

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Abecma 260 - 500×10^6 cellules dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Abecma (idecabtagene vicleucel) est un produit à base de cellules autologues génétiquement modifiées contenant des lymphocytes T transduits *ex vivo* au moyen d'un vecteur lentiviral (VLV) incompetent pour la réplication exprimant un récepteur antigénique chimérique (CAR), qui reconnaît l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), comprenant un fragment variable à chaîne unique murin anti-BCMA humain lié au domaine de costimulation 4-1BB et un domaine de signalisation CD3-zêta.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque poche de perfusion d'Abecma spécifique à un patient donné contient idecabtagene vicleucel à une concentration dépendante du lot de cellules T autologues génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur antigénique chimérique anti-BCMA (lymphocytes T viables CAR-positifs). Le médicament est conditionné en une ou plusieurs poche(s) de perfusion contenant au total une dispersion cellulaire de 260 à 500×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs formulés dans une solution de cryoconservation.

Chaque poche de perfusion contient 10 à 30 ml, 30 à 70 ml ou 55 à 100 ml de dispersion pour perfusion.

La composition cellulaire et le nombre de cellules final varient d'un lot à l'autre pour un patient individuel. En plus des lymphocytes T, des cellules natural killer (NK) peuvent être présentes. L'information quantitative concernant le médicament, y compris le nombre de poches (voir rubrique 6) à administrer, est présentée dans le certificat de libération pour perfusion (RfIC) situé à l'intérieur du couvercle du conteneur d'expédition pour cryoconservation utilisé pour le transport.

Excipient(s) à effet notoire

Ce médicament contient 5 % de diméthylsulfoxyde (DMSO), jusqu'à 752 mg de sodium et jusqu'à 274 mg de potassium par dose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour perfusion.

Dispersion incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Abecma est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Abecma doit être administré dans un établissement de santé qualifié.

Le traitement par Abecma doit être initié sous la responsabilité et la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge des patients traités par Abecma.

Un minimum d'une dose de tocilizumab à utiliser en cas de syndrome de relargage des cytokines (SRC) et un équipement d'urgence doivent être disponibles avant la perfusion d'Abecma. L'établissement de santé doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant chaque administration précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion.

Posologie

Abecma est destiné à un usage autologue (voir rubrique 4.4).

Le traitement consiste en une seule dose pour perfusion contenant une dispersion de lymphocytes T viables CAR-positifs dans une ou plusieurs poches de perfusion. La dose cible est de 420×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs dans un intervalle compris entre 260 et 500×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs. Se reporter au certificat de libération pour perfusion (RfIC) joint pour toute information supplémentaire concernant la dose.

Pré-traitement (chimiothérapie lymphodéplétive)

Une chimiothérapie lymphodéplétive consistant en 300 mg/m^2 par jour de cyclophosphamide par voie intraveineuse (IV) et 30 mg/m^2 par jour de fludarabine IV, doit être administrée pendant 3 jours. Se reporter aux informations concernant les modalités de prescription du cyclophosphamide et de la fludarabine pour toute information sur l'ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale.

Abecma doit être administré de 2 jours à 9 jours au maximum après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive. La disponibilité d'Abecma doit être confirmée avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive. En cas de report de plus de 9 jours de la perfusion d'Abecma, le patient doit alors recevoir à nouveau une chimiothérapie lymphodéplétive au moins 4 semaines après la dernière chimiothérapie lymphodéplétive avant l'administration d'Abecma.

Prémédication

Afin de réduire le risque de réactions à la perfusion, une prémédication par paracétamol (500 à $1\,000 \text{ mg}$ par voie orale) et diphenhydramine ($12,5 \text{ mg}$ par voie IV ou 25 à 50 mg par voie orale) ou par un autre antihistaminique H_1 est recommandée environ 30 à 60 minutes avant la perfusion d'Abecma.

Il convient d'éviter l'utilisation prophylactique de corticoïdes systémiques, qui sont susceptibles d'interférer avec l'activité d'Abecma. L'utilisation de doses thérapeutiques de corticoïdes doit être évitée 72 heures avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive et après la perfusion d'Abecma,

excepté pour le traitement du SRC, des toxicités neurologiques et d'autres cas d'urgence engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.4).

Évaluation clinique avant la perfusion

Le traitement par Abecma doit être retardé chez certains groupes de patients à risque (voir rubrique 4.4).

Surveillance après perfusion

- Les signes et symptômes d'un syndrome de relargage des cytokines (SRC), d'événements neurologiques et d'autres toxicités doivent être surveillés chez les patients dans l'établissement de santé qualifié au cours des 10 premiers jours suivant la perfusion.
- Après les 10 premiers jours suivant la perfusion, le patient sera surveillé à la discrétion du médecin.
- Il doit être demandé aux patients de rester à proximité (à moins de 2 heures de transport) de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

Populations particulières

Patients présentant une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC)

Il n'existe aucune expérience clinique chez les patients présentant une infection active par le VIH, le VHB ou le VHC. Avant le recueil des cellules destinées à fabriquer le médicament, un dépistage du VHB, du VIH actif et du VHC actif devra être effectué. Les prélèvements de leucaphérèse provenant de patients présentant une infection active par le VIH ou le VHC ne pourront être utilisés pour la fabrication d'Abecma (voir rubrique 4.4).

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Abecma chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Abecma est destiné à l'administration intraveineuse uniquement.

Administration

- Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.
- Vérifier que du tocilizumab ou des alternatives appropriées, dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, et un équipement d'urgence sont disponibles avant la perfusion et pendant la période de récupération.
- Un abord veineux central peut être utilisé pour la perfusion d'Abecma et est encouragé chez les patients dont l'abord périphérique est difficile.
- Avant l'administration, il convient de confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants uniques du patient figurant sur la poche de perfusion d'Abecma et les documents qui l'accompagnent. Le nombre total de poches à administrer doit également être confirmé au regard des informations spécifiques au patient sur le certificat de libération pour perfusion (RfIC) (voir rubrique 4.4).

Pour des consignes détaillées sur la préparation, l'administration, les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle et l'élimination d'Abecma, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les contre-indications de la chimiothérapie lymphodéplétive doivent être prises en compte.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Les exigences en matière de traçabilité des médicaments de thérapie innovante à base de cellules doivent s'appliquer. Afin de garantir la traçabilité, le nom du produit, le numéro de lot et le nom du patient traité doivent être conservés pendant une durée de 30 ans après l'expiration du produit.

Usage autologue

Abecma est destiné uniquement à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à d'autres patients. Abecma ne doit pas être administré si les informations figurant sur les étiquettes du produit et le certificat de libération pour perfusion (RfIC) ne correspondent pas à l'identité du patient.

Maladie en progression rapide

Pour déterminer l'éligibilité des patients au traitement par Abecma, les médecins doivent prendre en compte l'impact des anomalies cytogénétiques à haut risque, du stade III de la classification révisée de l'*International Staging System* (R-ISS), de la présence d'un plasmocytome extramédullaire ou d'une charge tumorale élevée, en particulier chez les patients dont la maladie progresse rapidement, ce qui peut affecter leur capacité à recevoir la perfusion de CAR-T à temps. Pour ces patients, il peut être particulièrement important d'optimiser le traitement d'attente. Certains patients peuvent ne pas bénéficier du traitement par Abecma à cause d'un risque potentiellement élevé de décès précoces (voir section 5.1).

Raisons de retarder le traitement

En raison des risques associés au traitement par Abecma, la perfusion doit être retardée jusqu'à un maximum de 7 jours si un patient se trouve dans l'une des situations suivantes :

- Événements indésirables graves non résolus (en particulier événements pulmonaires, événements cardiaques ou hypotension artérielle) y compris ceux liés aux précédentes chimiothérapies.
- Infections actives ou troubles inflammatoires (comprenant pneumopathie, myocardite ou hépatite).
- Maladie active du greffon contre l'hôte (GvH).

Maladie concomitante

Les patients présentant une affection active du système nerveux central (SNC) ou une fonction rénale, hépatique, pulmonaire ou cardiaque inadéquate sont susceptibles d'être plus vulnérables aux conséquences des effets indésirables décrits ci-dessous et doivent faire l'objet d'une attention particulière.

Pathologie du système nerveux central

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'Abecma chez les patients présentant un myélome avec atteinte du SNC ou d'autres pathologies préexistantes du SNC, cliniquement significatives.

Antécédent de greffe de cellules souches allogéniques

Il est déconseillé d'administrer Abecma aux patients dans les 4 mois suivant une greffe de cellules souches (GCS) allogéniques en raison du risque potentiel d'aggravation de la GvH par Abecma. Une leucaphérèse servant à la fabrication d'Abecma doit être réalisée au moins 12 semaines après une GCS allogéniques.

Traitement antérieur par thérapie anti-BCMA

Peu de données sont disponibles concernant Abecma chez des patients précédemment exposés à une thérapie anti-BCMA.

Peu de données sont disponibles concernant un retraitement des patients avec une seconde dose d'Abecma. Les réponses après le retraitement par Abecma étaient peu fréquentes et moins durables en comparaison au traitement initial. De plus, des issues fatales ont été observées chez les patients retraités.

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Des cas de SRC, y compris des réactions fatales ou ayant engagé le pronostic vital, sont survenus après la perfusion d'Abecma. La quasi-totalité des patients ont présenté, à des degrés divers, un SRC. Dans les études cliniques, le délai médian d'apparition du SRC était de 1 jour (intervalle : 1 à 17 jours) (voir rubrique 4.8).

Surveillance et prise en charge du SRC

Le SRC doit être identifié à partir de ses manifestations cliniques. Les patients doivent être évalués et traités pour les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension artérielle. Le SRC a été associé à l'observation d'une lymphohistiocytose hémophagocytaire/un syndrome d'activation des macrophages (LHH/SAM) et la physiologie des syndromes peut se chevaucher. Le SAM peut engager le pronostic vital, et les signes de SAM doivent donc être étroitement surveillés chez les patients. En cas de SAM, traiter conformément aux recommandations en vigueur.

Avant la perfusion d'Abecma, une dose de tocilizumab par patient doit se trouver sur site et être disponible pour administration. L'établissement de santé doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant l'administration de chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, l'établissement de santé doit avoir accès à des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab. Les signes et symptômes de SRC doivent être surveillés chez les patients pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion d'Abecma dans l'établissement de santé qualifié. Après les 10 premiers jours suivant la perfusion, les patients doivent être surveillés à la discrétion du médecin. Il doit être conseillé aux patients de rester à proximité (à moins de 2 heures de transport) de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion et de consulter un médecin immédiatement en cas d'apparition, à n'importe quel moment, de signes ou symptômes du SRC.

Au premier signe de SRC, un traitement par soins de support, par tocilizumab ou tocilizumab associé aux corticoïdes doit être instauré, comme indiqué dans le Tableau 1. Abecma peut poursuivre son expansion et persister après l'administration de tocilizumab et de corticoïdes (voir rubrique 4.5).

La fonction cardiaque et organique des patients présentant un SRC doit être étroitement surveillée jusqu'à la résolution des symptômes. En cas de SRC sévère ou engageant le pronostic vital, l'admission dans une unité de soins intensifs pour surveillance et administration de soins de support doit être envisagée.

Si une toxicité neurologique concomitante est suspectée pendant un SRC, la toxicité neurologique doit être prise en charge conformément aux recommandations figurant dans le Tableau 2 ; utiliser l'intervention la plus agressive pour les deux réactions indiquées dans les Tableaux 1 et 2.

Il est recommandé d'augmenter précocement la dose (dose supérieure de corticoïdes, d'autres agents anti-cytokines, de thérapies anti-lymphocytes T) chez les patients présentant un SRC réfractaire dans les 72 heures suivant la perfusion d'Abecma caractérisé par une fièvre persistante, une toxicité organique terminale (par ex. hypoxie, hypotension) et/ou une LHH/SAM dont le grade ne s'améliore pas dans les 12 heures suivant les interventions de première intention.

Tableau 1. Détermination du grade des SRC et recommandations de prise en charge

Grade du SRC ^a	Tocilizumab	Corticoïdes
Grade 1 Symptômes nécessitant un traitement symptomatique uniquement (par exemple, fièvre, nausées, fatigue, céphalées, myalgie, malaise).	En cas d'apparition 72 heures ou plus après la perfusion, traiter de façon symptomatique. En cas d'apparition moins de 72 heures après la perfusion et si les symptômes ne sont pas contrôlés par un traitement de support seul, envisager l'administration du tocilizumab à 8 mg/kg IV sur 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).	—
Grade 2 Symptômes nécessitant et répondant à une intervention modérée. Besoins en oxygène inférieurs à 40 % de FiO ₂ ou hypotension artérielle répondant à un remplissage vasculaire ou à un vasopresseur à faible dose ou toxicité organique de grade 2.	Administrer du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (sans dépasser 800 mg).	Envisager l'administration de dexaméthasone 10 mg IV toutes les 12 à 24 heures.
Grade 3 Symptômes nécessitant et répondant à une intervention agressive. Fièvre, besoin en oxygène supérieur ou égal à 40 % FiO ₂ ou hypotension nécessitant un vasopresseur à forte dose ou de multiples vasopresseurs, ou toxicité d'organe de grade 3, ou élévation des transaminases de grade 4.	Administrer du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).	Administrer de la dexaméthasone (par exemple, 10 mg IV toutes les 12 heures).

