 Tage (Spanne: 1 bis 252; ein Patient entwickelte eine Neuro-

toxizität [höchster Grad 3] 43 Tage nach der Infusion von Ide-Cel, die sich nach 252 Tagen zurückbildete). Insgesamt erhielten 7,1 % der Patienten mindestens 1 Dosis Kortikosteroide für die Behandlung von CAR-T-Zell-assoziierter Neurotoxizität.

In der KarMMa-Studie erhielten 7,8 % der Patienten über alle Zieldosisstufen hinweg mindestens 1 Dosis Kortikosteroide zur Behandlung einer CAR-T-Zell-assoziierten Neurotoxizität, während bei der Zieldosis von 450 × 10^6 CAR-positiven T-Zellen 14,8 % der Patienten mindestens 1 Dosis Kortikosteroide erhielten.

In der KarMMa-3-Studie erhielten 6,7 % der Patienten, die eine Infusion mit Abecma im Zieldosisbereich erhielten, mindestens 1 Dosis Kortikosteroide zur Behandlung einer CAR-T-Zell-assoziierten Neurotoxizität.

Die häufigsten Manifestationen (≥ 2 %) der durch den Prüfarzt identifizierten Neurotoxizität bei den 353 Patienten in der KarMMa- und der KarMMa-3-Studie umfassten Verwirrtheitszustand (8,5 %), Enzephalopathie (3,4 %), Somnolenz (2,8 %), Aphasie (2,5 %), Tremor (2,3 %), Aufmerksamkeitsstörungen (2,0 %) und Dysgraphie (2,0 %). Siehe Abschnitt 4.4 für Überwachungs- und Behandlungshinweise.

Febrile Neutropenie und Infektionen
In den gepoolten Studien traten bei 62,8 % der Patienten Infektionen auf. Infektionen von Grad 3 oder 4 traten bei 23,2 % der Patienten auf. Infektionen von Grad 3 oder 4 mit nicht-spezifizierten Erregern traten bei 15,2 %, Virusinfektionen bei 7,6 %, bakterielle Infektionen bei 4,6 % und Pilzinfektionen bei 1,2 % der Patienten auf. Tödlich verlaufende Infektionen mit nicht-spezifizierten Erregern wurden bei 2,0 % der Patienten berichtet, 0,7 % der Patienten hatten eine tödlich verlaufende Pilz- oder Virusinfektion und 0,2 % der Patienten hatten eine tödlich verlaufende bakterielle Infektion. Siehe Abschnitt 4.4 für Überwachungs- und Behandlungshinweise.

Febrile Neutropenie (Grad 3 oder 4) wurde bei 10,8 % der Patienten nach der Infusion von Abecma beobachtet. Febrile Neutropenie kann gleichzeitig mit einem CRS auftreten. Siehe Abschnitt 4.4 für Überwachungs- und Behandlungshinweise.

Länger anhaltende Zytopenie
Bei Patienten können nach der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der Infusion von Abecma länger anhaltende Zytopenien auftreten. In den gepoolten Studien klangen bei 38,2 % der 395 Patienten, die eine Neutropenie von Grad 3 oder 4 hatten, und bei 71,3 % der 230 Patienten, die während des ersten Monats nach der Infusion von Abecma eine Thrombozytopenie von Grad 3 oder 4 hatten, diese bis zur letzten Untersuchung im ersten Monat nicht ab. Unter den 151 Patienten mit Neutropenie, die nach 1 Monat nicht abgeklungen war, erholten sich 88,7 % von der Neutropenie vom Grad 3 oder 4, wobei die mediane Zeit von der Infusion von Abecma bis zur Erholung 1,9 Monate betrug. Von den 164 Patienten mit Thrombozytopenie, die nach 1 Monat nicht abgeklungen war, erholten sich 79,9 % von der Thrombozytopenie vom Grad 3 oder 4, wobei die mediane Zeit bis zur Erholung 2,0 Monate betrug. Siehe Abschnitt 4.4 für Überwachungs- und Behandlungshinweise.

Hypogammaglobulinämie
Hypogammaglobulinämie wurde bei 13,7 % der Patienten, die mit Abecma in den gepoolten Studien behandelt wurden, berichtet, wobei der mediane Zeitraum bis zum Auftreten 90 Tage (Spanne 1 bis 326 Tage) betrug. Siehe Abschnitt 4.4 für Überwachungs- und Behandlungshinweise.

Immunogenität

Abecma hat das Potenzial, Anti-CAR-Antikörper zu induzieren. In klinischen Studien wurde die humorale Immunogenität von Abecma mittels der Bestimmung von Anti-CAR-Antikörper im Serum vor und nach der Verabreichung gemessen. In den gepoolten Studien KarMMa, CRB-401 und KarMMa-3 hatten 3,2 % der Patienten positive Anti-CAR-Antikörper-Tests vor der Infusion. Nach der Infusion wurden bei 56,2 % der Patienten Anti-CAR-Antikörper nachgewiesen. Es gibt keine Hinweise, dass das Vorhandensein von Anti-CAR-Antikörpern vor oder nach der Infusion Auswirkungen auf die zelluläre Expansion, Sicherheit oder Wirksamkeit von Abecma hat.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte Daten zur Überdosierung mit Abecma vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XL07.

