

הנדון: תוספת התוויה aGVHD ועדכון עלונים לרופא ולצרכן עבור התכשיר:

**Orencia 250 mg (#31924), I.V.**

Powder for concentrate for solution for infusion

החומר הפעיל: **Abatacept 250 mg**

חברת בריסטול-מאירס סקוויב (ישראל) מבקשת להודיע כי לתכשיר שבנדון, Orencia 250 mg, הניתן במתן תוך ורידי (I.V) אושרה תוספת ההתוויה: acute graft versus host disease (aGVHD).

כלל ההתוויות המאושרות עתה לתכשיר מובאות להלן. ההתוויה החדשה מודגשת:

ORENCIA is indicated for reducing signs and symptoms, inducing major clinical response, inhibiting the progression of structural damage, and improving physical function in adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis. ORENCIA may be used as monotherapy or concomitantly with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) other than tumor necrosis factor (TNF) antagonists.

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis:

Orencia in combination with methotrexate is indicated for the treatment of moderate to severe active polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) in paediatric patients 6 years of age and older who have had an insufficient response to other DMARDs including at least one TNF inhibitor.

Orencia has not been studied in children under 6 years old.

ORENCIA is indicated for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis (PsA).

**ORENCIA is indicated for the prophylaxis of acute graft versus host disease (aGVHD), in combination with a calcineurin inhibitor and methotrexate, in adults and pediatric patients 6 years of age or older undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from a matched or 1 allele-mismatched unrelated-donor.**

העלונים לרופא ולצרכן של התכשיר שבנדון עודכנו בהתאם במאי 2022 במידע אודות ההתוויה החדשה ובעדכונים נוספים.

**לתשומת לבכם:**

העלון לרופא משותף לתכשירים Orencia 125 mg הניתן במתן תת-עורי (S.C.) ולתכשיר Orencia 250 mg הניתן במתן תוך ורידי (I.V). ההתוויה החדשה aGVHD מאושרת עבור Orencia 250 mg (I.V) בלבד.

בהודעה זו מצוינים סעיפים בהם נעשה עדכון בעלונים המהווה החמרה - מודגש **בצהוב**. טקסט שנמחק מסומן בקו חוצה (טקסט), טקסט שהוסף מסומן בצבע (טקסט).

בעלונים קיימים עדכונים נוספים שאינם מהווים החמרות. מומלץ לעיין בנוסח המלא של העלונים. העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר האינטרנט של משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים ע"י פנייה לבעל הרישום בריסטול-מאירס סקוויב (ישראל) בע"מ.

בכבוד רב,

רבקה סלונים, רוקחת ממונה

### העלון לרופא עודכן בסעיפים הבאים:

## 1. THERAPEUTIC INDICATIONS

[...]

### 1.2 ORENCIA 250 mg:

[...]

#### Prophylaxis for Acute Graft versus Host Disease

ORENCIA is indicated for the prophylaxis of acute graft versus host disease (aGVHD), in combination with a calcineurin inhibitor and methotrexate, in adults and pediatric patients 6 years of age or older undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from a matched or 1 allele-mismatched unrelated-donor.

[...]

### **2.4 Dosage in Prophylaxis of Acute Graft versus Host Disease in Adults and Pediatric Patients Aged 6 Years and Older**

#### Antiviral Prophylactic Treatment

Before administering ORENCIA, administer recommended antiviral prophylactic treatment for Epstein-Barr Virus (EBV) reactivation, and continue for six months following HSCT. In addition, consider prophylactic antivirals for Cytomegalovirus (CMV) infection/reactivation during treatment and for six months following HSCT [see Warnings and Precautions (5.7)].

#### Intravenous Dosing Regimen

For patients 6 years and older, administer ORENCIA 10 mg/kg (maximum dose of 1,000 mg) as an intravenous infusion over 60 minutes on the day before transplantation (Day -1), followed by administration on Days 5, 14, and 28 after transplantation.

## 2.5 Preparation and Administration Instructions for Intravenous Infusion

Use aseptic technique.

[...]

~~The entire, fully diluted ORENCIA solution should be administered over a period of 30 minutes and must be administered with~~ Using an infusion set and a sterile, non-pyrogenic, low-protein-binding filter (pore size of 0.2 µm to 1.2 µm) , administer the entire diluted ORENCIA solution over:

- 30 minutes for RA, pJIA, and PsA
- 60 minutes for aGVHD prophylaxis

[...]

## 5.4 Immunizations

Prior to initiating ORENCIA in pediatric and adult patients, update vaccinations in accordance with current vaccination guidelines. ORENCIA-treated patients may receive current non-live vaccines. Live vaccines should not be given concurrently with ORENCIA or within 3 months after discontinuation. No data are available on the secondary transmission of infection from persons receiving live vaccines to patients receiving ORENCIA. **In addition, there are clinical considerations for administering live vaccines to infants who were exposed to ORENCIA while in utero** [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. Based on its mechanism of action, ORENCIA may blunt the effectiveness of some immunizations.