Grade du SRC ^a	Tocilizumab	Corticoïdes
Pour les grades 2 et 3 : En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide, répéter l'administration de tocilizumab et augmenter la dose et la fréquence de la dexaméthasone (20 mg IV toutes les 6 à 12 heures). En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de persistance de la progression rapide, passer à la méthylprednisolone à la dose de 2 mg/kg, suivis de 2 mg/kg répartis 4 fois par jour. Si des stéroïdes sont initiés, les continuer pendant au moins 3 doses et réduire progressivement sur un maximum de 7 jours. Après 2 doses de tocilizumab, envisager d'autres agents anti-cytokines. Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total.		
Grade 4 Symptômes mettant en jeu le pronostic vital. Besoin d'une assistance respiratoire, d'une hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD) ou défaillance organique de grade 4 (à l'exception de l'élévation des transaminases).	Administrer du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).	Administrer 20 mg de dexaméthasone IV toutes les 6 heures.
Pour le grade 4 : Après 2 doses de tocilizumab, envisager d'autres agents anti-cytokines. Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total. En l'absence d'amélioration dans les 24 heures, envisager l'administration de méthylprednisolone (1 à 2 g, répété toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique) ou un traitement anti-lymphocytes T tels que le cyclophosphamide à 1,5 g/m ² ou d'autres.		

^a Lee *et al.*, Blood 2014.

Effets indésirables neurologiques

Des toxicités neurologiques, telles qu'une aphasie, une encéphalopathie et un syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) pouvant être sévères ou engager le pronostic vital, sont survenues après le traitement par Abecma. Le délai médian d'apparition du premier événement de neurotoxicité était de 3 jours (intervalle : 1 à 317 jours ; un patient a développé une encéphalopathie au jour 317^{ème} jour à la suite de l'aggravation d'une pneumonie et d'une colite à *Clostridium difficile*). Des cas de parkinsonisme de grade 3 ont également été rapportés, avec une apparition tardive. La neurotoxicité peut survenir de façon concomitante à un SRC, après résolution du SRC ou en l'absence de SRC (voir rubrique 4.8).

Surveillance et prise en charge des toxicités neurologiques

Les signes et symptômes de toxicités neurologiques doivent être surveillés chez les patients pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion d'Abecma dans l'établissement de santé qualifié. Après les 10 premiers jours suivant la perfusion, la surveillance des patients doit être réalisée à la discrétion du médecin. Il doit être conseillé aux patients de rester à proximité (à moins de 2 heures de transport) de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion et de consulter un médecin immédiatement en cas d'apparition, à n'importe quel moment, de signes et symptômes de toxicités neurologiques.

Si une toxicité neurologique est suspectée, elle sera prise en charge conformément aux recommandations du Tableau 2. Les autres causes de symptômes neurologiques doivent être écartées.

Un traitement de support dans une unité de soins intensifs peut être nécessaire en cas de toxicités neurologiques sévères ou engageant le pronostic vital.

Si un SRC concomitant est suspecté pendant la réaction de toxicité neurologique, il doit être pris en charge conformément aux recommandations du Tableau 1 ; utiliser l'intervention plus agressive pour les deux réactions indiquées dans les Tableaux 1 et 2.

Tableau 2. Détermination du grade des effets indésirables neurologiques, incluant l'ICANS, et recommandations de prise en charge

Grade de toxicité neurologique et présentation des symptômes ^a	Corticoïdes et anticonvulsivants
Grade 1* Léger ou asymptomatique. Score ICE compris entre 7 et 9 ^b ou Diminution du niveau de conscience ^c : se réveille spontanément.	Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions. Si 72 heures ou plus après la perfusion, surveiller le patient. Si moins de 72 heures après la perfusion et si les symptômes ne sont pas contrôlés par un traitement de support seul, envisager l'administration de 10 mg de dexaméthasone en IV toutes les 12 à 24 heures pendant 2 à 3 jours.
Grade 2* Modéré. Score ICE compris entre 3 et 6 ^b ou Diminution du niveau de conscience ^c : se réveille au son de la voix.	Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention de convulsions. Commencer la dexaméthasone 10 mg IV toutes les 12 heures pendant 2 à 3 jours ou plus en cas de symptômes persistants. Envisager une réduction progressive en cas d'exposition cumulée aux stéroïdes supérieure à 3 jours. Les stéroïdes ne sont pas recommandés pour des céphalées isolées de grade 2. En cas d'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, augmenter la dose et/ou la fréquence de la dexaméthasone jusqu'à un maximum de 20 mg IV toutes les 6 heures.

Grade de toxicité neurologique et présentation des symptômes ^a	Corticoïdes et anticonvulsivants
<p>Grade 3*</p> <p>Sévère ou médicalement significatif, mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; nécessitant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation ; une invalidité.</p> <p>Score ICE compris entre 0 et 2^b <i>si le score ICE est de 0, mais que le patient est éveillable (par ex., éveillé avec une aphasie globale) et est capable de se soumettre à une évaluation.</i></p> <p>ou</p> <p>Diminution du niveau de conscience^c : se réveille uniquement au stimulus tactile,</p> <p>Ou convulsions^c soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • toute forme clinique de crises, focales ou généralisées, qui se résolvent rapidement, ou • crises non convulsives visibles à l'EEG qui se résolvent avec une intervention, <p>Ou élévation de la PIC^c : œdème focal/local visible sur les examens de neuro-imagerie.</p>	<p>Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions.</p> <p>Commencer la dexaméthasone 10 à 20 mg IV toutes les 8 à 12 heures. Les stéroïdes ne sont pas recommandés pour des céphalées isolées de grade 3.</p> <p>En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, passer à la méthylprednisolone (dose de charge de 2 mg/kg, suivie de 2 mg/kg répartie sur 4 fois par jour ; diminuer progressivement sur 7 jours).</p> <p>Si un œdème cérébral est suspecté, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g, répété toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique) et cyclophosphamide à la dose de 1,5 g/m².</p>

Grade de toxicité neurologique et présentation des symptômes ^a	Corticoïdes et anticonvulsivants
<p>Grade 4*</p> <p>Mise en jeu du pronostic vital.</p> <p>Score ICE^b de 0</p> <p>ou</p> <p>Diminution du niveau de conscience^c soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> le patient ne peut pas être réveillé ou nécessite des stimuli tactiles vigoureux ou répétitifs pour se réveiller, ou stupeur ou coma, <p>Ou convulsions^c soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> crise prolongée (> 5 min) mettant en jeu le pronostic vital, ou crises électriques ou cliniques répétitives sans retour à l'état initial entre les crises, <p>Ou troubles moteurs^c :</p> <ul style="list-style-type: none"> faiblesse motrice focale profonde telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie, <p>Ou élévation de la PIC/œdème cérébral^c accompagné(e) de signes/symptômes tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> œdème cérébral diffus visible sur les examens de neuro-imagerie, ou postures de décérébration ou de décortication, ou paralysie du nerf crânien VI, ou œdème papillaire, ou triade de Cushing. 	<p>Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions.</p> <p>Commencer la dexaméthasone 20 mg IV toutes les 6 heures.</p> <p>En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, passer à la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g, répété toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique). Envisager le cyclophosphamide à 1,5 g/m².</p> <p>Si un œdème cérébral est suspecté, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g, répété toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique) et du cyclophosphamide à la dose de 1,5 g/m².</p>

EEG = électroencéphalogramme ; ICE = encéphalopathie liée aux cellules effectrices de l'immunité (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*) ; PIC = pression intracrânienne

* Détermination du grade selon les critères NCI CTCAE (critères communs de terminologie pour les événements indésirables du National Cancer Institute) et ICANS/ASTCT (critères d'évaluation du syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy). Critères 2019 pour la classification des toxicités neurologiques (Lee *et al.*, 2019).

^a La prise en charge est déterminée par l'événement le plus sévère non attribuable à une autre cause.

^b Si le patient est éveillable et est capable de se soumettre à une évaluation de l'ICE, évaluer : l'orientation (sait indiquer l'année, le mois, la ville et l'établissement hospitalier = 4 points), la capacité à nommer (lui demander de nommer 3 objets, p. ex., lui montrer une horloge, un crayon et un bouton = 3 points), la capacité à suivre des instructions (p. ex., « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point), l'écriture (capacité à écrire une phrase basique = 1 point) et l'attention (compter à l'envers de 10 en 10, en partant de 100 = 1 point). Si le patient ne peut pas être réveillé et n'est pas capable de se soumettre à une évaluation de l'ICE (ICANS de grade 4) = 0 point.

^c Attribuable à aucune autre cause.

Cytopénies prolongées

Les patients peuvent présenter des cytopénies prolongées pendant plusieurs semaines après la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion d'Abecma (voir rubrique 4.8). Les numérations sanguines doivent être surveillées avant et après la perfusion d'Abecma. Les cytopénies doivent être

traitées par facteur de croissance myéloïde et transfusion sanguine, conformément aux lignes directrices de l'établissement.

Infections et neutropénie fébrile

Abecma ne doit pas être administré aux patients présentant des infections actives ou des troubles inflammatoires. Les infections sévères, y compris les infections ayant engagé le pronostic vital ou ayant été fatales, ont été observées chez des patients après la perfusion d'Abecma (voir rubrique 4.8). Les signes et symptômes d'infection doivent être recherchés chez les patients avant et après la perfusion d'Abecma et ils doivent être traités de manière appropriée. Des traitements antimicrobiens à visée prophylactique, préventive et/ou thérapeutique doivent être administrés conformément aux lignes directrices de l'établissement.

Une neutropénie fébrile a été observée chez les patients après la perfusion d'Abecma (voir rubrique 4.8) et peut survenir de manière concomitante avec un SRC. En cas de neutropénie fébrile, l'infection doit être évaluée et traitée par des antibiotiques à large spectre, des solutés de remplissage vasculaire et d'autres soins de support selon les indications médicales.

Réactivation virale

Une infection à cytomégalo virus (CMV) conduisant à une pneumonie et au décès a été observée après l'administration d'Abecma (voir rubrique 4.8). L'infection à CMV doit être surveillée et traitée conformément aux lignes directrices cliniques.

Une réactivation du VHB, entraînant dans certains cas une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès, peut se produire chez les patients traités par des médicaments dirigés contre les plasmocytes (voir rubrique 4.8).

Un dépistage du CMV, du VHB, du VIH actif et du VHC actif doit être réalisé avant le prélèvement des cellules destinées à la production (voir rubrique 4.2).

Hypogammaglobulinémie

Une aplasie des plasmocytes et une hypogammaglobulinémie peuvent survenir chez les patients recevant un traitement par Abecma (voir rubrique 4.8). Les taux d'immunoglobuline doivent être surveillés après le traitement par Abecma et gérés conformément aux lignes directrices de l'établissement, qui incluent des précautions contre les infections, une prophylaxie antibiotique ou antivirale et un traitement substitutif par immunoglobulines.

Tumeurs malignes secondaires, notamment issues de lymphocytes T

Les patients traités par Abecma peuvent développer des tumeurs malignes secondaires. Des tumeurs malignes à lymphocytes T ont été signalées à la suite du traitement d'hémopathies malignes par thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (« CAR-T ») anti-CD19 ou anti-BCMA, y compris Abecma. Des tumeurs malignes à lymphocytes T, notamment des tumeurs malignes CAR-positives, ont été rapportées dans les semaines et jusqu'à plusieurs années après l'administration d'une thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (« CAR-T ») anti-CD19 ou anti-BCMA. Des décès ont été enregistrés. Les tumeurs malignes secondaires doivent être recherchées chez les patients tout au long de leur vie. En cas de survenue d'une tumeur maligne secondaire issue des cellules T, contacter le laboratoire pharmaceutique afin d'obtenir des instructions sur la collecte d'échantillons tumoraux en vue d'analyses.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions allergiques peuvent se produire avec la perfusion d'Abecma. De graves réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, peuvent être dues au diméthylsulfoxyde (DMSO), un excipient présent dans Abecma. Les patients n'ayant jamais été exposés au DMSO

doivent être observés attentivement. Les signes vitaux (pression artérielle, fréquence cardiaque et saturation en oxygène) et l'apparition de tout symptôme doivent être surveillés avant le début de la perfusion, approximativement toutes les dix minutes pendant la perfusion et toutes les heures, pendant 3 heures après la perfusion.

Transmission d'un agent infectieux

Bien qu'Abecma soit soumis à des tests de stérilité et de recherche de mycoplasmes, il existe un risque de transmission d'agents infectieux. Les professionnels de la santé qui administrent Abecma doivent par conséquent surveiller les patients pour détecter tout signe ou symptôme d'infection après le traitement et les traiter de façon adéquate, si nécessaire.

Interférence avec les tests virologiques

En raison de la présence de courtes séquences génétiques dans le vecteur lentiviral utilisé pour créer Abecma, identiques à des séquences génétiques du VIH, certains tests de détection d'acide nucléique du VIH (NAT) pourraient montrer un résultat positif sans lien avec une infection par le VIH.

Don de sang, d'organes, de tissus et de cellules

Les patients traités par Abecma ne doivent pas effectuer de dons de sang, d'organes, de tissus ou de cellules pour greffe.

Suivi à long terme

Il est attendu des patients qu'ils soient inscrits dans un registre afin de mieux comprendre la sécurité et l'efficacité à long terme d'Abecma.

Excipients

Ce médicament contient jusqu'à 33 mmol (752 mg) de sodium par dose, ce qui équivaut à 37,6 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Ce médicament contient jusqu'à 7 mmol (274 mg) de potassium par dose. À prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante d'agents connus pour inhiber la fonction des lymphocytes T n'a pas fait l'objet d'études formelles. L'administration concomitante d'agents connus pour stimuler la fonction des lymphocytes T n'a pas été étudiée et on ne connaît pas ses effets.

Utilisation de tocilizumab ou siltuximab et de corticoïdes

Certains patients ont nécessité l'utilisation de tocilizumab ou de siltuximab et/ou de corticoïdes pour la prise en charge du SRC (voir rubrique 4.8). L'utilisation du tocilizumab ou du siltuximab et/ou de corticoïdes pour la prise en charge des SRC était plus fréquente chez les patients présentant un taux d'expansion cellulaire plus élevé.