Wirkmechanismus

Abecma ist eine chimäre Antigenrezeptor (CAR)-positive T-Zelltherapie, die gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) gerichtet ist. Dieses wird an der Oberfläche von normalen und malignen Plasmazellen exprimiert. Der CAR-Rezeptor enthält eine Anti-BCMA scFv-Domäne zur antigenspezifischen Erkennung, eine Transmembrandomäne, eine CD3-Zeta-T-Zell-Aktivierung-Domäne und eine 4-1BB-kostimulatorische Domäne. Antigenspezifische Aktivierung von Abecma führt zu CAR-positiver T-Zell-Proliferation, Zytokinsekretion und nachfolgender zytolytischer Abtötung von BCMA-exprimierenden Zellen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

KarMMa-3
KarMMa-3 war eine offene, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Abecma im Vergleich zu Standardtherapien bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom untersuchte, die zwei bis vier vorausgegangene Antimyelom-Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und Daratumumab, erhalten hatten und refraktär gegenüber der letzten Antimyelom-Therapie waren. Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Standardtherapie zugewiesen, die sich an der letzten Antimyelom-Therapie des Patienten orientierte. Die Standardtherapien bestanden aus Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason (DPd), Daratumumab, Bortezomib, Dexamethason (DVd), Ixazomib, Lenalidomid, Dexamethason (IRd), Carfilzomib, Dexamethason (Kd) oder Elotuzumab, Pomalidomid, Dexamethason (EPd). Bei den zum Abecma-Arm randomisierten Patienten war die zugewiesene Standardtherapie als Brückentherapie zu verwenden, wenn dies klinisch angezeigt war.

Die Studie schloss Patienten ein, die ein Ansprechen (minimales Ansprechen oder besser) auf mindestens eine vorherige Therapie erzielt hatten und einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 aufwiesen. Ausgeschlossen von der Studie waren Patienten mit einem Myelom mit ZNS-Beteiligung, anamnestisch bekannten ZNS-Erkrankungen (wie z. B. Krampfanfällen), vorausgegangener allogener SZT oder vorausgegangener Behandlung mit einer Gentherapie gegen Krebs, einer in der Forschung befindlichen Zelltherapie gegen Krebs oder einer gezielten BCMA-Therapie, einer laufenden Behandlung mit Immunsuppressiva, einer Serumkreatinin-Clearance von < 45 ml/min, Aspartat-Aminotransferase (AST)- oder Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werten im Serum vom > 2,5-Fachen der oberen Normgrenze, und einer linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) < 45 %. Ebenfalls ausgeschlossen waren Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl < 1 000/µl und einer Thrombozytenzahl von < 75 000/µl, bei denen < 50 % der kernhaltigen Zellen im Knochenmark Plasmazellen sind und deren Thrombozytenzahl < 50 000/µl liegt sowie Patienten, bei denen ≥ 50 % der kernhaltigen Zellen im Knochenmark Plasmazellen sind.

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zu einer Behandlung mit Abecma (N = 254) oder Standardtherapien (N = 132) für rezidiviertes und refraktäres multiples Myelom randomisiert. Die Randomisierung war stratifiziert nach Alter, Anzahl der vorherigen Antimyelom-Therapien und zytogenetischen Hochrisiko-Anomalien. Patienten, die Standardtherapien erhielten, konnten bei bestätigter Krankheitsprogression eine Behandlung mit Abecma erhalten.

Die zu Abecma randomisierten Patienten waren für eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vorgesehen, die aus Cyclophosphamid (300 mg/m^2 als intravenöse Infusion täglich für 3 Tage) und Fludarabin (30 mg/m^2 als intravenöse Infusion täglich für 3 Tage) bestand und 5 Tage vor dem

Zieldatum für die Abecma-Infusion begann. Zwischen der Apherese und bis 14 Tage vor dem Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion war bis zu 1 Zyklus einer Krebstherapie mit DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd zur Kontrolle der Erkrankung erlaubt (Brückentherapie).

Von den 254 zu Abecma randomisierten Patienten erhielten 249 (98 %) eine Leukapherese und 225 (88,6 %) erhielten Abecma. Von den 225 Patienten erhielten 192 (85,3 %) eine Brückentherapie. Neunundzwanzig Patienten wurden aufgrund von Tod (n = 4), unerwünschten Ereignissen (n = 5), Rücktritt von der Studie (n = 2), Entscheidung des Arztes (n = 7), Nichterfüllung der Kriterien für die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (n = 8) oder Fehlern bei der Herstellung des Arzneimittels (n = 3) nicht mit Abecma behandelt.

Der erlaubte Dosisbereich war 150 bis 540 × 10^6 CAR-positive T-Zellen. Die tatsächlich angewendete mediane Dosis betrug 445,3 × 10^6 CAR-positive T-Zellen (Spanne: 174,9 bis 529,0 × 10^6 CAR-positive T-Zellen). Der mediane Zeitraum von der Leukapherese bis zur Verfügbarkeit des Arzneimittels betrug 35 Tage (Spanne: 24 bis 102 Tage) und der mediane Zeitraum von der Leukapherese bis zur Infusion 49 Tage (Spanne: 34 bis 117 Tage).

Von den 132 Patienten, die zu den Standardtherapien randomisiert wurden, erhielten 126 Patienten (95,5 %) eine Behandlung. Sechs Patienten brachen die Studie ab, ohne eine Behandlung erhalten zu haben, aufgrund von Krankheitsprogression (n = 1), Rücktritt von der Studie (n = 3) oder Entscheidung des Arztes (n = 2). Die Patienten, die mit Standardtherapien behandelt wurden, konnten Abecma erhalten, wenn der Prüfarzt dies befürwortete, die Krankheitsprogression von einem unabhängigen Prüfungsgremium (IRC, *independent review committee*) auf der Grundlage der Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG) bestätigt war und die Eignung des Patienten bestätigt wurde. Von den geeigneten Patienten erhielten 69 (54,8 %) eine Leukapherese und 60 (47,6 %) erhielten Abecma.