[...]

## 5.7 Cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr Virus (EBV) Reactivation in aGVHD Prophylaxis after Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT)

Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) occurred in patients who received ORENCIA for aGVHD prophylaxis during unrelated HSCT. Of 116 patients who received ORENCIA, 4 patients (3.4%) experienced PTLT. All the PTLT events were associated with Epstein-Barr virus (EBV) infection. Three of the four patients were EBV serology positive at baseline; one patient had negative baseline EBV serology with donor EBV serology unknown. Three of the 4 patients discontinued acyclovir prophylaxis at day 30 post-transplant. The range of time to onset of the events was 49 to 89 days post-transplant. Monitor patients for EBV reactivation in accordance with institutional practices. Provide prophylaxis for EBV infection for 6 months post-transplantation to prevent EBV-associated PTLT [see *Dosage and Administration (2.4)*].

Cytomegalovirus (CMV) invasive disease occurred in patients who received ORENCIA for aGVHD prophylaxis during unrelated HSCT. Of 116 patients who received ORENCIA, 7% experienced CMV invasive diseases up to day 225 post-transplant. All the patients who experienced CMV invasive disease were CMV serology positive at baseline. The median time to

onset of the event was 91 days post-transplant. CMV invasive diseases predominantly involved the gastrointestinal tract [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Monitor patients for CMV infection/reactivation for 6 months post-transplant regardless of the results of donor and recipient pre-transplant CMV serology. Consider prophylaxis for CMV infection/reactivation [see *Dosage and Administration (2.4)*].

[...]

## 6.1 Clinical Trials Experience

[...]

### Adverse Reactions in Patients Undergoing Unrelated-Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) with Intravenous ORENCIA

The data described herein were from one clinical study of ORENCIA (GVHD-1) for aGVHD prophylaxis in patients 6 years and older with hematologic malignancies who were undergoing unrelated HSCT wherein all patients were receiving calcineurin inhibitor and methotrexate as the standard of care for aGVHD prophylaxis [see *Clinical Studies (14.4)*]. Two cohorts were studied at 10 mg/kg (maximum dose of 1,000 mg) as an intravenous infusion over 60 minutes on the day before transplantation (Day -1), followed by administration on Days 5, 14, and 28 after transplantation:

- 1) A single-arm cohort of ORENCIA-treated patients (n=43) who underwent 7 of 8 Human leukocyte antigen (HLA)-matched HSCT from unrelated donors (7 of 8 cohort) and
- 2) A randomized cohort comprised of ORENCIA-treated patients (n=73) and placebo-treated patients (n=69) who underwent 8 of 8 HLA-matched HSCT from unrelated donors (8 of 8 cohort).

Of the 116 patients who received ORENCIA, 27 (23%) were 6 to less than 17 years of age [see *Use in Specific Populations (8.4)*].

The safety information from the date of first dose of ORENCIA up to Day 225 post-transplantation from this study is presented below. The incidence of adverse reactions was determined based on pooled data of ORENCIA-treated patients from the 2 study cohorts (n=116).

Serious adverse reactions reported in > 5% of patients who received ORENCIA in combination with a calcineurin inhibitor and methotrexate included pyrexia (20%), pneumonia (8%), acute kidney injury (7%), diarrhea (6%), hypoxia (5%), and nausea (5%).

Permanent discontinuation of ORENCIA due to an adverse reaction occurred in two patients (1.7%) due to one case each of pneumonia and allergic reaction.

The most common ( $\geq 10\%$ ) adverse reactions in the ORENCIA treated patients were anemia, hypertension, CMV reactivation/CMV infection, pyrexia, pneumonia, epistaxis, CD4 lymphocytes decreased, hypermagnesemia, and acute kidney injury.

Table 4 summarizes the frequency of adverse reactions reported in the study of ORENCIA in GVHD-1.

[...]

## 6.2 Immunogenicity

[...]

### Immunogenicity in Patients Treated for Prophylaxis of aGVHD with Intravenous ORENCIA

Immunogenicity was assessed in patients undergoing HSCT. Overall, immunogenicity incidence and associated antibody titers were low from the 4-dose intravenous ORENCIA regimen used in this study. Of the 114 immunogenicity evaluable subjects in the ORENCIA groups, none were positive during the ORENCIA treatment period (Day -1 to Day 28 following transplant). During the off-treatment period (Day 29 and up to Day 180 following transplant); 6 of 91 immunogenicity evaluable subjects (6.6%) were positive for CTLA4 and possibly Ig; 4 of the 6 positive subjects were found to have at least one positive sample with neutralization activity. In this study, immunogenicity positive subjects only had ADA positive samples on Day 180 (off-treatment period) and thus due to the timing of the response, the impact on PK, safety, or efficacy could not be determined.