Dans l'étude KarMMa-3, il a été observé chez les patients présentant un SRC traité par tocilizumab ou siltuximab des taux d'expansion cellulaire d'Abecma plus élevés, objectivés par une C_{\max} (N = 156) et une $ASC_{0-28\text{jours}}$ (N = 155) médianes multipliées par respectivement 3,1 et 2,9 par rapport aux patients n'ayant pas reçu le tocilizumab ou le siltuximab (N = 64 pour la C_{\max} et N = 63 pour l' $ASC_{0-28\text{jours}}$). Il a été observé chez les patients présentant un SRC traité par corticoïdes des taux d'expansion cellulaire d'Abecma plus élevés, objectivés par une C_{\max} (N = 60) et une $ASC_{0-28\text{jours}}$ (N = 60) médianes

multipliées par respectivement 2,3 et 2,4 par rapport aux patients n'ayant pas reçu de corticoïdes (N = 160 pour la C_{max} et N = 158 pour l'ASC_{0-28jours}).

De même, dans l'étude KarMMa, il a été observé chez les patients présentant un SRC traité par tocilizumab des taux d'expansion cellulaire d'Abecma plus élevés, objectivés par une C_{max} (N = 66) et une ASC_{0-28jours} (N = 65) médianes multipliées par respectivement 1,4 et 1,6 par rapport aux patients n'ayant pas reçu le tocilizumab (N = 61 pour la C_{max} et N = 60 pour l'ASC_{0-28jours}). Il a été observé chez les patients présentant un SRC traité par corticoïdes des taux d'expansion cellulaire d'Abecma plus élevés, objectivés par une C_{max} (N = 18) et une ASC_{0-28jours} (N = 18) médianes multipliées par respectivement 1,7 et 2,2 par rapport aux patients n'ayant pas reçu de corticoïdes (N = 109 pour la C_{max} et N = 107 pour l'ASC_{0-28jours}).

Vaccins vivants

La sécurité de la vaccination par les vaccins viraux vivants pendant ou après le traitement par Abecma n'a pas été étudiée. Par mesure de précaution, la vaccination par des vaccins vivants n'est pas recommandée pendant au moins 6 semaines avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive, pendant le traitement par Abecma et jusqu'à la restauration immunitaire après le traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse doit être réalisé avant de commencer le traitement par Abecma.

Se reporter aux informations concernant les modalités de prescription du cyclophosphamide et de la fludarabine pour toute information sur la nécessité d'une contraception efficace chez les patients recevant une chimiothérapie lymphodéplétive.

Les données d'exposition sont insuffisantes pour fournir une recommandation sur la durée de contraception après un traitement par Abecma.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de l'idecabtagene vicleucel chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été effectuée chez l'animal permettant d'évaluer si l'idecabtagene vicleucel peut avoir des effets délétères chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 5.3).

Le risque de transmission de l'idecabtagene vicleucel au fœtus n'est pas connu. En se basant sur le mécanisme d'action, si les cellules transduites traversent le placenta, elles peuvent causer une toxicité fœtale, notamment une aplasie à plasmocytes ou une hypogammaglobulinémie. Par conséquent, Abecma n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes enceintes doivent être informées des risques potentiels pour le fœtus. Toute grossesse après traitement par Abecma doit être discutée avec le médecin traitant.

Une évaluation des taux d'immunoglobulines chez les nouveau-nés dont la mère a été traitée par Abecma doit être envisagée.

Allaitement

L'excrétion des cellules d'idecabtagene vicleucel dans le lait maternel ou leur transmission à l'enfant allaité n'est pas connue. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. Les femmes qui allaitent doivent être averties du risque potentiel pour l'enfant allaité.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet de l'idecabtagene vicleucel sur la fertilité. Les effets de l'idecabtagene vicleucel sur la fertilité mâle et femelle n'ont pas été évalués lors des études réalisées chez l'animal.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Abecma peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

En raison des effets indésirables neurologiques potentiels, incluant une altération de l'état mental ou des crises épileptiques, les patients recevant Abecma doivent éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant au moins 8 semaines après la perfusion d'Abecma ou jusqu'à la disparition des effets indésirables neurologiques.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité présentées dans cette rubrique reflètent l'exposition à Abecma dans les études KarMMa, CRB-401 et KarMMa-3, dans lesquelles 409 patients présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire ont reçu Abecma. Dans les études KarMMa (N = 128) et CRB-401 (N = 56), la durée de suivi médiane (de la perfusion d'Abecma jusqu'à la date de gel des données) était de 20,8 mois. Dans l'étude KarMMa-3 (N = 225), la durée de suivi médiane était de 29,3 mois.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) étaient : SRC (84,6 %), neutropénie (80,0 %), anémie (63,6 %), thrombopénie (55,0 %), infections – pathogène non précisé (43,8 %), hypophosphatémie (33,3 %), diarrhée (33,0 %), leucopénie (32,8 %), hypokaliémie (32,0 %), fatigue (29,8 %), nausées (28,1 %), lymphopénie (26,9 %), pyrexie (24,7 %), infections virales (23,2 %), céphalées (22,5 %), hypocalcémie (22,0 %), hypomagnésémie (21,3 %) et arthralgie (20,0 %) ; les autres événements indésirables fréquents, survenant à des fréquences inférieures et considérés comme cliniquement importants comprenaient : hypotension (18,6 %), infections des voies respiratoires hautes (15,6 %), hypogammaglobulinémie (13,7 %), neutropénie fébrile (11,2 %), pneumonie (11,0 %), tremblements (5,6 %), somnolence (5,6 %), encéphalopathie (3,4 %), syncope (3,2 %) et aphasie (2,9 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 57,2 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 5 %) étaient : SRC (10,3 %) et pneumonie (7,1 %) ; les autres événements indésirables graves survenant à une fréquence inférieure et considérés comme étant cliniquement importants comprennent : neutropénie fébrile (4,2 %), pyrexie (3,7 %), neutropénie (2,7 %), septicémie (2,7 %), état confusionnel (2,4 %), lymphohistiocytose hémophagocytaire (1,7 %), thrombopénie (1,5 %), encéphalopathie (1,5 %), dyspnée (1,5 %), convulsions (1,0 %), modifications de l'état mental (1,0 %), hypoxie (0,7 %) et coagulation intravasculaire disséminée (0,5 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (≥ 5 %) étaient : neutropénie (77,3 %), anémie (50,9 %), thrombopénie (42,5 %), leucopénie (31,5 %), lymphopénie (25,9 %), hypophosphatémie (19,8 %), infections – pathogène non précisé (15,2 %), neutropénie fébrile (10,5 %), infections virales (7,6 %), pneumonie (6,8 %), hypertension (6,6 %), hypocalcémie (5,6 %) et infections bactériennes (5,4 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été observés plus fréquemment dans les 8 premières semaines après la perfusion (93,2 %) par rapport à la période suivant les 8 premières semaines après la perfusion (58,1 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment observés, rapportés au cours des 8 premières semaines après la perfusion étaient : neutropénie (75,8 %), anémie (47,4 %), thrombopénie (38,6 %), leucopénie (30,3 %), lymphopénie (23,5 %) et hypophosphatémie (18,3 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le Tableau 3 résume les effets indésirables observés dans les études cliniques menées chez 409 patients traités par Abecma dans l'intervalle de dose autorisé allant de 150 à 540×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs (voir Tableau 6 à la rubrique 5.1 pour l'intervalle de dose correspondant de lymphocytes T viables CAR-positifs dans l'étude KarMMA) et dans les rapports post-commercialisation. Les effets indésirables sont présentés par classes de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3. Effets indésirables observés chez les patients traités par Abecma

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effet indésirable	Fréquence, tous grades
Infections et infestations ^a	Infections – bactériennes Infections – virales Infections – pathogène non précisé Infections – fongiques	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (notamment kystes et polypes)	Tumeurs malignes secondaires issues de lymphocytes T	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie Leucopénie Thrombopénie Neutropénie fébrile Lymphopénie Anémie Coagulation intravasculaire disséminée	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent
Affections du système immunitaire	Syndrome de relargage des cytokines Hypogammaglobulinémie Lymphohistiocytose hémophagocytaire*	Très fréquent Très fréquent Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypophosphatémie Hypokaliémie Hyponatrémie Hypocalcémie Hypoalbuminémie Appétit diminué Hypomagnésémie	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent
Affections psychiatriques	Insomnie Délire ^b	Très fréquent Fréquent
Affections du système nerveux	Encéphalopathie ^c Céphalées* Sensations vertigineuses ^d Aphasie ^e Ataxie ^f Déficit moteur ^g Tremblements Convulsions Hémiparésie Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité**	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effet indésirable	Fréquence, tous grades
Affections cardiaques	Tachycardie* Fibrillation auriculaire*	Très fréquent Fréquent
Affections vasculaires	Hypertension Hypotension* ^h	Très fréquent Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée Toux Œdème pulmonaire Hypoxie*	Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissements Diarrhée Nausées Constipation Hémorragie gastro-intestinale ⁱ	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie Myalgie	Très fréquent Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie* Fatigue* ^j Œdème ^k Frissons* Asthénie	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent
Investigations	Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation de l'aspartate aminotransférase Augmentation des phosphatases alcalines sanguines Augmentation de la protéine C-réactive *	Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent

* Événement ayant été rapporté comme une manifestation du SRC.

** Les données liées à cet événement n'ont pas été recueillies de façon systématique dans les essais cliniques.

^a Les événements indésirables appartenant à la classe de systèmes d'organes Infections et infestations sont regroupés par type de pathogène et syndromes cliniques sélectionnés.

^b Le terme « délire » inclut : délire, : désorientation, agitation, hallucination, impatiences.

^c Le terme « encéphalopathie » inclut : amnésie, bradyphrénie, troubles cognitifs, état confusionnel, diminution du niveau de conscience, troubles de l'attention, dyscalculie, dysgraphie, encéphalopathie, incohérence, léthargie, troubles de la mémoire, détérioration mentale, modifications de l'état mental, encéphalopathie métabolique, neurotoxicité, somnolence, stupeur.

^d Le terme « sensations vertigineuses » inclut : sensations vertigineuses, présyncope, syncope, vertige.

^e Le terme « aphasie » inclut : aphasie, dysarthrie, élocution lente et trouble de la parole.

^f Le terme « ataxie » inclut : ataxie, dysmétrie, troubles de la démarche.

^g Le terme « déficit moteur » inclut : déficit moteur, contractures musculaires, faiblesse musculaire, parkinsonisme.

^h Le terme « hypotension » inclut : hypotension artérielle, hypotension orthostatique.

ⁱ Le terme « hémorragie gastro-intestinale » inclut : hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gingivale, hématochézie, hémorragie hémorroïdaire, méléna, hémorragie buccale.

^j Le terme « fatigue » inclut : fatigue, malaise.

^k Le terme « œdème » inclut : œdème, œdème périphérique, œdème de la face, œdème généralisé, gonflement périphérique.

Description d'effets indésirables spécifiques

Syndrome de relargage des cytokines

Dans les études groupées (KarMMa, CRB-401 et KarMMa-3), un SRC est survenu chez 84,6 % des patients recevant Abecma. Un SRC de grade 3 ou plus (Lee *et al.*, 2014) est survenu chez 5,1 % des patients, et un SRC fatal (grade 5) a été rapporté chez 0,7 % des patients. Le délai médian d'apparition, quel que soit le grade, était de 1 jour (intervalle : 1 à 17 jours) et la durée médiane du SRC était de 4 jours (intervalle : 1 à 63 jours).

Les manifestations les plus fréquentes du SRC ($\geq 10\%$) incluaient la pyrexie (82,6 %), l'hypotension (29,1 %), la tachycardie (24,7 %), les frissons (18,8 %), l'hypoxie (15,9 %), les céphalées (11,2 %) et l'augmentation de la protéine C réactive (10,5 %). Les événements de grade 3 ou plus pouvant être observés en association au SRC incluaient la fibrillation auriculaire, le syndrome de fuite capillaire, l'hypotension artérielle, l'hypoxie et la LHH/SAM.

Sur les 409 patients, 59,7 % ont reçu du tocilizumab ; 37,2 % ont reçu une dose unique tandis que 22,5 % ont reçu plus d'une dose de tocilizumab pour le traitement du SRC. D'une manière générale, 22,7 % des patients ont reçu au moins une dose de corticoïdes pour le traitement du SRC. Dans les études KarMMa et CRB-401, sur les 92 patients qui avaient reçu la dose cible de 450×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs, 54,3 % ont reçu du tocilizumab et 22,8 % ont reçu au moins une dose de corticoïdes pour le traitement du SRC. Dans l'étude KarMMa-3, sur les 225 patients qui avaient reçu la perfusion d'Abecma, 71,6 % ont reçu du tocilizumab et 28,4 % ont reçu au moins une dose de corticoïdes pour le traitement du SRC. Se reporter à la rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

Effets indésirables neurologiques, incluant l'ICANS

Dans les études groupées, sur les 409 patients, indépendamment de l'attribution de neurotoxicité par l'investigateur, les effets indésirables neurologiques ou psychiatriques les plus fréquents ($\geq 5\%$) comprenaient les céphalées (22,5 %), les sensations vertigineuses (12,5 %), l'état confusionnel (11,0 %), l'insomnie (10,3 %), l'anxiété (5,9 %), les tremblements (5,6 %) et la somnolence (5,6 %). D'autres effets indésirables neurologiques survenus à une fréquence inférieure et considérés comme cliniquement importants comprenaient une encéphalopathie (3,4 %) et une aphasie (2,9 %).

Une neurotoxicité identifiée par les investigateurs, qui était la principale méthode d'évaluation de la neurotoxicité associée aux cellules CAR-T dans les études KarMMa et KarMMa-3, est survenue chez 57 des 353 patients recevant Abecma (16,1 %) ; elle était de grade 3 ou 4 chez 3,1 % des patients (aucun événement de grade 5). Le délai médian d'apparition du premier événement était de 3 jours (intervalle : 1 à 317 jours ; un patient a développé une encéphalopathie au 317^{ème} jour à la suite de l'aggravation d'une pneumonie et d'une colite à *Clostridium difficile*). La durée médiane était de 3 jours (intervalle : 1 à 252 jours ; un patient a présenté une neurotoxicité [de grade 3 au maximum] 43 jours après la perfusion d'ide-cel, qui s'est résolue après 252 jours). D'une manière générale, 7,1 % des patients ont reçu au moins une dose de corticoïdes pour le traitement d'une neurotoxicité associée aux cellules CAR-T.