Table 4 fasst die Patienten- und Krankheitsmerkmale in der KarMMa-3-Studie zur Baseline zusammen.

Siehe Tabelle 4

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS, *progression-free survival*) gemäß IMWG Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma und wurde von einem unabhängigen Prüfungsausschuss (IRC) festgestellt. Andere Wirksamkeitsparameter waren die Gesamtansprechrate (ORR, *overall response rate*), das Gesamtüberleben (OS, *overall survival*) und von den Patienten berichtete Ergebnisse. Bei einer im Voraus festgelegten Interimsanalyse bei einer Informationsfraktion von 80 % und einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 18,6 Monaten zeigte Abecma eine statistisch signifikante Besserung des PFS im Vergleich zum Standardtherapie-Arm; HR = 0,493 (95 %-KI: 0,38; 0,65, zweiseitiger p-Wert < 0,0001). Die Ergebnisse der anschließenden primären

Tabelle 4: Demographische und krankheitsbezogene Merkmale der Patienten in der KarMMa-3-Studie zur Baseline

Merkmal	Abecma (N = 254)	Standardtherapien (N = 132)
Alter (Jahre)		
Median (Min., Max.)	63 (30, 81)	63 (42, 83)
≥ 65 Jahre, n (%)	104 (40,9)	54 (40,9)
≥ 75 Jahre, n (%)	12 (4,7)	9 (6,8)
Geschlecht, männlich, n (%)	156 (61,4)	79 (59,8)
Ethnische Herkunft, n (%)		
Asiaten	7 (2,8)	5 (3,8)
Schwarze	18 (7,1)	18 (13,6)
Weiße	172 (67,7)	78 (59,1)
ECOG-Leistungsstatus, 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)
Patienten mit extramedullärem Plasmozytom, n (%)	61 (24,0)	32 (24,2)
Zeit seit der Erstdiagnose (Jahre) n Median (Min., Max)	 251 4,1 (0,6; 21,8)	 131 4,0 (0,7; 17,7)
Vorherige Stammzelltransplantation, n (%)	214 (84,3)	114 (86,4)
Zytogenetische Anomalie bei Baseline, n (%)[b]		
Hochrisiko[c]	107 (42,1)	61 (46,2)
Kein Hochrisiko	114 (44,9)	55 (41,7)
Nicht auswertbar/fehlt	33 (13,0)	16 (12,1)
Revidiertes ISS-Stadium bei Baseline (abgeleitet)[d], n (%)		
Stadium I	50 (19,7)	26 (19,7)
Stadium II	150 (59,1)	82 (62,1)
Stadium III	31 (12,2)	14 (10,6)
Unbekannt	23 (9,1)	10 (7,6)
Anzahl an vorangegangenen Antimyelom-Therapien, n (%)		
2	78 (30,7)	39 (29,5)
3	95 (37,4)	49 (37,1)
4	81 (31,9)	44 (33,3)
Refraktärstatus gegenüber früheren Substanzklassen, n (%)		
IMiD	224 (88,2)	124 (93,9)
Proteasominhibitor (PI)	189 (74,4)	95 (72,0)
Anti-CD38-Antikörper	242 (95,3)	124 (93,9)
Dreifach-refraktär[e], n (%)	164 (64,6)	89 (67,4)

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; IMiD = Immunmodulatoren; ISS = *International Staging System*; Max. = Maximum; Min. = Minimum.

[a] Alle Patienten hatten beim Screening ECOG-Scores von 0 oder 1, aber bei Baseline kann der ECOG-Score > 1 sein.

[b] Zytogenetische Anomalien bei Baseline basierten auf den zytogenetischen Ausgangsdaten des Zentrallabors, wenn verfügbar. Wenn das Zentrallabor nicht verfügbar oder unbekannt war, wurden die Zytogenetikergebnisse von vor dem Screening verwendet.

[c] Hochrisiko ist definiert als Deletion in Chromosom 17p (del[17p]), Translokation zwischen den Chromosomen 4 und 14 (t[4;14]) oder Translokation zwischen den Chromosomen 14 und 16 (t[14;16]).

[d] Die revidierte ISS-Einstufung wurde anhand des ISS-Stadiums bei Baseline, der zytogenen Anomalie und des Laktatdehydrogenase-Werts im Serum abgeleitet.

[e] Dreifach-refraktär ist definiert als refraktär gegenüber einem Immunmodulator, einem Proteasominhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper.

Analyse (zusammengestellt in Tabelle 5 und Abbildung 1) nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 30,9 Monaten, waren konsistent mit der Interimsanalyse.

Siehe Tabelle 5 und Abbildung 1

Zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse waren 74 % der geplanten OS-Ereignisse erreicht. Patienten, die Standardtherapien erhielten, konnten nach bestätigter Krankheitsprogression Abecma erhalten. Die OS-Daten sind daher durch 74 Patienten (56,1 %) aus dem Standardtherapie-Arm, die Abecma als Anschlusstherapie erhielten, verzerrt. Das mediane OS für Abecma betrug 41,4 Monate (95 %-KI: 30,9; NR) im Vergleich zu den Standardtherapien mit 37,9 Monaten (95 %-KI: 23,4; NR); HR = 1,01 (95 %-KI: 0,73; 1,40). Abbildung 2 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das OS in der Intent-to-treat-Population (nicht korrigiert für Crossover).