[...]

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

The data with ORENCIA use in pregnant women are insufficient to inform on drug-associated risk. However, there are clinical considerations for administering live vaccines to infants who were exposed to ORENCIA while in utero (*see Clinical Considerations*).

[...]

## העלון לצרכן לתכשיר אורנסיה 250 מ"ג עודכן בסעיפים הבאים:

### 1. למה מיועדת התרופה?

#### אורנסיה 250 מ"ג:

[...]

- אורנסיה 250 מ"ג, בשילוב עם מעכבי קלצינואורין (calcineurin) ומתוטרקסאט מיועדת למניעה של מחלת שתל-נגד-מאכסן חריפה (aGVHD), במבוגרים ובילדים בני 6 שנים ומעלה העוברים השתלת תאי גזע של מערכת הדם (HSCT) מתורם תואם או מתורם אשר אינו תואם להם באלל אחד בלבד.

[...]

### 2. לפני השימוש בתרופה:

[...]

#### אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

- לפני הטיפול באורנסיה 250 מ"ג ספר לרופא על כל מצב רפואי שלך, לרבות אם:

[...]

- אם יש לך היסטוריה רפואית של זיהום בוירוס אפשטיין-בר (EBV, Epstein-Barr Virus) או זיהום בציטומגללווירוס (CMV, Cytomegalovirus) במטופלים המקבלים אורנסיה 250 מ"ג לטיפול מניעתי במחלת שתל-נגד-מאכסן חריפה במהלך השתלת תאי גזע של מערכת הדם (HSCT) מתורם בלתי תואם.

[...]

#### ילדים ומתבגרים:

לא הוכחה היעילות והבטיחות של אורנסיה 250 מ"ג בילדים, מלבד לטיפול בדלקת מפרקים-אידיופתית פעילה של גיל הילדות (JIA).

אורנסיה 250 מ"ג במתן תוך ורידי, לא הוכחה כיעילה ובטוחה לשימוש בילדים מתחת לגיל 6 שנים הסובלים

מדלקת מפרקים אידיופתית פעילה של גיל הילדות (pJIA). כמו כן לא הוכחה יעילות ובטיחות אורנסיה 250 מ"ג במתן תוך ורידי, במניעת מחלת שתל-נגד-מאכסן חריפה בילדים מתחת לגיל 6 שנים.

### 3. כיצד תשתמש בתרופה?

[...]

#### למניעה של מחלת שתל-נגד-מאכסן חריפה (aGVHD)

- אורנסיה ניתנת ע"י הצוות המקצועי (הרופא המטפל או האחיות) במתן תוך ורידי לזרוע (מתן IV). מתן המנה אורך כ 60 דקות והיא ניתנת יום לפני ההשתלה (יום "1-"). לאחר מכן תקבל אורנסיה בימים 5, 14 ו 28 שלאחר ההשתלה.
- יתכן ותקבל תרופות אנטי-וירליות לפני, במהלך ואחרי ההשתלה בכדי לסייע במניעת זיהומים בוירוס אפשטיין-בר (EBV, Epstein-Barr Virus) וציטומגללווירוס (CMV, Cytomegalovirus).

#### 4. תופעות לוואי

[...]

- זיהומים בווירוס אפשטיין-בר (EBV, Epstein-Barr Virus) ובציטומגלווירוס

(CMV, Cytomegalovirus)

דווחו מקרים של זיהומים ב CMV ו EBV וחזרת זיהומים (רה-אקטיבציה) ב CMV ו EBV באנשים המטופלים באורנסיה כטיפול מניעתי ב aGVHD במהלך HSCT לא תואם. הרופא יעקוב אחר מצבך במשך 6 חודשים לאחר ההשתלה ובמידת הצורך הוא עשוי לטפל בכך בתרופות למניעת זיהומים ב CMV ו EBV.

[...]

#### תופעות הלוואי השכיחות ביותר של אורנסיה 250 מ"ג במניעת aGVHD כוללות:

- ספירה נמוכה של תאי דם אדומים
- יתר לחץ דם
- זיהום ב CMV
- חום
- דלקת ריאות
- דמם מהאף
- ירידה ברמת תאי הדם הלבנים מסוג CD<sub>4</sub>
- עליה ברמות בדם של מגנזיום
- בעיות בכליות

[...]

#### תופעות לוואי שדווחו לאחר שיווק התרופה (Postmarketing experience)

[...]

- בצקת (אנגיואדמה)

[...]