Dans l'étude KarMMa, dans l'ensemble des doses cibles, 7,8 % des patients ont reçu au moins une dose de corticoïdes pour le traitement d'une neurotoxicité associée aux cellules CAR-T, tandis qu'à la dose cible de 450×10^6 lymphocytes T CAR-positifs, 14,8 % des patients ont reçu au moins une dose de corticoïdes.

Dans l'étude KarMMa-3, parmi l'ensemble des patients qui avaient reçu Abecma à la dose cible, 6,7 % ont reçu au moins une dose de corticoïdes pour le traitement d'une neurotoxicité associée aux cellules CAR-T.

Chez les 353 patients des études KarMMa et KarMMa-3, les manifestations les plus fréquentes ($\geq 2\%$) de neurotoxicité identifiée par l'investigateur comprenaient un état confusionnel (8,5 %), une encéphalopathie (3,4 %), une somnolence (2,8 %), une aphasie (2,5 %), des tremblements (2,3 %), des troubles de l'attention (2,0 %) et une dysgraphie (2,0 %). Se reporter à la rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

Neutropénie fébrile et infections

Dans les études groupées, des infections sont survenues chez 62,8 % des patients. Des infections de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 23,2 % des patients. Des infections de grade 3 ou 4 par un pathogène non précisé sont survenues chez 15,2 % des patients, des infections virales chez 7,6 %, des infections bactériennes chez 4,6 % et des infections fongiques chez 1,2 % des patients. Des infections fatales par un pathogène non précisé ont été rapportées chez 2,0 % des patients, une infection fongique

ou virale fatale chez 0,7 % des patients et une infection bactérienne fatale chez 0,2 % des patients. Se reporter à la rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

Une neutropénie fébrile (de grade 3 ou 4) a été observée chez 10,8 % des patients après la perfusion d'Abecma. Une neutropénie fébrile peut être concomitante avec un SRC. Se reporter à la rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

Cytopénie prolongée

Les patients peuvent présenter des cytopénies prolongées après la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion d'Abecma. Dans des études groupées, 38,2 % des 395 patients présentaient une neutropénie de grade 3 ou 4 et 71,3 % des 230 patients présentaient une thrombopénie de grade 3 ou 4 qui n'étaient pas résolues pendant le premier mois suivant la perfusion d'Abecma lors de la dernière évaluation effectuée le premier mois. Parmi les 151 patients n'ayant pas récupéré d'une neutropénie au 1^{er} mois, 88,7 % ont récupéré d'une neutropénie de grade 3 ou 4, le délai médian de récupération après la perfusion d'Abecma étant de 1,9 mois. Sur les 164 patients qui n'ont pas récupéré d'une thrombopénie au 1^{er} mois, 79,9 % ont récupéré d'une thrombopénie de grade 3 ou 4, le délai médian de récupération étant de 2,0 mois. Se reporter à la rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez 13,7 % des patients traités par Abecma dans les études groupées avec un délai médian d'apparition de 90 jours (intervalle : 1 à 326 jours). Se reporter à la rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

Immunogénicité

Abecma peut induire la production d'anticorps anti-CAR. Dans les études cliniques, l'immunogénicité humorale d'Abecma a été mesurée en déterminant le titre sérique d'anticorps anti-CAR avant et après administration. Dans les études groupées KarMMa, CRB-401 et KarMMa-3, 3,2 % des patients ont été testés positifs pour les anticorps anti-CAR avant la perfusion et des anticorps anti-CAR ont été détectés chez 56,2 % des patients après la perfusion. Il n'existe aucune donnée montrant que la présence d'anticorps anti-CAR préexistants ou après la perfusion influe sur l'expansion cellulaire, la sécurité ou l'efficacité d'Abecma.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les données sont limitées concernant un surdosage avec Abecma.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XL07

Mécanisme d'action

Abecma est constitué de lymphocytes T positifs pour le récepteur antigénique chimérique (CAR) ciblant l'antigène de maturation des cellules B (BCMA), qui est exprimé à la surface des plasmocytes normaux et malins. La construction CAR de l'anticorps comprend un domaine scFv (fragment variable à chaîne unique) ciblant le BCMA pour la spécificité antigénique, un domaine transmembranaire, un

domaine d'activation des lymphocytes T CD3-zêta et un domaine de costimulation 4-1BB. L'activation d'Abecma, spécifique de l'antigène, conduit à la prolifération des lymphocytes T CAR-positifs, à la sécrétion de cytokines et à la mort par cytolysse des cellules exprimant BCMA.

Efficacité et sécurité cliniques

KarMMA-3

KarMMA-3 était une étude multicentrique contrôlée, randomisée en ouvert, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'Abecma par rapport à celles de traitements standards chez des patients adultes présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu deux à quatre traitements antérieurs du myélome, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et le daratumumab, et qui étaient réfractaires au traitement le plus récent. Un traitement standard était attribué à chaque patient avant la randomisation, en fonction du traitement du myélome le plus récent reçu par le patient. Les traitements standards consistaient en daratumumab, pomalidomide et dexaméthasone (DPd), daratumumab, bortézomib et dexaméthasone (DvD), ixazomib, lénalidomide et dexaméthasone (IRd), carfilzomib et dexaméthasone (Kd) ou élotuzumab, pomalidomide et dexaméthasone (EPd). Chez les patients randomisés dans le bras Abecma, le traitement standard attribué devait être utilisé comme traitement d'attente si le tableau clinique le justifiait.

L'étude incluait des patients ayant obtenu une réponse (réponse minimale ou meilleure) à au moins un traitement antérieur et dont l'indice de performance ECOG était de 0 ou 1. Les patients présentant un myélome avec atteinte du SNC, ayant des antécédents de troubles du SNC (tels que crises convulsives), de GCS allogénique ou ayant reçu un traitement anticancéreux antérieur par thérapie génique, thérapie cellulaire expérimentale ou thérapie ciblant le BCMA, ayant un traitement en cours par immunosuppresseurs, ayant une clairance de la créatinine < 45 ml/min, un taux sérique d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou d'alanine aminotransférase (ALAT) > 2,5 fois la limite supérieure de la normale et une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 45 % étaient exclus de l'étude. Les patients étaient également exclus en cas de taux de polynucléaires neutrophiles < 1 000/μl et de taux de plaquettes < 75 000/μl si les plasmocytes constituaient moins de 50 % des cellules nucléées de la moelle osseuse, et de taux de plaquettes < 50 000/μl si les plasmocytes constituaient 50 % ou plus des cellules nucléées de la moelle osseuse.

Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir Abecma (N = 254) ou un traitement standard (N = 132) du myélome multiple en rechute et réfractaire. La randomisation était stratifiée en fonction de l'âge, du nombre de traitements antérieurs du myélome et des anomalies cytogénétiques à haut risque. Les patients recevant un traitement standard pouvaient recevoir Abecma après confirmation de la progression de la maladie.

Les patients randomisés dans le bras Abecma devaient recevoir une chimiothérapie lymphodéplétive consistant en cyclophosphamide (300 mg/m² en perfusion IV quotidiennement pendant 3 jours) et fludarabine (30 mg/m² en perfusion IV quotidiennement pendant 3 jours) débutant 5 jours avant la date cible de perfusion d'Abecma. Un cycle au maximum de traitement anticancéreux DPd, DvD, IRd, Kd ou EPd pour le contrôle de la maladie (traitement de transition) était autorisé après la leucaphérèse et jusqu'à 14 jours avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive.

Sur les 254 patients randomisés dans le bras Abecma, la leucaphérèse a été effectuée chez 249 patients (98 %) et 225 patients (88,6 %) ont reçu Abecma. Sur les 225 patients, 192 (85,3 %) ont reçu le traitement d'attente. Vingt-neuf patients n'ont pas reçu Abecma pour les raisons suivantes : décès (n = 4), événement indésirable (n = 5), retrait du patient (n = 2), décision du médecin (n = 7), critères pour l'administration de la chimiothérapie lymphodéplétive non remplis (n = 8) ou échec de production (n = 3).

La dose autorisée était de 150 à 540 × 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs. La dose réelle administrée médiane était de 445,3 × 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs (intervalle : 174,9 à 529,0 × 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs). Le délai médian entre la leucaphérèse et la disponibilité du produit était de 35 jours (intervalle : 24 à 102 jours) et le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion était de 49 jours (intervalle : 34 à 117 jours).

Sur les 132 patients randomisés dans le bras de traitements standards, 126 patients (95,5 %) ont reçu le traitement. Six patients ont arrêté l'étude sans recevoir le traitement en raison d'une progression de la maladie (n = 1), du retrait du patient (n = 3) ou de la décision du médecin (n = 2). Les patients recevant un traitement standard pouvaient recevoir Abecma sur demande de l'investigateur, après confirmation de la progression de la maladie par le Comité d'évaluation indépendant selon les critères de l'IMWG (International Myeloma Working Group) et confirmation de l'éligibilité. Sur les patients éligibles, la leucaphérèse a été effectuée chez 69 patients (54,8 %) et 60 patients (47,6 %) ont reçu Abecma.

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion dans l'étude KarMMA-3 sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4. Caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion chez les patients inclus dans l'étude KarMMA-3

Caractéristique	Abecma (N = 254)	Traitements standards (N = 132)
Âge (ans)		
Médiane (min ; max)	63 (30 ; 81)	63 (42 ; 83)
≥ 65 ans, n (%)	104 (40,9)	54 (40,9)
≥ 75 ans, n (%)	12 (4,7)	9 (6,8)
Sexe masculin, n (%)	156 (61,4)	79 (59,8)
Origine ethnique, n (%)		
Asiatiques	7 (2,8)	5 (3,8)
Noirs	18 (7,1)	18 (13,6)
Caucasiens	172 (67,7)	78 (59,1)
Indice de performance 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)
Patients présentant un plasmocytome extramédullaire, n (%)	61 (24,0)	32 (24,2)
Délai depuis le diagnostic initial (ans) n Médiane (min ; max)	251 4,1 (0,6 ; 21,8)	131 4,0 (0,7 ; 17,7)
Antécédent de greffe de cellules souches, n (%)	214 (84,3)	114 (86,4)
Anomalie cytogénétique à l'inclusion, n (%)^b		
À haut risque ^c	107 (42,1)	61 (46,2)
Non à haut risque	114 (44,9)	55 (41,7)
Non évaluable/données manquantes	33 (13,0)	16 (12,1)
Stade ISS révisé à l'inclusion (dérivé)^d, n (%)		
Stade I	50 (19,7)	26 (19,7)
Stade II	150 (59,1)	82 (62,1)
Stade III	31 (12,2)	14 (10,6)
Inconnu	23 (9,1)	10 (7,6)

Caractéristique	Abecma (N = 254)	Traitements standards (N = 132)
Nombre de traitements antérieurs du myélome, n (%)		
2	78 (30,7)	39 (29,5)
3	95 (37,4)	49 (37,1)
4	81 (31,9)	44 (33,3)
Classe du traitement antérieur auquel le patient était réfractaire, n (%)		
IMiD	224 (88,2)	124 (93,9)
Inhibiteur du protéasome (IP)	189 (74,4)	95 (72,0)
Anticorps anti-CD38	242 (95,3)	124 (93,9)
Triple réfractaires^e, n (%)	164 (64,6)	89 (67,4)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; IMiD = agents immunomodulateurs ; ISS = *International Staging System* ; max = maximum ; min = minimum.

^a Tous les patients avaient un score ECOG de 0 ou 1 lors de la sélection, mais le score pouvait être > 1 lors de l'inclusion.

^b Les anomalies cytogénétiques à l'inclusion étaient déterminées en fonction des résultats de l'analyse effectuée lors de l'inclusion par le laboratoire central s'ils étaient disponibles. Si les résultats de l'analyse par le laboratoire central n'étaient pas disponibles ou n'étaient pas connus, les données cytogénétiques obtenues avant la sélection étaient utilisées.

^c Haut risque défini comme une délétion dans le chromosome 17p (del[17p]), une translocation impliquant les chromosomes 4 et 14 (t[4;14]) ou une translocation impliquant les chromosomes 14 et 16 (t[14;16]).

^d Le stade ISS révisé a été dérivé en utilisant le stade ISS à l'inclusion, les anomalies cytogénétiques et le taux sérique de lactate déshydrogénase.

^e Un patient triple réfractaire est défini comme étant réfractaire à un agent immunomodulateur, à un inhibiteur du protéasome et à un anticorps anti-CD38.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) déterminée par un Comité d'évaluation indépendant selon les critères de réponse uniformisés de l'IMWG. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse globale (TRG), la survie globale (SG) et les scores d'autoévaluation par les patients (PRO – *patient reported outcomes*). Lors d'une analyse intermédiaire prédéfinie, effectuée lorsque 80 % des informations avaient été obtenues avec une durée de suivi médiane de 18,6 mois, une amélioration statistiquement significative de la SSP a été mise en évidence avec Abecma par rapport aux traitements standards ; hazard ratio [HR] = 0,493 (IC à 95 % : 0,38 ; 0,65, valeur $p < 0,0001$ pour un test bilatéral). Les résultats de l'analyse principale ultérieure (présentés dans le tableau 5 et la figure 1), avec une durée de suivi médiane de 30,9 mois, concordaient avec ceux de l'analyse intermédiaire.