Im Vergleich zum Standardtherapie-Arm (9/132; 6,8 %) verstarb ein höherer Anteil von Patienten im Abecma-Arm innerhalb von 6 Monaten nach der Randomisierung (30/254; 11,8 %). Von den 30 Patienten mit einem frühen Tod im Abecma-Arm, erhielten 17 Patienten nie eine Behandlung mit Abecma und 13 dieser 17 Patienten verstarben progressionsbedingt. Hochrisikofaktoren wie zytogenetische Hochrisiko-Anomalien, R-ISS-Stadium III, das Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms oder einer hohen Tumorlast (siehe Abschnit 4.4 zur raschen Krankheitsprogression) sind mit einem höheren Risiko für einen frühen Tod verbunden.

Siehe Abbildung 2 auf Seite 11

KarMMa

KarMMa war eine offene, einarmige, multizentrische Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Abecma bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom untersuchte, die mindestens 3 vorausgegangene Antimyelom-Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten hatten und die refraktär gegenüber dem letzten Behandlungsregime waren. Patienten mit ZNS-Beteiligung beim Myelom, einer Vorgeschichte mit anderen gegen BCMA gerichteten Therapien, einer vorausgegangenen allogenen SZT oder einer früheren auf einer Gentherapie basierenden oder anderen genetisch veränderten T-Zelltherapie wurden ausgeschlossen. Patienten mit einer Vorgeschichte von ZNS-Erkrankungen (wie Krampfanfälle), unzureichender Leber-, Nieren-, Knochenmarks-, Herz-, Lungenfunktion oder laufender Behandlung mit Immunsuppressiva wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Die Studie bestand aus der Vorbehandlung (Screening, Leukapherese und Brückentherapie [falls nötig]), der Behandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Abecma-Infusion) und der Nachbehandlung (laufend) für mindestens 24 Monate nach der Infusion von Abecma oder bis zur dokumentierten Krankheitsprogression, je nachdem was länger war. Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bestand aus einem 3-tägigen Zyklus von Cyclophosphamid (300 mg/m² i. v. Infusion täglich über 3 Tage)

Tabelle 5: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse der KarMMa-3-Studie (Intent-to-treat-Population)

	Abecma-Arm (N = 254)	Standardtherapie-Arm (N = 132)
Progressionsfreies Überleben		
Anzahl der Ereignisse, n (%)	184 (72,4)	105 (79,5)
Median, Monate [95 %-KI][a]	13,8 [11,8; 16,1]	4,4 [3,4; 5,8]
Hazard Ratio [95 %-KI][b]	0,49 [0,38; 0,63]	
Gesamtansprechrate		
n (%)	181 (71,3)	56 (42,4)
95 %-KI (%)[c]	(65,7; 76,8)	(34,0; 50,9)
CR oder besser (sCR+CR)	111 (43,7)	7 (5,3)
sCR	103 (40,6)	6 (4,5)
CR	8 (3,1)	1 (0,8)
VGPR	45 (17,7)	15 (11,4)
PR	25 (9,8)	34 (25,8)
DOR bei CR als bestem Ansprechen		
N	**111**	**7**
Median, Monate [95 %-KI]	15,7 [12,1; 22,1]	24,1 [4,6; NA]
DOR bei PR als bestem Ansprechen		
N	**181**	**56**
Median, Monate [95 %-KI]	16,5 [12,0; 19,4]	9,7 [5,4; 15,5]
MRD-Negativität nach NGS und ≥ CR		
MRD-Negativitätsrate, n (%)[d]	57 (22,4)	1 (0,8)
95 %-KI (%)[c]	(17,3; 27,6)	(0,0; 2,2)

KI = Konfidenzintervall; CR = komplettes Ansprechen (*complete response*); DOR = Dauer des Ansprechens (*duration of response*); MRD = minimale Resterkrankung (*minimal residual disease*); PR = partielles Ansprechen (*partial response*); sCR = stringentes komplettes Ansprechen (*stringent complete response*); VGPR = sehr gutes partielles Ansprechen (*very good partial response*).

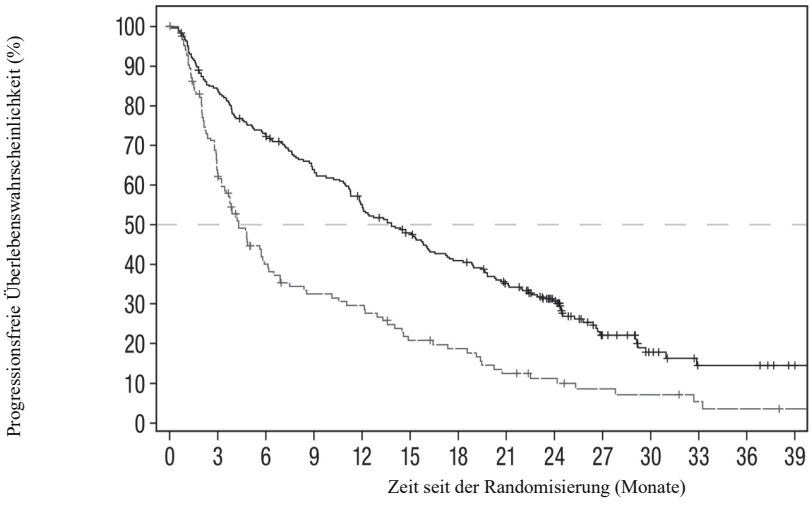
[a] Kaplan-Meier-Schätzung.

[b] Basierend auf dem stratifizierten eindimensionalen Cox-Proportional-Hazard-Modell.

[c] Zweiseitiges Wald-Konfidenzintervall.

[d] MRD-Negativität war definiert als der Anteil aller Patienten in der ITT-Population, die ein CR oder stringentes CR erreichten und zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb von 3 Monaten vor dem Erreichen eines CR oder stringenten CR bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder des Todes MRD-negativ sind. Grundlage ist ein Grenzwert von 10^{-5} unter Verwendung von ClonoSEQ, einem Next-Generation-Sequencing (NGS)-Assay.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens auf der Grundlage der IRC-Beurteilung in der KarMMa-3-Studie (Intent-to-treat-Population)



und Fludarabin (30 mg/m² i. v. Infusion täglich über 3 Tage) und begann 5 Tage vor dem Zieldatum der Infusion von Abecma. Die Patienten wurden für 14 Tage nach Infusion von Abecma zur Überwachung und Behandlung eines potenziellen CRS und einer potenziellen Neurotoxizität stationär aufgenommen.

Von den 140 Patienten, die eingeschlossen wurden (d. h. eine Leukapherese erhalten haben), erhielten 128 Patienten eine Infusion mit Abecma. Von den 140 Patienten erhielt nur ein Patient das Produkt aufgrund eines Herstellungsfehlers nicht. 11 weitere Patienten wurden nicht mit Abecma behandelt, aufgrund der Entscheidung des Arztes (n = 3), des Ausscheidens des Patienten (n = 4), unerwünschter Ereignisse (n = 1), progressiver Erkrankung (n = 1) oder aufgrund von Tod vor dem Erhalt von Abecma (n = 2).

Eine Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Brückentherapie) war zwischen der Apherese und der Lymphozytendepletion erlaubt, wobei die letzte Dosis mindestens 14 Tage vor der Einleitung der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion verabreicht wurde. Von den 128 Patienten, die mit Abecma behandelt wurden, erhielten die meisten Patienten (87,5 %) eine Krebstherapie zur Krankheitskontrolle nach Ermessen des Prüfarztes.

Die Zieldosen in der klinischen Studie waren 150, 300 oder 450 × 10⁶ CAR-positive T-Zellen pro Infusion. Der zulässige Dosisbereich lag bei 150 bis 540 × 10⁶ CAR-positive T-Zellen.
Tabelle 6 zeigt die in der klinischen Studie verwendeten Zieldosisstufen auf Basis der Gesamtzahl CAR-positiver T-Zellen sowie den entsprechenden Bereich der tatsächlich verabreichten Dosis, definiert als CAR-positive lebensfähige T-Zellen.

Siehe Tabelle 6

Tabelle 7 fasst die Patienten- und Krankheitsmerkmale zur Baseline für die eingeschlossene und behandelte Studienpopulation zusammen.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 12

Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Verfügbarkeit des Produkts betrug 32 Tage (Spanne: 24 bis 55 Tage) und die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion betrug 40 Tage (Spanne: 33 bis 79 Tage). Die mediane tatsächlich erhaltene Dosis über alle in der klinischen Studie untersuchten Dosen hinweg betrug 315,3 × 10⁶ CAR-positive T-Zellen (Spanne: 150,5 zu 518,4).

Die Wirksamkeit wurde basierend auf der Gesamtansprechrate (ORR), Rate des kompletten Ansprechens (CR) und Dauer des Ansprechens (DOR) untersucht, welche durch eine unabhängige Prüfkommission bestimmt wurde. Andere Wirksamkeitsendpunkte beinhalten die minimale Resterkrankung (MRD) mittels Next Generation Sequencing (NGS).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit über die Zieldosen in der klinischen Studie (150 bis 450 × 10⁶ CAR-positive T-Zellen) werden in Tabelle 8 gezeigt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 19,9 Monate für alle mit Abecma behandelten Patienten.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 13

Die Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens nach bestem Gesamtansprechen ist in Abbildung 3 dargestellt.

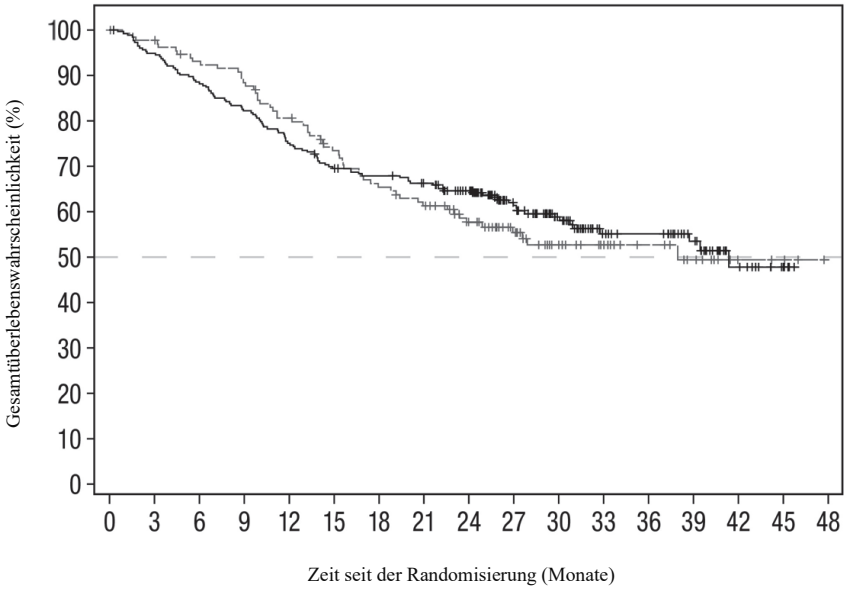
Siehe Abbildung 3 auf Seite 13

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
In den klinischen Studien mit Abecma waren 163 Patienten (39,9 %) 65 Jahre alt oder älter und 17 Patienten (4,2 %) 75 Jahre alt oder älter. Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Sicherheit oder der Wirksamkeit von Abecma zwischen diesen Patienten und Patienten, die jünger als 65 Jahre alt waren, beobachtet.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Abecma eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von reifen B-Zell-Neoplasien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens auf der Grundlage der IRC-Beurteilung in der KarMMa-3-Studie (Intent-to-treat-Population)