Tableau 5. Synthèse des résultats d'efficacité de l'étude KarMMa-3 (population en intention de traiter)

	Bras Abecma (N = 254)	Bras de traitements standards (N = 132)
Survie sans progression		
Nombre d'événements (%)	184 (72,4)	105 (79,5)
Médiane, mois [IC à 95 %] ^a	13,8 [11,8 ; 16,1]	4,4 [3,4 ; 5,8]
Hazard ratio [IC à 95 %] ^b	0,49 [0,38 ; 0,63]	
Taux de réponse globale		
n (%)	181 (71,3)	56 (42,4)
IC à 95 % (%) ^c	(65,7 ; 76,8)	(34,0 ; 50,9)
RC ou mieux (RCs + RC)	111 (43,7)	7 (5,3)
RCs	103 (40,6)	6 (4,5)
RC	8 (3,1)	1 (0,8)
TBRP	45 (17,7)	15 (11,4)
RP	25 (9,8)	34 (25,8)
Durée de la réponse en cas de RC comme meilleure réponse		
N	111	7
Médiane, mois [IC à 95 %]	15,7 [12,1 ; 22,1]	24,1 [4,6 ; NA]
Durée de la réponse en cas de RP comme meilleure réponse		
N	181	56
Médiane, mois [IC à 95 %]	16,5 [12,0 ; 19,4]	9,7 [5,4 ; 15,5]
Statut MRM négatif selon le séquençage à haut débit et RC ou mieux		
Taux de statut MRM négatif, n (%) ^d	57 (22,4)	1 (0,8)
IC à 95 % (%) ^c	(17,3 ; 27,6)	(0,0 ; 2,2)

IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; MRM = maladie résiduelle minimale ; RP = réponse partielle ; RCs = réponse complète stricte ; TBRP = très bonne réponse partielle.

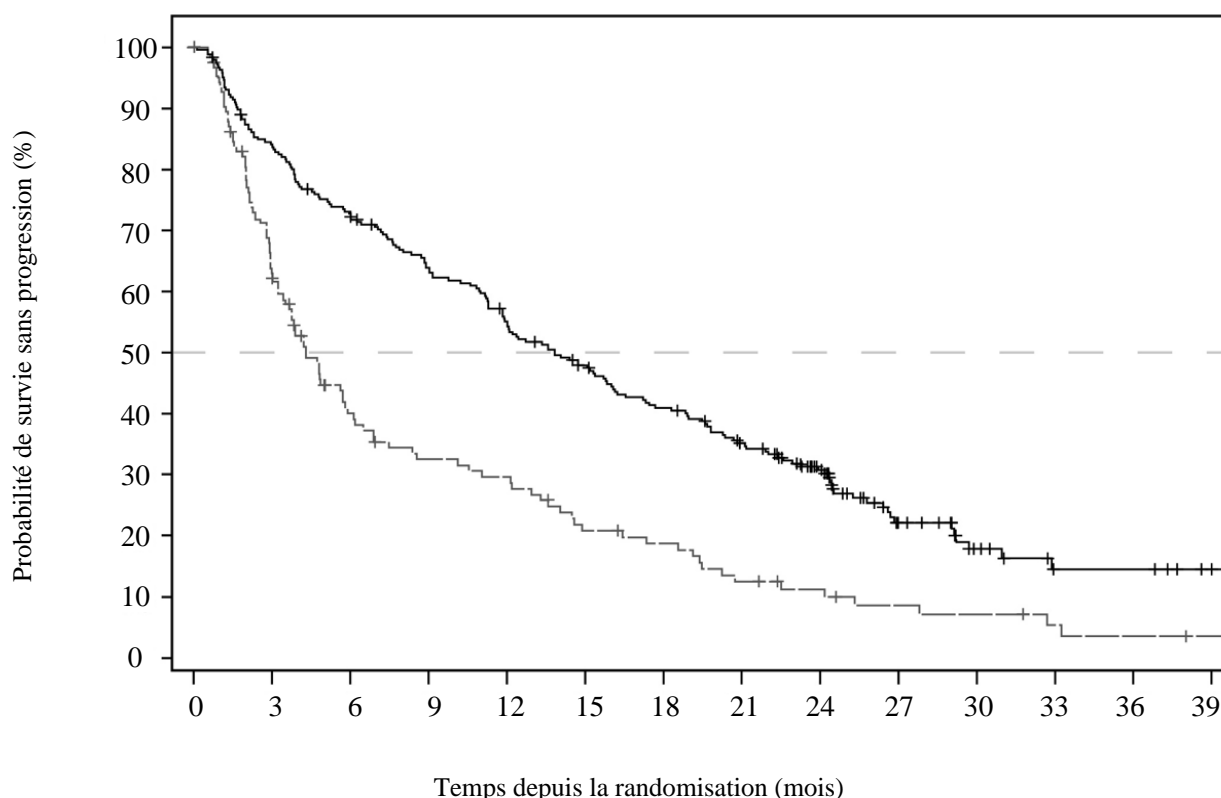
^a Estimée selon la méthode de Kaplan-Meier.

^b Selon un modèle à risques proportionnels de Cox univarié stratifié.

^c Intervalle de confiance de Wald bilatéral.

^d Le taux de statut MRM négatif était défini comme le pourcentage de l'ensemble des patients de la population ITT ayant obtenu une RC ou une RC stricte avec MRM négative à tout moment au cours des trois mois précédant l'obtention de la RC ou de la RC stricte et jusqu'au moment de la progression de la maladie ou du décès. Sur la base d'un seuil de 10^{-5} selon la méthode de séquençage à haut débit ClonoSEQ.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression déterminée par le Comité d'évaluation indépendant dans l'étude KarMMa-3 (population en intention de traiter)



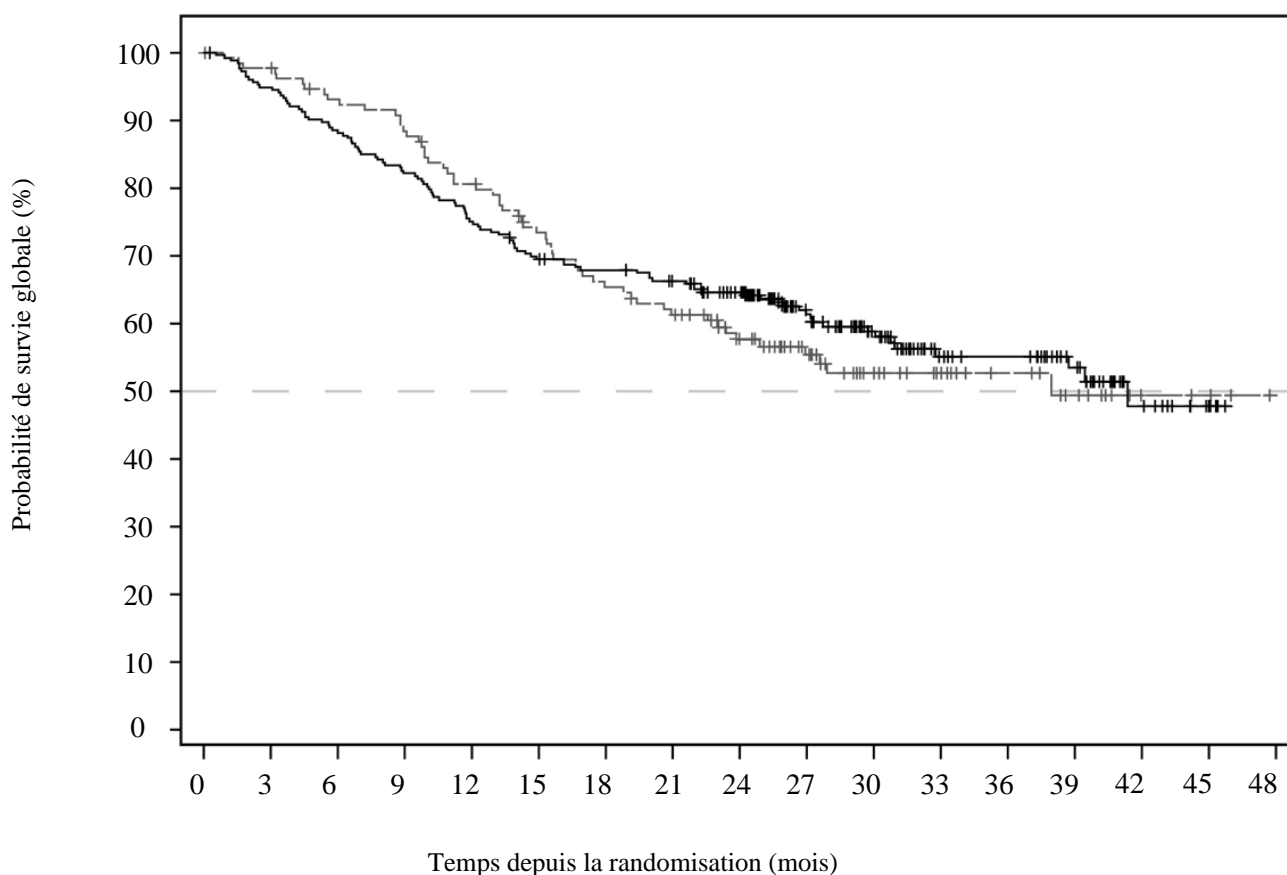
Nombre de patients à risque

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

Lors de l'analyse finale de la SSP, 74 % des événements de SG prévus avaient été observés. Les patients recevant un traitement standard pouvaient recevoir Abecma après confirmation de la progression de la maladie ; les données de SG sont donc confondues car 74 patients (56,1 %) du bras de traitements standards ont ensuite reçu Abecma. La SG médiane était de 41,4 mois (IC à 95 % : 30,9 ; NA) avec Abecma contre 37,9 mois (IC à 95 % : 23,4 ; NA) avec les traitements standards ; HR = 1,01 (IC à 95 % : 0,73 ; 1,40). La figure 2 présente la courbe de Kaplan-Meier de la SG dans la population en intention de traiter (sans correction pour le *cross-over*).

Le pourcentage de patients décédés dans les 6 mois suivant la randomisation a été plus élevé dans le bras Abecma (30 patients sur 254 ; 11,8 %) que dans le bras de traitement standards (9 patients sur 132 ; 6,8 %). Sur les 30 patients du bras Abecma décédés précocement, 17 patients n'avaient jamais reçu le traitement par Abecma et 13 de ces 17 patients sont décédés en raison de la progression de la maladie. Les facteurs de risques tels que les anomalies cytogénétiques à haut risque, le stade III R-ISS, la présence d'un plasmocytome extramédullaire ou une charge tumorale élevée (voir section 4.4 Maladie en progression rapide) sont associés à un risque élevé de décès précoces.

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale déterminée par le Comité d'évaluation indépendant dans l'étude KarMMa-3 (population en intention de traiter)



Nombre de patients à risque

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

KarMMa

KarMMa était une étude multicentrique en ouvert en un seul bras, qui a évalué l'efficacité et la sécurité d'Abecma chez des patients adultes présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins 3 précédents traitements du myélome, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et qui étaient réfractaires au traitement le plus récent. Les patients présentant un myélome avec atteinte du SNC, ayant des antécédents d'autres thérapies ciblant le BCMA, de GCS allogénique ou ayant reçu un traitement antérieur par thérapie génique ou d'autre thérapie cellulaire à base de lymphocytes T génétiquement modifiés ont été exclus. Les patients présentant des antécédents de troubles du SNC (tels que crises convulsives), un dysfonctionnement hépatique, rénale, des troubles de la moelle osseuse, des troubles cardiaques, pulmonaire ou sous traitement en cours avec des immunosuppresseurs ont été exclus.

L'étude consistait en une période de prétraitement (sélection, leucaphérèse et traitement d'attente [si nécessaire]) ; une période de traitement (chimiothérapie lymphodéplétive et perfusion d'Abecma) et d'une période post-traitement (en cours) d'un minimum de 24 mois après la perfusion d'Abecma ou jusqu'à la progression documentée de la maladie, selon la période la plus longue. La période de chimiothérapie lymphodéplétive était un cycle de 3 jours de cyclophosphamide (300 mg/m² en perfusion IV quotidiennement pendant 3 jours) et de fludarabine (30 mg/m² en perfusion IV quotidiennement pendant 3 jours) en commençant 5 jours avant la date cible de perfusion d'Abecma. Les patients étaient hospitalisés pendant 14 jours après la perfusion d'Abecma afin de surveiller et de gérer le SRC et la neurotoxicité éventuels.

Sur les 140 patients inclus (c'est-à-dire ayant eu une leucaphérèse), 128 patients ont reçu la perfusion d'Abecma. Sur les 140 patients, un seul n'a pas reçu le produit en raison d'un problème de production. Onze autres patients n'ont pas été traités par Abecma, en raison de la décision du médecin (n = 3), du retrait du patient (n = 4), d'événements indésirables (n = 1), d'une progression de la maladie (n = 1) ou d'un décès (n = 2) avant l'administration d'Abecma.

Un traitement anticancéreux pour contrôler la maladie (traitement d'attente) était autorisé entre l'aphérèse et la lymphodéplétion avant la dernière dose administrée au moins 14 jours avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive. Sur les 128 patients traités par Abecma, la plupart (87,5 %) ont reçu un traitement anticancéreux pour contrôler la maladie à la discrétion de l'investigateur.

Les doses ciblées dans l'étude clinique étaient de 150, 300 ou 450 × 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs par perfusion. La posologie autorisée était comprise entre 150 à 540 × 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs. Le Tableau 6 ci-dessous présente les niveaux de dose cible utilisés dans l'étude clinique selon le total de lymphocytes T CAR-positifs et la fourchette correspondante de la dose réelle administrée définie comme lymphocytes T viables CAR-positifs.

Tableau 6. Dose totale de lymphocytes T CAR-positifs et fourchette correspondante de lymphocytes T viables CAR-positifs (× 10⁶) - étude KarMMa

Dose cible basée sur le total de lymphocytes T CAR-positifs, incluant les cellules viables et les cellules non viables (× 10⁶)	Lymphocytes T viables CAR-positifs (× 10⁶) (min, max)
150	133 à 181
300	254 à 299
450	307 à 485

Le Tableau 7 résume les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion dans l'étude, pour la population incluse et traitée.