Anzahl der Risikopatienten

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

Tabelle 6: Dosis der Gesamtzahl CAR-positiver T-Zellen mit dem zugehörigen Dosisbereich der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (x10⁶) – KarMMa-Studie

Zieldosis auf Basis der Gesamtzahl CAR-positiver T-Zellen, einschließlich lebensfähiger sowie nicht lebensfähiger Zellen (× 10⁶)	CAR-positive lebensfähige T-Zellen (× 10⁶) (Min., Max.)
150	133 bis 181
300	254 bis 299
450	307 bis 485

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Infusion von Abecma vermehren sich die CAR-positiven T-Zellen und durchlaufen eine rasche Multi-Log-Expansion gefolgt von einem bi-exponentiellen Rückgang. Die mediane Zeit zur maximalen Expansion im peripheren Blut (T_{max}) lag bei 11 Tagen nach der Infusion.

Abecma kann für bis zu 1 Jahr nach der Infusion im peripheren Blut persistieren.

Die Transgenspiegel von Abecma waren positiv mit dem objektiven Tumoransprechen (partielles Ansprechen oder besser) assoziiert. Bei den Patienten, die in der KarMMa-3-Studie Abecma erhielten, waren die medianen C_{max}-Spiegel von Respondern (N = 180) um das etwa 5,4-Fache höher als die entsprechenden Spiegel von Non-Respondern (N = 40). Die mediane $AUC_{Tag\ 0-28}$ von Respondern (N = 180) war um etwa das 5,5-Fache größer als die von Non-Respondern (N = 38). Bei Patienten, die in der KarMMa-Studie mit Abecma behandelt wurden, waren die medianen C_{max}-Spiegel bei Respondern (N = 93) um das etwa 4,5-Fache höher im Vergleich zu den entsprechenden Werten bei Non-Respondern (N = 34). Die mediane $AUC_{Tag\ 0-28}$ bei ansprechenden Patienten (N = 93) war um

Tabelle 7: Demografische/Krankheitsmerkmale für Studienpopulation zur Baseline – KarMMa-Studie

Merkmal	Gesamtzahl eingeschlossener Patienten (N = 140)	Gesamtzahl behandelter Patienten (N = 128)
Alter (Jahre)		
Median (min.; max.)	60,5 (33; 78)	60,5 (33; 78)
≥ 65 Jahre, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 Jahre, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Geschlecht, männlich, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Ethnische Abstammung, n (%)		
Asiaten	3 (2,1)	3 (2,3)
Schwarze	8 (5,7)	6 (4,7)
Weiße	113 (80,7)	103 (80,5)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2[a]	3 (2,1)	3 (2,3)
Patienten mit extramedullärem Plasmozytom, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Zeit seit der Erstdiagnose (Jahre), Median (min.; max.)	6 (1,0; 17,9)	6 (1,0; 17,9)
Vorherige Stammzelltransplantation, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Zytogenetisches Hochrisiko zu Baseline[b,c]	46 (32,9)	45 (35,2)
Revidiertes ISS-Stadium zu Baseline (abgeleitet)[d], n (%)		
Stadium I	14 (10,0)	14 (10,9)
Stadium II	97 (69,3)	90 (70,3)
Stadium III	26 (18,6)	21 (16,4)
Nicht bekannt	3 (2,1)	3 (2,3)
Anzahl an vorangegangenen Myelom-Therapien[e], Median (min.; max.)	6 (3; 17)	6 (3; 16)
Dreifach-refraktär[f], n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Kreatinin-Clearance (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 bis < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 bis < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 bis < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

max. = Maximum; min. = Minimum

[a] Diese Patienten hatten beim Screening ECOG-Scores von < 2 hinsichtlich der Eignung. Anschließend verschlechterten sich jedoch die ECOG-Scores auf ≥ 2 zur Baseline vor Beginn der LD-Chemotherapie.

[b] Zytogenetische Anomalie zur Baseline basierte auf der Zytogenetik zur Baseline vom Zentrallabor, wenn verfügbar. Wenn das Zentrallabor nicht verfügbar oder unbekannt war, wurde die Zytogenetik vor dem Screening verwendet.

[c] Hochrisiko ist definiert als Deletion im Chromosom 17p (del[17p]), Translokation zwischen den Chromosomen 4 und 14 (t[4;14]) oder Translokation zwischen den Chromosomen 14 und 16 (t[14;16]).

[d] Revidierte ISS wurde anhand des ISS-Stadiums zur Baseline, der zytogenetischen Anomalie und der Laktatdehydrogenase im Serum abgeleitet.

[e] Induktion mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation und mit oder ohne Erhaltungstherapie wurde als eine Einzeltherapie angesehen.

[f] Dreifach refraktär ist definiert als refraktär gegenüber einem Immunmodulator, einem Proteasominhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper.

etwa das 5,5-Fache größer als die von Non-Respondern (N = 32).

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen
Für Abecma wurden keine Studien zu Leber- und Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

Einfluss von Alter, Geschlecht und Gewicht oder ethnischer Zugehörigkeit
Das Alter (Spanne: 30 bis 81 Jahre) hatte keine Auswirkung auf die Parameter der Abecma-Expansion. Die Pharmakokinetik von Abecma bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

Patienten mit einem geringeren Körpergewicht hatten eine größere zelluläre Expansion. Aufgrund der hohen Variabilität der pharmakokinetischen zellulären Expansion wird der Gesamteinfluss des Körpergewichts auf die Expansionsparameter von Abecma nicht als klinisch relevant angesehen.

Das Geschlecht hatte keine Auswirkung auf die Parameter der Abecma-Expansion.

Ethnische Zugehörigkeit und Herkunft hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Parameter der Abecma-Expansion.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Abecma enthält genetisch veränderte menschliche T-Zellen; daher existieren keine repräsentativen *In-vitro*-Assays, *Ex-vivo*-Modelle oder *In-vivo*-Modelle, die die toxikologischen Eigenschaften des humanen Produkts adäquat abbilden könnten. Folglich wurden keine toxikologischen Standardstudien im Rahmen der Arzneimittel-Entwicklung durchgeführt.
Es wurden keine Genotoxizität-Assays und Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

In-vitro-Expansionsstudien mit gesunden Spendern und Patienten zeigten keine Anzeichen für Transformation und/oder Immortalisierung und keine bevorzugte Integration in der Nähe wichtiger Gene in den Abecma T-Zellen.

Angesichts der Art des Produkts wurden keine nicht-klinischen Studien in Bezug auf Fertilität, Reproduktion und Entwicklung durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

CryoStor CS10 (enthält Dimethylsulfoxid)
Natriumchlorid
Natriumgluconat
Natriumacetat-Trihydrat
Kaliumchlorid
Magnesiumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr.

Der Inhalt jedes Beutels muss innerhalb von 1 Stunde ab Beginn des Auftauens infundiert werden. Nach dem Auftauen sollte das zur Infusion vorgesehene Volumen des Produkts bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Abecma ist in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff (≤ –130 °C) zu lagern und muss im gefrorenen Zustand bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Gabe an den Patienten zur Verfügung stehen. Aufgetautes Arzneimittel darf nicht wieder eingefroren werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Wirksamkeit basierend auf der KarMMa-Studie

	Eingeschlossene Population[a] (N = 140)	Behandelte Population Zieldosis von Abecma (CAR-positive T-Zellen)			
		150 × 10⁶[b] (N = 4)	300 × 10⁶ (N = 70)	450 × 10⁶ (N = 54)	Gesamt 150 bis 450 × 10⁶ (N = 128)
Gesamtansprechrate (sCR + CR + VGPR + PR), n (%)	**94 (67,1)**	**2 (50,0)**	**48 (68,6)**	**44 (81,5)**	**94 (73,4)**
95 %-KI[c]	59,4; 74,9	6,8; 93,2	56,4; 79,1	68,6; 90,7	65,8; 81,1
CR oder besser, n (%)	**42 (30,0)**	**1 (25,0)**	**20 (28,6)**	**21 (38,9)**	**42 (32,8)**
95 %-KI[c]	22,4; 37,6	0,6; 80,6	18,4; 40,6	25,9; 53,1	24,7; 40,9
VGPR oder besser, n (%)	**68 (48,6)**	**2 (50,0)**	**31 (44,3)**	**35 (64,8)**	**68 (53,1)**
95 %-KI[c]	40,3; 56,9	6,8; 93,2	32,4; 56,7	50,6; 77,3	44,5; 61,8
MRD-Negativität[d] und ≥ CR					
Basierend auf behandelten Patienten	**–**	**4**	**70**	**54**	**128**
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
95 %-KI	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
Zeit bis zum Ansprechen, n	**94**	**2**	**48**	**44**	**94**
Median (Monate)	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
Dauer des Ansprechens (PR oder besser)[e], n	**94**	**2**	**48**	**44**	**94**
Median (Monate)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
95 %-KI	8,0; 11,4	2,8; 28,8	5,4; 11,0	10,3; 17,0	8,0; 11,4

CAR = chimärer Antigenrezeptor; KI = Konfidenzintervall; CR = komplettes Ansprechen; MRD = minimale Resterkrankung; NE = nicht schätzbar; PR = teilweises Ansprechen; sCR = stringentes komplettes Ansprechen; VGPR = sehr gutes partielles Ansprechen.

[a] Alle Patienten, die sich einer Leukapherese unterzogen haben

[b] Die Dosis von 150 × 10⁶ CAR-positiven T-Zellen ist nicht Teil des zugelassenen Dosisbereichs.

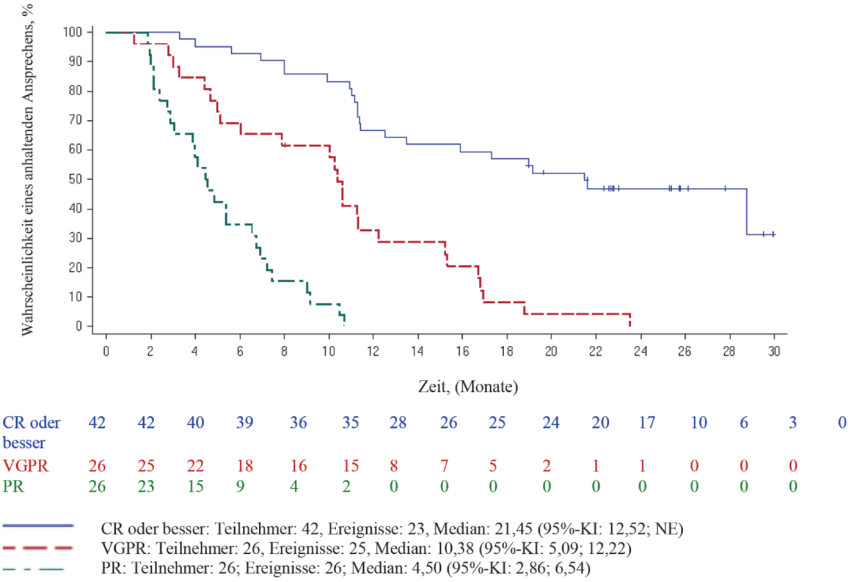
[c] Für die „Gesamtpopulation („behandelte Population“ und „eingeschlossene Population“)“: Wald KI; für individuelle Zieldosisstufen: Clopper-Pearson exaktes KI.