Tableau 7. Caractéristiques démographiques/de la maladie à l'inclusion pour la population de l'étude - étude KarMMa

Caractéristiques	Total recrutés (N = 140)	Total traités (N = 128)
Âge (ans)		
Médiane (mini, max.)	60,5 (33 ; 78)	60,5 (33 ; 78)
≥ 65 ans, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 ans, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Sexe masculin, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Origine ethnique, n (%)		
Asiatiques	3 (2,1)	3 (2,3)
Noirs	8 (5,7)	6 (4,7)
Caucasiens	113 (80,7)	103 (80,5)
Indice de performance ECOG, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)
Patients présentant un plasmocytome extramédullaire, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)

Caractéristiques	Total recrutés (N = 140)	Total traités (N = 128)
Temps écoulé depuis le diagnostic initial (ans), médiane (mini ; max)	6 (1,0 ; 17,9)	6 (1,0 ; 17,9)
Antécédent de greffe de cellules souches, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Haut risque cytogénétique à l'inclusion^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Stade ISS révisé à l'inclusion (dérivé)^d, n (%)		
Stade I	14 (10,0)	14 (10,9)
Stade II	97 (69,3)	90 (70,3)
Stade III	26 (18,6)	21 (16,4)
Inconnu	3 (2,1)	3 (2,3)
Nombre de traitements anti-myélome antérieurs^e, médiane (min, max)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Triple réfractaires^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Clairance de la créatinine (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 à < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 à < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 à < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

max = maximum ; min = minimum.

^a Ces patients présentaient des scores ECOG < 2 lors de la sélection, mais leurs scores s'étaient par la suite détériorés à ≥ 2 à l'inclusion avant le début de la chimiothérapie LD.

^b Les anomalies cytogénétiques à l'inclusion étaient déterminées en fonction des résultats de l'analyse effectuée lors de l'inclusion par le laboratoire central s'ils étaient disponibles. Si les résultats du laboratoire central n'étaient pas disponibles ou n'étaient pas connus, les données cytogénétiques obtenues avant la sélection étaient utilisées.

^c Haut risque défini comme une délétion dans le chromosome 17p (del[17p]), une translocation impliquant les chromosomes 4 et 14 (t[4;14]) ou une translocation impliquant les chromosomes 14 et 16 (t[14;16]).

^d Le stade ISS révisé a été dérivé en utilisant le stade ISS à l'inclusion, les anomalies cytogénétique et le taux sérique de lactate déshydrogénase.

^e L'induction avec ou sans greffe de cellules souches hématopoïétiques et avec ou sans traitement d'entretien était considérée comme un traitement unique.

^f Un patient « triple réfractaire » est défini comme étant réfractaire à un agent immunomodulateur, à un inhibiteur du protéasome et à un anticorps anti-CD38.

Le délai médian entre la leucaphérèse et la disponibilité du produit était de 32 jours (intervalle : 24 à 55 jours) et le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion était de 40 jours (intervalle : 33 à 79 jours). La dose réelle médiane reçue toutes doses confondues dans l'étude clinique était de $315,3 \times 10^6$ lymphocytes T CAR-positifs (intervalle : 150,5 à 518,4).

L'efficacité a été évaluée sur la base du taux de réponse globale (TRG), du taux de réponse complète (RC) et de la durée de réponse (DR), déterminés par un Comité d'évaluation indépendant. L'autre critère d'évaluation de l'efficacité était la maladie résiduelle minimale (MRM), déterminée selon une méthode de séquençage à haut débit.

Les résultats d'efficacité pour les doses ciblées dans l'étude clinique (150 à 450×10^6 lymphocytes T CAR-positifs) sont présentés au Tableau 8. Le suivi médian était de 19,9 mois pour tous les patients traités par Abecma.

Tableau 8. Résumé de l'efficacité basée sur l'étude KarMMa

	Patients inclus ^a (N = 140)	Population traitée Dose cible d'Abecma (lymphocytes T CAR-positifs)			
		150 × 10 ^{6b} (N = 4)	300 × 10 ⁶ (N = 70)	450 × 10 ⁶ (N = 54)	Total 150 à 450 × 10 ⁶ (N = 128)
Taux de réponse globale (RCs+RC+TBRP+RP), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
IC à 95 % ^c	59,4 ; 74,9	6,8 ; 93,2	56,4 ; 79,1	68,6 ; 90,7	65,8 ; 81,1
RC ou mieux, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
IC à 95 % ^c	22,4 ; 37,6	0,6 ; 80,6	18,4 ; 40,6	25,9 ; 53,1	24,7 ; 40,9
TBRP ou mieux, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
IC à 95 % ^c	40,3 ; 56,9	6,8 ; 93,2	32,4 ; 56,7	50,6 ; 77,3	44,5 ; 61,8
Statut MRM négatif^d et RC ou mieux					
Sur la base des patients traités	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
IC à 95 %	–	06 ; 80,6	14,8 ; 36,0	15,0 ; 39,7	17,8 ; 33,4
Délai de réponse, n	94	2	48	44	94
Médiane (mois)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Mini ; max	0,5 ; 8,8	1,0 ; 1,0	0,5 ; 8,8	0,9 ; 2,0	0,5 ; 8,8
Durée de la réponse (RP ou mieux)^e, n	94	2	48	44	94
Médiane (mois)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
IC à 95 %	8,0 ; 11,4	2,8 ; 28,8	5,4 ; 11,0	10,3 ; 17,0	8,0 ; 11,4

CAR = récepteur antigénique chimérique ; IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; MRM = maladie résiduelle minimale ; NE = non estimable ; RP = réponse partielle ; RCs = réponse complète stricte ; TBRP = très bonne réponse partielle.

^a Tous les patients ont fait l'objet d'une leucaphérèse.

^b La dose de 150 × 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs ne fait pas partie de l'intervalle de dose autorisé.

^c Pour « Total (« population traitée » et « patients inclus ») » : IC de Wald ; pour niveaux de dose cible individuels : IC exact de Clopper-Pearson.

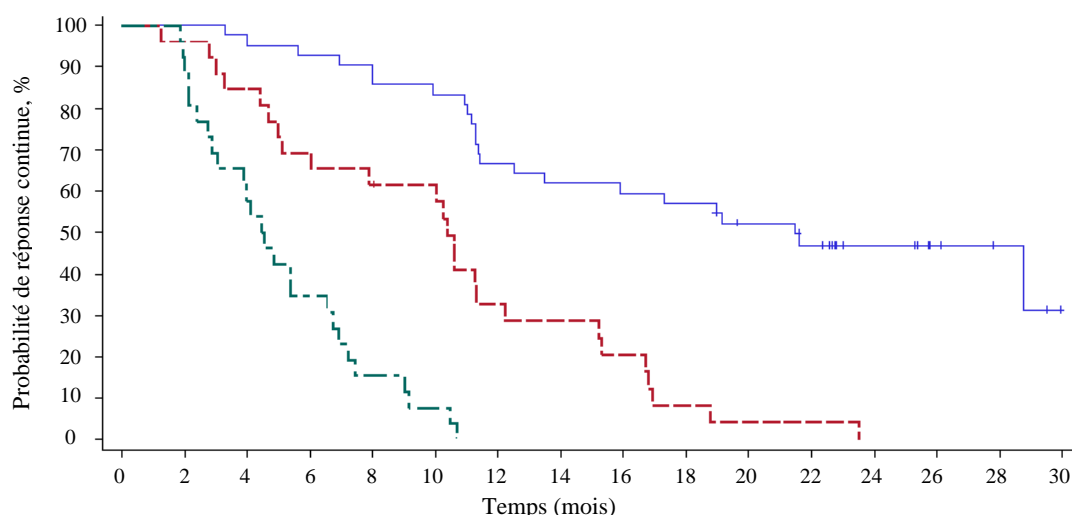
^d Sur la base d'un seuil de 10⁻⁵ selon une méthode de séquençage à haut débit. IC à 95 % pour le taux de statut de MRM négatif : IC exact de Clopper-Pearson pour les niveaux de dose cible individuels ainsi que pour la population traitée.

^e La médiane et l'IC à 95 % reposent sur l'approche de Kaplan-Meier.

Remarque : la dose cible est 450 × 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs, dans un intervalle de 150 à 540 × 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs. La dose de 150 × 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs ne fait pas partie de l'intervalle de dose autorisée.

La courbe de Kaplan-Meier de la durée de réponse en fonction de la meilleure réponse globale est présentée sur la Figure 3.

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la durée de la réponse d'après la revue du comité indépendant d'évaluation de la réponse selon les critères de l'IMWG – en fonction de la meilleure réponse globale (population traitée par Abecma - étude KarMMa)



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

— RC ou mieux : patients : 42 ; événements : 23 ; médiane : 21,45 (IC à 95 % : 12,52 ; NE)

- - TBRP : patients : 26 ; événements : 25 ; médiane : 10,38 (IC à 95 % : 5,09 ; 12,22)

- - RP : patients : 26 ; événements : 26 ; médiane : 4,50 (IC à 95 % : 2,86 ; 6,54)

IC = intervalle de confiance ; IMWG = International Myeloma Working Group (groupe de travail international sur le myélome) ; NE = non estimable. Deux patients ayant reçu une dose de 150×10^6 lymphocytes T CAR-positifs, qui ne fait pas partie de l'intervalle de dose autorisée, sont inclus dans la Figure 3.

Populations particulières

Personnes âgées

Dans les études cliniques d'Abecma, 163 patients (39,9 %) patients avaient au moins 65 ans et 17 patients (4,2 %) avaient au moins 75 ans. Aucune différence cliniquement importante en termes de sécurité ou d'efficacité d'Abecma n'a été observée entre ces patients et ceux âgés de moins de 65 ans.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Abecma dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de néoplasmes à cellules B matures (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après la perfusion d'Abecma, les lymphocytes T CAR-positifs prolifèrent et subissent une rapide expansion multi-logarithmique, suivie d'un déclin bi-exponentiel. Le temps médian d'expansion maximale dans le sang périphérique (T_{max}) est de 11 jours après la perfusion.

Abecma peut persister dans le sang périphérique jusqu'à un an après la perfusion.

Une association positive entre les taux de transgène d'Abecma et la réponse tumorale objective (réponse partielle ou meilleure) a été observée. Chez les patients ayant reçu Abecma dans l'étude

KarMMA-3, la C_{\max} médiane chez les patients répondeurs (N = 180) était environ 5,4 fois plus élevée que la valeur correspondante chez les non-répondeurs (N = 40). L'ASC_{0-28jours} médiane chez les répondeurs (N = 180) était environ 5,5 fois plus élevée que chez les non-répondeurs (N = 38). Chez les patients ayant reçu Abecma dans l'étude KarMMA, la C_{\max} médiane chez les répondeurs (N = 93) était environ 4,5 fois plus élevée que la valeur correspondante chez les non-répondeurs (N = 34). L'ASC_{0-28jours} médiane chez les patients répondeurs (N = 93) était environ 5,5 fois plus élevée que chez les non-répondeurs (N = 32).

Populations particulières

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune étude n'a été réalisée avec Abecma chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

Effets de l'âge, du poids, du sexe ou de l'origine ethnique

L'âge (intervalle de 30 à 81 ans) n'a pas eu d'impact sur les paramètres d'expansion d'Abecma. La pharmacocinétique d'Abecma chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été évaluée.

Plus le poids corporel des patients était faible, plus l'expansion cellulaire était importante. En raison de la grande variabilité de l'expansion cellulaire pharmacocinétique, l'effet global du poids sur les paramètres d'expansion d'Abecma est considéré comme non cliniquement pertinent.

Le sexe n'a pas eu d'impact sur les paramètres d'expansion d'Abecma.

La race et l'origine ethnique n'ont pas eu d'impact significatif sur les paramètres d'expansion d'Abecma.

5.3 Données de sécurité préclinique

Abecma est composé de lymphocytes T humains génétiquement modifiés ; par conséquent, il n'y a pas d'essais *in vitro*, ni de modèles *ex vivo* ou *in vivo* permettant de déterminer précisément le profil toxicologique de ce produit autologue. De ce fait, les études conventionnelles de toxicologie n'ont pas été réalisées.

Aucune étude de génotoxicité ou de cancérogénèse n'a été réalisée avec Abecma.

Des études d'expansion *in vitro* menées à partir de cellules de donneurs sains et de patients n'ont révélé aucun signe de transformation et/ou d'immortalisation, ni d'intégration préférentielle près de gènes à risque dans les lymphocytes T humains génétiquement modifiés.

Compte tenu de la nature du produit, il n'a pas été effectué d'études précliniques de la fertilité et des fonctions de reproduction et de développement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

CryoStor CS10 (contient du diméthylsulfoxyde)

Chlorure de sodium

Gluconate de sodium

Acétate de sodium trihydraté

Chlorure de potassium

Chlorure de magnésium

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

1 an.

Chaque poche doit être perfusée dans un délai d'1 heure après le début de la décongélation. Après décongélation, le volume du produit destiné à être perfusé doit être conservé à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).

6.4 Précautions particulières de conservation

Abecma doit être conservé dans la phase vapeur de l'azote liquide (≤ -130 °C) et être maintenu congelé jusqu'à ce que le patient soit prêt à recevoir le traitement afin de garantir que des cellules viables sont disponibles pour l'administration au patient. Le médicament décongelé ne doit pas être recongelé.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poche(s) de cryoconservation en éthylène-acétate de vinyle avec tubulure supplémentaire scellée, contenant 10 - 30 ml (poche de 50 ml), 30 - 70 ml (poche de 250 ml) ou 55 - 100 ml (poche de 500 ml) de dispersion cellulaire.

Chaque poche de cryoconservation est conditionnée individuellement dans une cassette métallique.

Une dose de traitement individuelle est constituée d'une ou de plusieurs poches de perfusion de même taille et de même volume de remplissage.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Abecma doit être transporté dans l'établissement de santé dans des conteneurs fermés, résistants et étanches.

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de santé qui manipulent Abecma doivent prendre les précautions appropriées (port de gants et de lunettes de protection) pour éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses.

Préparation avant l'administration

Avant la perfusion d'Abecma, il doit être confirmé que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur la ou les cassette(s), sur la ou les poche(s) de perfusion d'Abecma et sur le certificat de libération pour perfusion (RfIC). La poche de perfusion d'Abecma ne doit pas être retirée de la cassette si les informations figurant sur l'étiquette spécifique du patient ne correspondent pas au patient devant être traité. En cas de non-concordance entre les étiquettes et les identifiants du patient, le laboratoire pharmaceutique devra être contacté immédiatement.

Si plusieurs poches de perfusion ont été reçues pour le traitement, elles doivent être décongelées une par une. La décongélation et la perfusion d'Abecma doivent être coordonnées. L'heure de début de la perfusion doit être confirmée à l'avance et la décongélation doit être adaptée de manière à ce qu'Abecma soit disponible pour la perfusion lorsque le patient est prêt.

Décongélation

- Sortir la poche de perfusion d'Abecma de la cassette et l'inspecter afin de s'assurer de l'intégrité du contenant (absence de déchirures ou d'entailles) avant la décongélation. Si la poche de perfusion a été endommagée ou si elle fuit, elle ne doit pas être administrée et elle doit être éliminée conformément aux recommandations locales pour le traitement des déchets d'origine humaine.
- Placer la poche de perfusion à l'intérieur d'une deuxième poche stérile.
- Décongeler Abecma à environ 37 °C dans un dispositif de décongélation agréé ou au bain-marie jusqu'à ce la poche de perfusion ne contienne plus de glace visible. Mélanger délicatement le contenu de la poche pour disperser les amas de matériel cellulaire visibles. Les petits amas de matériel cellulaire sont attendus avec Abecma. Ne pas laver, centrifuger et/ou remettre Abecma en suspension dans un nouveau milieu avant la perfusion.

Administration

- Amorcer la tubulure du set de perfusion avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) avant la perfusion. Un set de perfusion équipé d'un filtre en ligne (un filtre avec des pores d'une taille comprise entre 170 et 260 µm et qui ne soit pas anti-leucocytaire) doit être utilisé pour les produits décongelés.
- Abecma doit être perfusé dans l'heure suivant le début de la décongélation, aussi rapidement que l'écoulement par gravité le permet.
- Une fois que tout le contenu de la poche de perfusion a été perfusé, rincer la tubulure y compris le filtre en ligne avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) au même débit de perfusion, afin de garantir qu'autant de cellules que possible sont injectées au patient.
- Suivre la même procédure pour toutes les poches de perfusion prévues pour le patient identifié.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, il convient de suivre les recommandations locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine. Les surfaces de travail et le matériel susceptibles d'avoir été en contact avec Abecma doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Abecma (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux conformément aux procédures locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1539/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 août 2021.
Date du dernier renouvellement : 08 juin 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant de la (des) substance active d'origine biologique

Celgene Corporation
Building S12
556 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
États-Unis

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Pays-Bas

BMS Netherlands Operations B.V.
Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande des autorités compétentes ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Éléments clés :

Disponibilité du tocilizumab et qualification du centre via le programme de distribution contrôlé

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'assurera que les hôpitaux et les centres associés qui dispensent Abecma, soient qualifiés conformément au programme de distribution contrôlé en :

- garantissant un accès immédiat et sur place à une dose de tocilizumab par patient avant la perfusion d'Abecma. L'établissement de santé doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant chaque dose. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, s'assurant que des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab sont disponibles sur site.
- s'assurant que les professionnels de santé (PDS) impliqués dans le traitement d'un patient ont suivi intégralement le programme pédagogique.

Programme pédagogique

Avant le lancement d'Abecma dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format du matériel pédagogique avec l'autorité nationale compétente.

Programme pédagogique PDS

Tous les professionnels de santé censés prescrire, dispenser et administrer Abecma doivent recevoir un guide destiné aux professionnels de santé contenant des informations sur :

- l'identification du SRC et des effets indésirables neurologiques graves, incluant l'ICANS ;
- la prise en charge du SRC et des effets indésirables neurologiques graves, incluant l'ICANS ;
- la surveillance adéquate du SRC et des effets neurologiques graves, incluant l'ICANS ;
- la délivrance de toutes les informations pertinentes aux patients ;
- la nécessité de garantir un accès immédiat et sur place à une dose de tocilizumab par patient avant la perfusion d'Abecma. L'établissement de santé doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant chaque dose dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, s'assurer que des mesures alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC sont disponibles sur site.
- risque de tumeur maligne secondaire issue de lymphocytes T ;
- les coordonnées pour le test d'échantillonnage tumoral après la survenue d'un cancer secondaire d'origine lymphocytaire T ;
- l'étude de suivi de la sécurité et de l'efficacité à long terme et l'importance de contribuer à cette étude ;
- la nécessité de s'assurer que les effets indésirables sont déclarés de façon appropriée et en temps opportun ;
- la nécessité de s'assurer que des instructions détaillées concernant la procédure de décongélation sont fournies.

Programme pédagogique patients

Tous les patients traités par Abecma doivent recevoir une carte patient comportant les messages clés suivants :

- les risques de SRC et des effets indésirables neurologiques graves associés à Abecma ;
- la nécessité de signaler immédiatement les symptômes de suspicion de SRC et de NT à leur médecin traitant ;
- la nécessité de rester à proximité du lieu où Abecma a été administré pendant au moins 4 semaines après la perfusion d'Abecma ;
- la nécessité de conserver à tout moment la carte patient ;
- une mention rappelant au patient qu'il doit présenter la carte patient à tous les professionnels de santé, y compris dans les situations d'urgence, et un message destiné aux PDS indiquant que le patient a été traité par Abecma ;
- des champs destinés à noter les coordonnées du médecin prescripteur et le numéro de lot.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Afin de caractériser de façon plus approfondie l'efficacité et la sécurité à long terme d'Abecma chez les patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener une étude prospective basée sur les données d'un registre, conformément à un protocole approuvé, et en soumettre les résultats.	Rapports intermédiaires à soumettre conformément au PGR Rapport final : Q1 2043

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR (CASSETTE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Abecma 260 - 500×10^6 cellules dispersion pour perfusion
idecabtagene vicleucel (lymphocytes T viables CAR-positifs)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés *ex vivo* au moyen d'un vecteur lentiviral exprimant un récepteur antigénique chimérique (CAR) qui reconnaît l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA).

Contient 260 - 500×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi : CryoStor CS10 (contient du diméthylsulfoxyde), chlorure de sodium, gluconate de sodium, acétate de sodium trihydraté, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

10-30 ml par poche

30-70 ml par poche

55-100 ml par poche

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas irradier.

Voie intraveineuse.

Mélanger délicatement le contenu de la poche pendant la décongélation.

Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.

Vérifier que les informations figurant sur l'étiquette correspondent au produit à administrer et à l'identité du patient à traiter.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le produit congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide ($\leq -130\text{ °C}$).
Ne décongeler le produit qu'immédiatement avant utilisation.
Ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines.
Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1539/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**SEC :**

Prénom :

Nom :

DDN du patient :

ID Aph / DIN :

JOIN :

Lot :

ID poche :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D
--

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

Sans objet.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES -
POCHE DE PERFUSION**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Abecma 260 - 500×10^6 cellules dispersion pour perfusion
idecabtagene vicleucel (lymphocytes T viables CAR-positifs)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés *ex vivo* au moyen d'un vecteur lentiviral exprimant un récepteur antigénique chimérique (CAR) qui reconnaît l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA).
Contient 260 - 500×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi : CryoStor CS10 (contient du diméthylsulfoxyde), chlorure de sodium, gluconate de sodium, acétate de sodium trihydraté, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion
10-30 ml par poche
30-70 ml par poche
55-100 ml par poche

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Ne pas irradier.
Voie intraveineuse.
Mélanger délicatement le contenu de la poche pendant la décongélation.
Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le produit congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Ne décongeler le produit qu'immédiatement avant utilisation.
Ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines.
Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1539/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**SEC :**

Prénom :

Nom :

Date de naissance du patient :

ID Aph / DIN :

JOIN :

Lot :

ID poche :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

POCHE DE PERFUSION - ÉTIQUETTE DE CHAÎNE D'IDENTITÉ

1. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

SEC :

Prénom :

Nom :

Date de naissance du patient :

ID Aph / DIN :

JOIN :

Date de péremption :

ID poche :

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CERTIFICAT DE LIBÉRATION POUR
PERFUSION (RfIC) INCLUS AVEC CHAQUE ENVOI POUR UN SEUL PATIENT**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Abecma 260 - 500×10^6 cellules dispersion pour perfusion
idecabtagene vicleucel (lymphocytes T viables CAR-positifs)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés *ex vivo* au moyen d'un vecteur lentiviral exprimant un récepteur antigénique chimérique (CAR) qui reconnaît l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA).

3. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ ET DOSE DU MÉDICAMENT

ID poche pour administration	Volume de remplissage réel (ml)*	Nombre de lymphocytes T viables CAR-positifs par poche
ID poche :		
ID poche : <input type="checkbox"/> s.o.		
ID poche : <input type="checkbox"/> s.o.		
ID poche : <input type="checkbox"/> s.o.		
ID poche : <input type="checkbox"/> s.o.		
ID poche : <input type="checkbox"/> s.o.		
ID poche : <input type="checkbox"/> s.o.		
ID poche : <input type="checkbox"/> s.o.		
Nombre total de poches pour administration	Volume total de la dose	Dose (nombre total de lymphocytes T viables CAR-positifs)

*Le volume réel correspond au volume de médicament réparti dans chaque poche, qui peut ne pas être identique au volume cible indiqué sur l'étiquette de la poche du médicament.

4. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

5. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

CONSERVER CE DOCUMENT ET L'AVOIR À DISPOSITION PENDANT LA PRÉPARATION POUR L'ADMINISTRATION D'ABECMA.

Pour usage autologue uniquement.

6. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Sans objet.

7. DATE DE PÉREMPTION ET AUTRES INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU LOT

Informations concernant le médicament et la dose

Fabriqué par :	
Date de fabrication :	
Date de péremption :	
Pourcentage de viabilité cellulaire :	

8. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines.
Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine

9. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Informations sur le patient

Prénom :		Nom :	
Date de naissance :		Lot :	
JOIN :		Pays :	
ID Aph / DIN :			
SEC :			

10. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

11. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1539/001

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Abecma 260 - 500 × 10⁶ cellules dispersion pour perfusion idecabtagene vicleucel (lymphocytes T viables CAR-positifs)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Votre médecin vous remettra une carte d'alerte patient. Lisez-la attentivement et respectez les instructions qui y figurent.
- Montrez toujours la carte d'alerte patient au médecin ou à l'infirmier/ère lorsque vous les consultez ou si vous vous rendez à l'hôpital.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Abecma et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Abecma
3. Comment utiliser Abecma
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Abecma
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Abecma et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Abecma

Abecma est un type de médicament appelé « thérapie cellulaire avec des cellules génétiquement modifiées ». La substance active du médicament est l'idecabtagene vicleucel, qui est fabriqué à partir de vos propres globules blancs, appelés lymphocytes T.

Dans quel cas Abecma est-il utilisé

Abecma est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un myélome multiple, qui est un cancer de la moelle osseuse.

Ce traitement est administré lorsque les précédents traitements contre votre cancer n'ont pas été efficaces ou que le cancer a récidivé après les précédents traitements.

Comment agit Abecma

Les globules blancs sont extraits de votre sang et sont génétiquement modifiés de sorte qu'ils puissent cibler les cellules myélomateuses de votre corps.

Lorsque Abecma est perfusé dans votre sang, les globules blancs modifiés vont tuer les cellules myélomateuses.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Abecma

N'utilisez jamais Abecma

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez être allergique, demandez l'avis de votre médecin.
- si vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans les médicaments qui vous seront administrés pour la chimiothérapie lymphodéplétive, qui est utilisé pour préparer votre corps à recevoir le traitement par Abecma.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Abecma si :

- Vous avez des problèmes pulmonaires ou cardiaques.
- Vous souffrez d'une hypotension.
- Vous avez subi une greffe de cellules souches au cours des 4 derniers mois.
- Vous présentez des signes ou symptômes de la réaction du greffon contre l'hôte. Cela se produit lorsque les cellules transplantées attaquent votre corps, entraînant des symptômes tels qu'un rash, des nausées, des vomissements, une diarrhée et des selles sanglantes.
- Vous avez une infection. L'infection sera traitée avant de vous administrer Abecma.
- Vous remarquez que les symptômes de votre cancer s'aggravent. Dans le myélome, ces symptômes peuvent inclure de la fièvre, une sensation de faiblesse, des douleurs osseuses, une perte de poids inexplicée.
- Vous avez eu une infection par le cytomégalovirus (CMV), par le virus de l'hépatite B ou C ou par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Vous avez été vacciné(e) au cours des 6 semaines précédant le traitement ou prévoyez de l'être au cours des prochains mois.

Si vous êtes concerné(e) par l'un des cas ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Abecma.

Les patients traités par Abecma sont susceptibles de développer de nouveaux types de cancers. Des cas de patients développant un cancer, provenant d'un type de globules blancs appelés lymphocytes T, ont été rapportés après un traitement par Abecma et des médicaments semblables. Consultez votre médecin si vous constatez toute apparition d'un gonflement de vos ganglions (lymphatiques) ou si vous remarquez des changements cutanés, comme l'apparition de masses ou d'éruptions cutanées.

Examens et contrôles

Avant que vous receviez Abecma, votre médecin :

- Vérifiera vos poumons, votre cœur et votre pression artérielle.
- Cherchera des signes d'infection ; toute infection sera traitée avant que vous ne receviez Abecma.
- Vérifiera si votre cancer s'aggrave.
- Vérifiera si vous avez une infection par le cytomégalovirus (CMV), le virus de l'hépatite B ou C ou le VIH.

Après que vous aurez reçu Abecma

- Il existe des effets indésirables graves dont vous devez informer immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère et qui nécessitent une consultation médicale immédiate. Voir rubrique 4 « Effets indésirables graves ».
- Votre médecin vérifiera régulièrement votre numération sanguine car le nombre de cellules sanguines peut diminuer.
- Restez à proximité du centre de l'établissement de santé où vous avez reçu Abecma pendant au moins 4 semaines. Voir rubriques 3 et 4.
- Ne donnez pas votre sang, vos organes, vos tissus ou vos cellules pour transplantation.

Enfants et adolescents

Abecma ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Abecma

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Médicaments affectant votre système immunitaire

Avant de recevoir Abecma, informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, tels que des corticoïdes. En effet, ces médicaments peuvent interférer l'effet d'Abecma.

Voir rubrique 3 pour les informations sur les médicaments qui vous seront administrés avant que vous receviez Abecma.

Vaccins vivants

Vous ne devez pas recevoir certains vaccins appelés vaccins vivants :

- dans les 6 semaines qui précèdent la cure de chimiothérapie de courte durée (appelée chimiothérapie lymphodéplétive) pour préparer votre organisme à recevoir Abecma ;
- au cours du traitement par Abecma ;
- après le traitement pendant la restauration de votre système immunitaire.

Si vous devez être vacciné(e), parlez-en à votre médecin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. En effet, les effets d'Abecma chez la femme enceinte ou allaitante ne sont pas connus, et Abecma pourrait être dangereux pour le fœtus ou votre nouveau-né/enfant allaité.

- Si vous êtes ou pensez être enceinte après le traitement par Abecma, parlez-en immédiatement à votre médecin.
- Vous devez réaliser un test de grossesse avant le début du traitement. Abecma ne devrait être administré que si le résultat indique que vous n'êtes pas enceinte.

Parlez de la grossesse avec votre médecin si vous avez reçu Abecma.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines, et n'effectuez pas d'activités nécessitant une vigilance particulière pendant au moins 8 semaines après avoir reçu le traitement ou jusqu'à ce que votre médecin vous dise que vous avez complètement récupéré. Abecma peut provoquer des somnolences, une confusion ou des convulsions (crises d'épilepsie).

Abecma contient du sodium, du potassium et du diméthylsulfoxyde (DMSO)

Ce médicament contient jusqu'à 752 mg sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par dose. Cela équivaut à 37,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Ce médicament contient jusqu'à 274 mg de potassium par dose. À prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

Si vous n'avez jamais été exposé(e) au DMSO, vous devez rester sous observation étroite pendant les premières minutes de la perfusion.

3. Comment utiliser Abecma

Don de sang pour la préparation d'Abecma à partir de vos globules blancs

- Votre médecin prélèvera une certaine quantité de votre sang à l'aide d'un tube (cathéter) placé dans votre veine. Certains de vos globules blancs seront séparés de votre sang et le reste de votre sang sera réinjecté dans votre corps. Ceci est appelé la « leucaphérèse » et peut durer de 3 à 6 heures. Cette procédure peut nécessiter d'être répétée.
- Vos globules blancs seront congelés et envoyés en vue de la préparation d'Abecma.

Autres médicaments à prendre avant Abecma

- Quelques jours avant le traitement par Abecma, votre médecin vous donnera un traitement court appelé chimiothérapie lymphodéplétive, afin d'éliminer vos globules blancs existants.
- Peu de temps avant de recevoir Abecma, vous recevrez du paracétamol et un antihistaminique afin de prévenir les réactions à la perfusion et de diminuer le risque de fièvre.

Comment utiliser Abecma

- Votre médecin vérifiera qu'Abecma a été préparé à partir de votre propre sang en vérifiant que les informations permettant d'identifier le patient sur les étiquettes des médicaments correspondent à vos coordonnées.
- Abecma est administré par perfusion (goutte-à-goutte) à travers un tube placé dans votre veine.

Après l'utilisation d'Abecma

- Restez à proximité de l'établissement de santé où vous avez reçu Abecma pendant au moins 4 semaines.
- Vous pouvez être surveillé(e) quotidiennement dans le centre de traitement pendant au moins 10 jours afin que l'on vérifie si votre traitement fonctionne - et que vous receviez de l'aide si vous avez des effets indésirables. Voir rubriques 2 et 4.
- Ne pas faire de don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules destinées à une greffe.

Si vous manquez un rendez-vous

Appelez votre médecin ou le centre de traitement dès que possible pour prendre un autre rendez-vous.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants après la perfusion d'Abecma. Ils surviennent généralement au cours des 8 premières semaines qui suivent la perfusion, mais peuvent également se développer ultérieurement :

Très fréquents : pouvant toucher plus de 1 personne sur 10

- de la fièvre, des frissons, des difficultés respiratoires, des vertiges ou des étourdissements, des nausées, des maux de tête, des battements cardiaques rapides, une pression artérielle basse ou de la fatigue ; ce sont peut-être les symptômes du syndrome de relargage des cytokines ou SRC, un effet grave et potentiellement mortel.
- tout signe d'infection, qui peut comprendre de la fièvre, des frissons ou des tremblements, une toux, un essoufflement, une respiration rapide et un pouls rapide.
- sensation de grande fatigue ou de faiblesse ou d'essoufflement, ce qui peut être le signe d'un faible taux de globules rouges (anémie).
- Des saignements ou des bleus survenant plus facilement sans cause apparente, y compris des saignements de nez ou des saignements de la bouche ou des intestins, qui peuvent être un signe d'un faible taux de plaquettes dans votre sang.

Fréquents : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- Tremblements, faiblesse avec perte de motricité d'un côté du corps, mouvements lents ou raideur – il peut s'agir de symptômes de parkinsonisme.

Peu fréquents : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- Confusion, difficultés à mémoriser, difficultés à parler ou ralentissement de la parole, difficultés à comprendre lorsqu'une personne parle, perte d'équilibre ou de coordination, désorientation, être moins alerte (diminution de l'état de conscience) ou somnolence excessive, perte de conscience, délire, crises d'épilepsie (convulsions) – il peut s'agir de symptômes d'une maladie appelée « syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité » (ICANS).

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables ci-dessus car vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent.

Autres effets indésirables possibles**Très fréquents : pouvant toucher plus d'une personne sur 10**

- manque d'énergie
- tension artérielle élevée
- diminution de l'appétit
- constipation
- gonflement des chevilles, des bras, des jambes et du visage
- douleur articulaire
- difficulté à dormir
- faible nombre de globules blancs (neutrophiles, leucocytes et lymphocytes), ce qui peut augmenter le risque d'infection
- infections, y compris pneumonie ou infections des voies respiratoires, de la bouche, de la peau, des voies urinaires ou du sang, qui peuvent être bactériennes, virales ou fongiques
- résultats d'analyses montrant de faibles taux d'anticorps, appelés immunoglobulines (hypogammaglobulinémie), qui sont importants dans la lutte contre les infections
- résultats d'analyses montrant une diminution des taux de calcium, sodium, magnésium, potassium, phosphate ou albumine, ce qui peut provoquer de la fatigue, une faiblesse musculaire ou des crampes ou un rythme cardiaque irrégulier.
- résultats d'analyses montrant des taux élevés d'enzymes hépatiques (bilan hépatique anormal) ou un taux élevé d'une protéine (protéine C réactive) dans le sang qui peut indiquer une inflammation.

Fréquents : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- inflammation sévère due à l'activation de votre système immunitaire, qui pourrait entraîner des atteintes graves dans l'organisme
- douleur musculaire
- mouvements anormaux du corps ou manque de coordination
- rythme cardiaque irrégulier ou inégal
- présence de liquide dans les poumons
- faible taux d'oxygène dans le sang, ce qui peut provoquer un essoufflement, une confusion ou une somnolence

Rare : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- un nouveau type de cancer provenant d'un type de globules blancs appelés lymphocytes T (tumeur maligne secondaire issue de lymphocytes T).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration**

décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Abecma

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux médecins.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la cassette et de la poche de perfusion après EXP.

À conserver et transporter congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide ($\leq -130\text{ °C}$). Ne décongeler le produit qu'immédiatement avant utilisation. Ne pas recongeler.

N'utilisez pas ce médicament si la poche de perfusion a été endommagée ou si elle fuit.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Abecma

- La substance active est l'idecabtagene vicleucel. Chaque poche de perfusion d'Abecma contient une dispersion de cellules idecabtagene vicleucel à une concentration dépendante du lot de lymphocytes T autologues génétiquement modifiés de façon à exprimer un récepteur antigénique chimérique anti-BCMA (lymphocytes T viables CAR-positifs). Une ou plusieurs poches de perfusion contiennent au total de $260\text{ à }500 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs.
- Les autres composants (excipients) sont : Cryostor CS10, chlorure de sodium, gluconate de sodium, acétate de sodium trihydraté, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2 « Abecma contient du sodium, du potassium et du diméthylsulfoxyde (DMSO) ».

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées.

Comment se présente Abecma et contenu de l'emballage extérieur

Abecma est une dispersion pour perfusion incolore, fournie dans une ou plusieurs poches de perfusion emballées individuellement dans une cassette en métal. Chaque poche contient de 10 ml à 100 ml de suspension cellulaire.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Pays-Bas

BMS Netherlands Operations B.V.
Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: +45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: +30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: +34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: +36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: +356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: +31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: +47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: +43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: +351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: +40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
 Tel: 1 800 749 749 (+353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
 Tel: +386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Ísland

Vistor hf.
 Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
 Tel: +421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
 Tel: +39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
 Puh/Tel: +358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
 Τηλ: 800 92666 (+30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
 Tel: +46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
 Tel: +371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Il est important de lire l'intégralité de ces instructions avant l'administration d'Abecma.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

- Abecma doit être transporté dans l'établissement de santé dans des conteneurs fermés résistants et étanches.
- Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de santé manipulant Abecma doivent prendre des précautions appropriées (port de gants et lunettes de protection) pour éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses.

Préparation avant l'administration

- Avant la perfusion d'Abecma, il doit être confirmé que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient qui figurent sur la ou les cassette(s), sur la ou les poche(s) de perfusion d'Abecma et sur le certificat de libération pour perfusion (RfIC).
- La poche de perfusion d'Abecma ne doit pas être retirée de la cassette si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient prévu. En cas de non-concordance entre les étiquettes et les identifiants du patient, le laboratoire pharmaceutique devra être contacté immédiatement.

- Si plusieurs poches de perfusion ont été reçues pour le traitement, elles doivent être décongelées une par une. La décongélation et la perfusion d'Abecma doivent être coordonnées. L'heure de début de la perfusion doit être confirmée à l'avance, et l'heure de début de la décongélation doit être ajustée de sorte qu'Abecma soit disponible pour la perfusion lorsque le patient est prêt.

Décongélation

- Sortir la poche de perfusion d'Abecma et l'inspecter pour détecter toute atteinte à l'intégrité du récipient telle que des cassures ou des fissures avant la décongélation. Si la poche de perfusion semble avoir été endommagée ou si elle fuit, elle ne doit pas être perfusée et doit être éliminée conformément aux recommandations locales pour le traitement des déchets d'origine humaine.
- Placer la poche de perfusion à l'intérieur d'une seconde poche stérile.
- Décongeler Abecma à environ 37 °C à l'aide d'un dispositif de décongélation approuvé ou d'un bain-marie jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de glace visible dans la poche de perfusion. Mélanger délicatement le contenu de la poche pour disperser les amas de matériel cellulaire visibles. Les petits amas de matériel cellulaire sont attendus avec Abecma. Abecma ne doit pas être lavé, centrifugé et/ou remis en suspension dans un nouveau milieu avant la perfusion.

Administration

- Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.
- La perfusion intraveineuse d'Abecma doit uniquement être administrée par un professionnel de la santé présentant une expérience avec les patients immunodéprimés et prêt à gérer toute anaphylaxie.
- Vérifier que du tocilizumab et un équipement d'urgence sont disponibles avant la perfusion et pendant la période de récupération. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant sur la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, s'assurer que des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC sont disponibles sur site en remplacement du tocilizumab.
- Un abord veineux central peut être utilisé pour la perfusion d'Abecma et il est encouragé chez les patients dont l'abord périphérique est difficile.
- Avant l'administration, il doit être confirmé que l'identité du patient correspond aux informations uniques du patient figurant sur la poche de perfusion d'Abecma et les documents qui l'accompagnent. Le nombre total de poches à administrer doit également être confirmé au regard des informations spécifiques au patient sur le certificat de libération pour perfusion (RfIC).
- Amorcer la tubulure du set de perfusion avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) avant la perfusion. Un set de perfusion équipé d'un filtre en ligne (un filtre avec des pores d'une taille comprise entre 170 et 260 µm et qui ne soit pas anti-leucocytaire) doit être utilisé pour les produits décongelés.
- Abecma doit être perfusé dans l'heure suivant le début de la décongélation, aussi rapidement que l'écoulement par gravité le permet.
- Une fois que tout le contenu de la poche de perfusion a été perfusé, rincer la tubulure y compris le filtre en ligne avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) au même débit de perfusion, afin de garantir qu'autant de cellules que possible sont injectées au patient.
- Suivre la même procédure pour toutes les poches de perfusion prévues pour le patient identifié.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

- En cas d'exposition accidentelle, il convient de suivre les recommandations locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine. Les surfaces de travail et le matériel susceptibles d'avoir été en contact avec Abecma doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

- Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Abecma (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux conformément aux procédures locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.