[d] Basierend auf einem Grenzwert von 10^{-5} mithilfe des Next-Generation-Sequencing-Assays. 95 %-KI für den Anteil an MRD-Negativität nutze Clopper-Pearson exaktes KI für die individuellen Zieldosisstufen sowie für die behandelte Population.

[e] Median und 95 %-KI basieren auf dem Kaplan-Meier-Ansatz.

Hinweis: Die Zieldosis ist 450 × 10⁶ CAR-positive T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 150 bis 540 × 10⁶ CAR-positiven T-Zellen. Die Dosis von 150 × 10⁶ CAR-positiven T-Zellen ist nicht Teil des zugelassenen Dosisbereichs.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Dauer des Ansprechens, basierend auf der Beurteilung der unabhängigen Prüfkommission gemäß den IMWG-Kriterien – nach bestem Gesamtansprechen (mit Abecma behandelte Population – KarMMa-Studie)



KI = Konfidenzintervall; IMWG = *International Myeloma Working Group*; NE = nicht abschätzbar (*not estimable*). Abbildung 3 schließt zwei Patienten mit der Dosis von 150 × 10⁶ CAR-positiven T-Zellen ein, die nicht Teil des zugelassenen Dosisbereichs sind.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ethylenvinylacetat-Kryokonservierungsbeutel mit verschlossenem zusätzlichem Schlauch mit 10–30 ml (50 ml-Beutel), 30–70 ml (250 ml-Beutel) oder 55–100 ml (500 ml-Beutel) Zelldispersion.

Jeder Kryokonservierungsbeutel ist einzeln in einer Metall-Kassette verpackt.

Eine individuelle Behandlungsdosis besteht aus einem oder mehreren Infusionsbeutel(n) der gleichen Größe und mit dem gleichen Füllvolumen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Abecma muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruchsicheren und austrittsicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige der Gesundheitsberufe müssen daher bei der Handhabung von Abecma angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Schutzhandschuhe und Schutz-

brille tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung vor der Anwendung

Vor der Infusion von Abecma muss die Übereinstimmung der Identität des Patienten mit den Patientenidentifikatoren auf der/den Abecma-Kassette(n), dem/den Infusionsbeutel(n) und der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) bestätigt werden. Der Abecma-Infusionsbeutel darf nicht aus der Kassette entnommen werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen. Das Unternehmen muss unverzüglich kontaktiert werden, falls es Abweichungen zwischen den Etiketten und den Patientenidentifikatoren gibt.

Wenn mehr als ein Infusionsbeutel für die Behandlung erhalten wurde, tauen Sie jeden Infusionsbeutel einzeln auf. Das Auftauen von Abecma und die Infusion sollten zeitlich aufeinander abgestimmt werden. Die Startzeit der Infusion sollte im Voraus bestätigt und mit dem Auftauen abgestimmt werden, damit Abecma für die Infusion zur Verfügung steht, wenn der Patient bereit ist.

Auftauen

- Entfernen Sie den Abecma-Infusionsbeutel aus der Kassette und überprüfen Sie vor dem Auftauen den Infusionsbeutel auf Beschädigungen des Behältnisses, wie Brüche oder Risse. Wenn der Infusionsbeutel beschädigt oder undicht zu sein scheint, darf der Inhalt nicht infundiert werden und muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.
- Legen Sie den Infusionsbeutel in einen zweiten sterilen Beutel.
- Tauen Sie Abecma bei etwa 37 °C auf, indem Sie ein zugelassenes Auftaugerät oder Wasserbad verwenden, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr sichtbar ist. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um sichtbare Aggregate von Zellmaterial aufzulösen. Kleine Aggregate von Zellmaterial können bei Abecma vorhanden sein. Abecma darf vor der Infusion nicht gewaschen, abzentrifugiert und/oder in einem neuen Medium resuspendiert werden.
- Der Abecma-Infusionsbeutel ist mit einer transparenten Kunststoffhülle umwickelt, die auf der Rückseite des Infusionsbeutels gefaltet ist. Nehmen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig aus der Umhüllung, indem Sie die Kunststoffhülle auf der Rückseite entfalten, um den Infusionsbeutel freizulegen. Ziehen Sie den Infusionsbeutel aus der Umhüllung heraus.

Anwendung

- Füllen Sie vor der Infusion den Schlauch des Infusionssets mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %). Für das aufgetaute Arzneimittel ist ein Infusionsset mit Inline-Filter (ein Filter ohne Leukozytendepletion mit einer Porengröße von 170 bis 260 µm) zu verwenden.
- Infundieren Sie Abecma innerhalb von 1 Stunde nach Beginn des Auftauens per Schwerkraft mit der maximal tolerierbaren Geschwindigkeit.
- Nachdem der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels infundiert wurde, spülen Sie den Schlauch, einschließlich des Inline-Filters, mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) mit gleicher Infusionsrate, um sicherzustellen, dass möglichst viele Zellen in den Patienten infundiert werden.
- Befolgen Sie das gleiche Verfahren für alle nachfolgenden Infusionsbeutel für den ausgewiesenen Patienten.

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Abecma in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Abecma in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/21/1539/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. August 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Juni 2023

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29
80636 München

Medizinische Information
Telefon: 0800 0752002
e-Mail: medwiss.info@bms.com
www.bmsmedinfo.de

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt