



Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass medizinische Fachkräfte die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Zentraler Leitfaden

für Ärzte und medizinische Fachkräfte
zur Verringerung von Arzneimittel- und
Anwendungsrisiken

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu Abecma®

▼ **Abecma**®
(Idecabtagene vicleucel)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige der Gesundheitsberufe sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Seite 17.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Liste der Abkürzungen | 3 |
| 1. Einleitung | 4 |
| 2. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | 4 |
| 3. Wichtige Punkte, die vor der Anwendung von Abecma zu beachten sind | 5 |
| 4. Vorbereitung für die Anwendung von Abecma | 6 |
| 4.1. Anleitung zum Auftauen | 6 |
| 5. Überwachung der Patienten nach der Anwendung von Abecma | 7 |
| 6. Sicherheitsrisiken im Zusammenhang mit Abecma | 8 |
| 7. Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) | 9 |
| 7.1. Klinische Präsentation des CRS | 9 |
| 7.2. Anzeichen und Symptome des CRS | 9 |
| 7.3. Behandlung des CRS | 10 |
| 8. Neurologische Toxizität | 12 |
| 8.1. Klinische Präsentation neurologischer Toxizität | 12 |
| 8.2. Behandlung von neurologischer Toxizität | 13 |
| 9. Patientenberatung | 16 |
| 10. Transgen-Assay-Test-Service bei sekundären Malignomen | 17 |
| 11. Meldung von Nebenwirkungen | 17 |
| 12. Kontaktdaten des Zulassungsinhabers | 17 |
| 13. Quellenangaben | 18 |

Liste der Tabellen

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Häufige Manifestationen eines CRS, die in den KarMMa- und CRB-401-Studien beobachtet wurden | 10 |
| Tabelle 2: Einstufung und Behandlungsempfehlungen bei CRS | 11 |
| Tabelle 3: NCI-CTCAE 4.0 (National Cancer Institute) Einstufung einzelner neurologischer Symptome neurologischer Toxizität zur Bestimmung des übergreifenden Schweregrades | 14 |
| Tabelle 4: Einstufung und Behandlungsempfehlungen für neurologische Toxizitäten | 15 |

Liste der Abkürzungen

| | |
|-------------|--|
| ATL | Aktivitäten des täglichen Lebens |
| BCMA | B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen) |
| CAR | Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric antigen receptor) |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CVVHD | Kontinuierliche Venovenöse Hämodialyse |
| CD | Differenzierungscluster (Cluster of differentiation) |
| CRS | Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine release syndrome) |
| EBMT | European Society for Blood and Marrow Transplantation |
| HLH/ MAS | hämophagozytischer Lymphohistiozytose/ Makrophagen-Aktivierungssyndrom |
| iiNT | vom Prüfarzt festgestellte Neurotoxizität (Investigator-identified neurotoxicity) |
| NCI | National Cancer Institute |
| RfIC | Infusionsfreigabe-Zertifikat (Release for Infusion Certificate) |

1. Einleitung

Abecma (Idecabtagene vicleucel) ist ein genetisch modifiziertes, autologes zell-basiertes Produkt, bestehend aus humanen T-Zellen, die *ex-vivo* mit einem replikationsunfähigen lentiviralen Vektor transduziert wurden, der einen chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, welcher das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) erkennt. Der CAR besteht aus einem murinen einzelkettigen anti-human-BCMA-variablen Fragment (scFv), das an eine kostimulatorische Domäne 4-1BB und eine CD3-Zeta-Signaldomäne gebunden ist.

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel von Abecma enthält Idecabtagene vicleucel in einer chargenabhängigen Konzentration an autologen T-Zellen, die genetisch modifiziert wurden, um einen gegen BCMA gerichteten CAR zu exprimieren (lebensfähige CAR-positive T-Zellen). Das Endprodukt ist in einem oder mehreren Infusionsbeutel(n) verpackt und beinhaltet eine Zelldispersion von 260 bis 500 x 10⁶ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen, suspendiert in einer Lösung mit Kryokonservierungsmittel.

Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, welche eine Dispersion von lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen in einem oder mehreren Infusionsbeuteln umfasst. Die Zieldosis beträgt 420 x 10⁶ lebensfähige CAR-positive T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 260 bis 500 x 10⁶ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen.

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

Weitere Informationen finden Sie in der aktuellen Fachinformation von Abecma, die ebenso wie dieser Leitfaden über die Internetseite <https://www.bms.com/at/product-information.html>, sowie über die medizinische Information des Zulassungsinhabers (E-Mail: medinfo.austria@bms.com, Telefon: +43 1 601 43 220) verfügbar ist.

*Die in diesem Schulungsmaterial gewählte Form der Personenbezeichnung (z.B. Arzt, Patient) bezieht sich gleichermaßen auf weibliche, männliche und diverse Personen.

2. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen

Dieser Leitfaden ist Teil der zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen für Abecma und enthält Informationen zu ausgewählten, mit Abecma assoziierten, Nebenwirkungen wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) und neurologischen Toxizitäten. Dies sind nicht alle mit Abecma assoziierten Nebenwirkungen. Bitte lesen Sie die Fachinformation von Abecma für weitere Informationen.

Abecma wird nur an Kliniken und assoziierte Zentren geliefert, die über eine spezifische Qualifizierung gemäß dem vereinbarten Programm für die kontrollierte Distribution verfügen, indem:

- vor der Infusion von Abecma der unmittelbare Zugang am Zentrum zu einer Dosis Tocilizumab pro Patient zur Verabreichung gewährleistet wird. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben; In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortages catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung des CRS anstelle von Tocilizumab zur Verfügung stehen
- gewährleistet wird, dass das, an der Behandlung eines Patienten beteiligte, medizinische Fachpersonal die Schulungsmaterialien erhalten hat

Medizinische Fachkräfte, die voraussichtlich Abecma verschreiben, abgeben und verabreichen, müssen das Schulungsprogramm abschließen, indem sie Informationen gemäß dem vereinbarten Schulungsprogramm für medizinische Fachkräfte erhalten.

3. Wichtige Punkte, die vor der Anwendung von Abecma zu beachten sind

Zur Verringerung der mit der Abecma-Behandlung assoziierten Risiken müssen Kliniken und assoziierte Zentren die in diesem Leitfaden dargestellten Risikominimierungsmaßnahmen einhalten, bevor sie Abecma bestellen.

Abecma wird ausschließlich an Kliniken und assoziierte Zentren geliefert, die über eine spezifische Qualifizierung verfügen.

Qualifizierte Kliniken und assoziierte Zentren müssen sicherstellen, dass

- vor der Infusion von Abecma eine Dosis Tocilizumab (zur Anwendung im Falle eines CRS) unmittelbar vor Ort zur Verfügung steht. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortages catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung des CRS anstelle von Tocilizumab zur Verfügung stehen
- dieser Leitfaden allen relevanten Mitarbeitern zur Verfügung gestellt wird

4. Vorbereitung für die Anwendung von Abecma

Abecma muss innerhalb des Behandlungszentrums in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält humane Blutzellen. Das medizinische Fachpersonal, das Abecma handhabt, sollte angemessene Vorsichtsmaßnahmen (Tragen von Handschuhen und Schutzbrille) treffen, um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vor der Infusion von Abecma muss die Übereinstimmung der Identität des Patienten mit den Patientenidentifikatoren auf der/den Abecma-Kassette(n), dem/den Infusionsbeutel(n) und dem Infusionsfreigabe-Zertifikat (RfIC) bestätigt werden. Der Abecma-Infusionsbeutel darf nicht aus der Kassette entnommen werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen. Das Unternehmen muss unverzüglich kontaktiert werden, falls es Abweichungen zwischen den Etiketten und den Patientenidentifikatoren gibt (Tel. +43 800 01 0026, E-Mail Scheduling@CellTherapy360.com bzw. Tel. +43 1 601 43 220, E-Mail medinfo.austria@bms.com).

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

4.1. Anleitung zum Auftauen

- Entfernen Sie den Abecma-Infusionsbeutel aus der Kassette und überprüfen Sie vor dem Auftauen den Infusionsbeutel auf Beschädigungen des Behältnisses, wie Brüche oder Risse. Wenn der Infusionsbeutel beschädigt oder undicht zu sein scheint, darf der Inhalt nicht infundiert werden und muss gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterial humanen Ursprungs entsorgt werden.
- Legen Sie den Infusionsbeutel in einen zweiten sterilen Beutel.
- Tauen Sie Abecma bei etwa 37 °C auf, indem Sie ein zugelassenes Auftaegerät oder Wasserbad verwenden, bis es kein sichtbares Eis mehr im Infusionsbeutel gibt. Mischen Sie vorsichtig den Inhalt des Beutels, um Klumpen von Zellmaterial aufzulösen. Wenn es noch sichtbare Zellklumpen gibt, fahren Sie fort, den Inhalt des Beutels vorsichtig zu mischen. Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Mischen auflösen. Abecma darf vor der Infusion nicht gewaschen, abzentrifugiert und/oder in neuen Medien resuspendiert werden.

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

Eine vollständige Anleitung zur Handhabung von Abecma nach dem Auftauen entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

5. Überwachung der Patienten nach der Anwendung von Abecma

Die Patienten sollten bis 10 Tage nach der Infusion durch das qualifizierte Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome eines möglichen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden.

Im Anschluss an diese 10 Tage nach der Infusion sollten die Patienten nach Ermessen des Arztes überwacht werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

Die European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) unterhält ein Register zur Nachverfolgung von Patienten, die Abecma erhalten haben. Angehörige der Gesundheitsberufe sollten ihre Patienten informieren, dass es wichtig ist, zu einem solchen Register beizutragen, und ihnen die Teilnahme an dem Register anbieten, das von der EBMT zur langfristigen Nachverfolgung der Sicherheit und Wirksamkeit nach der Behandlung mit Abecma für bis zu 15 Jahre nach der Infusion durchgeführt wird. Weitere Informationen erhalten Sie unter registryhelpdesk@ebmt.org.

6. Sicherheitsrisiken im Zusammenhang mit Abecma

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Reaktionen, trat nach der Abecma-Infusion auf. Bei nahezu allen Patienten ist zu einem gewissen Schweregrad ein CRS aufgetreten. Beim ersten Anzeichen eines CRS sollte eine Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen, Tocilizumab oder Tocilizumab und Kortikosteroiden initiiert werden. Bei Patienten, bei denen CRS auftritt, ist die Herz- und Organfunktion engmaschig zu überwachen, bis die Symptome abgeklungen sind. Bei einem schweren oder lebensbedrohlichen CRS sind eine intensivmedizinische Überwachung und eine unterstützende Therapie in Erwägung zu ziehen.

Neurologische Toxizitäten, wie Aphasie und Enzephalopathie, die schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können, traten nach der Behandlung mit Abecma auf. Neurologische Toxizitäten können gleichzeitig mit CRS, nach dem Abklingen von CRS oder ohne CRS auftreten. Achten Sie nach der Behandlung mit Abecma auf neurologische Ereignisse. Setzen Sie nach Bedarf eine Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen und/oder Kortikosteroide ein. Eine intensivmedizinische unterstützende Therapie sollte für schwere oder lebensbedrohliche neurologische Toxizitäten bereitgestellt werden.

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

- nicht abgeklungene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (insbesondere pulmonale Ereignisse, kardiale Ereignisse oder Hypotonie), einschließlich jener, die nach vorangegangener Chemotherapie aufgetreten sind
- aktive Infektionen oder entzündliche Erkrankungen (einschließlich Pneumonitis, Myokarditis oder Hepatitis)
- aktive Graft-versus-Host-Krankheit

7. Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

7.1. Klinische Präsentation des CRS

Das CRS, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Reaktionen, trat bei Patienten nach einer Behandlung mit Abecma auf.

Die Informationen in diesem Abschnitt beruhen auf gepoolten Daten aus den KarMMa-, CRB-401, und KarMMa-3-Studien, in denen 409 Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom Abecma in dem erlaubten Zieldosisbereich von insgesamt 150 bis 540 x 10⁶ CAR-positiven T-Zellen erhielten (das entspricht 133 – 485 x 10⁶ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen).

- Insgesamt trat CRS über den gesamten Zieldosisbereich bei 84,6 % der Patienten auf, die Abecma erhielten
- Ein CRS mit Schweregrad 3 oder höher nach Lee-Grading System (LEE DW, 2014) trat bei 5,1 % der Patienten auf, wobei ein tödlicher Ausgang des CRS bei 0,7 % der Patienten berichtet wurde
- Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1 Tag
- Die mediane Dauer des CRS betrug 4 Tage
- 59,7 % der Patienten erhielten Tocilizumab; 37,2 % erhielten eine Einzeldosis und 22,5 % erhielten mehr als eine Dosis Tocilizumab
- Insgesamt erhielten 22,7 % der Patienten mindestens eine Dosis Kortikosteroide zur CRS Behandlung. Von den 92 Patienten in den KarMMa und CRB-401 Studien mit der Zieldosis 450 x 10⁶ CAR-positiven T-Zellen erhielten 54,3 % der Patienten Tocilizumab und 22,8 % mindestens eine Dosis Kortikosteroide zur CRS Behandlung. Von den 225 mit Abecma behandelten Patienten in der KarMMa-3 Studie erhielten 71,6 % Tocilizumab und 28,4 % mindestens eine Dosis Kortikosteroide zur CRS Behandlung.

7.2. Anzeichen und Symptome des CRS

Das CRS ist eine nicht-antigenspezifische Toxizität, die als Folge einer hochgradigen Immunaktivierung aufgrund des Wirkmechanismus von Abecma auftritt (LEE DW, 2014).

Klinische Symptome und Schweregrad des CRS sind sehr variabel und reichen von leichten, grippeähnlichen Symptomen bis zum multiplen Organversagen. Fieber ist ein Symptom des CRS.

Die Behandlung kann durch Begleiterkrankungen erschwert werden.

Bei einem schweren oder lebensbedrohlichen CRS sind eine intensivmedizinische Überwachung und eine unterstützende Therapie in Erwägung zu ziehen.

Die häufigsten Ausprägungen eines CRS basieren auf Daten von 409 Patienten, die Abecma in den KarMMa-, CRB-401- und KarMMa-3 Studien zur Behandlung eines rezidivierten oder refraktären multiplen Myeloms nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten haben (Tabelle 1).

Tabelle 1: Häufige Manifestationen eines CRS (> 10 %), die in den KarMMa-, KarMMa-3 und CRB-401-Studien beobachtet wurden

| | | | |
|---------------|--------|----------------------------|--------|
| Fieber | 82,6 % | Hypoxie | 15,9 % |
| Hypotonie | 29,1 % | Kopfschmerzen | 11,2 % |
| Tachykardie | 24,7 % | C-reaktives Protein erhöht | 10,5 % |
| Schüttelfrost | 18,8 % | | |

7.3. Behandlung des CRS

- Überwachen Sie Ihre Patienten für die ersten 10 Tage nach der Infusion auf Anzeichen oder Symptome eines CRS. Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion sollten die Patienten nach Ermessen des Arztes überwacht werden
- Weisen Sie Ihre Patienten an, sich sofort in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten
- Identifizieren Sie ein CRS anhand des klinischen Erscheinungsbildes. Ziehen Sie auch andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie in Betracht und behandeln Sie diese entsprechend

Leiten Sie bei ersten Anzeichen eines CRS die Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen, Tocilizumab, oder Tocilizumab und Kortikosteroiden ein, entsprechend den Behandlungsempfehlungen in Tabelle 2. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortages catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung des CRS anstelle von Tocilizumab zur Verfügung stehen

- Abecma kann nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden weiter expandieren und persistieren
- Überwachen Sie bei Patienten, bei denen CRS auftritt, die Herz- und Organfunktion engmaschig, bis die Symptome abgeklungen sind
- Bei einem schweren oder lebensbedrohlichen CRS sind eine intensivmedizinische Überwachung und unterstützende Therapie in Erwägung zu ziehen.
- Wird gleichzeitig mit einem CRS eine neurologische Toxizität vermutet, sollte die neurologische Toxizität gemäß den Empfehlungen in Tabelle 4 behandelt werden und die aggressivere Intervention der beiden Reaktionen, dargestellt in den Tabellen 2 und 4, ist zu verwenden.
- Eine frühzeitige Eskalation (d.h. höhere Kortikosteroid-Dosis, alternative Anti-Zytokin-Wirkstoffe, Anti-T-Zelltherapien) ist bei Patienten mit refraktärem CRS innerhalb von 72 Stunden nach der Infusion von Abecma empfohlen, das durch anhaltendes Fieber, Endorgantoxizität (z.B. Hypoxie, Hypotonie) und/oder hämophagozytischer Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) gekennzeichnet ist und dessen Schweregrad sich innerhalb von 12 Stunden nach den Erstlinien-Interventionen nicht bessert.

Tabelle 2: Einstufung und Behandlungsempfehlungen bei CRS

| CRS-Schweregrad (LEE DW, 2014) | Tocilizumab | Kortikosteroide |
|--|---|--|
| Schweregrad 1: Symptome erfordern nur eine symptomatische Behandlung (z.B. Fieber, Übelkeit, Fatigue, Kopfschmerzen, Myalgie, Unwohlsein). | Bei Auftreten der Symptome nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion symptomatisch behandeln. Wenn die Symptome in weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen und nicht durch unterstützende Maßnahmen allein kontrolliert werden können, Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde in Betracht ziehen (nicht mehr als 800 mg). | - |
| Schweregrad 2: Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen auf diese an. Sauerstoffbedarf < 40 % FiO2 oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder einen Vasopressor in geringer Dosis anspricht, oder Organtoxizität Grad 2. | Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg). | Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden in Betracht ziehen. |
| Schweregrad 3: Symptome erfordern eine aggressive Intervention und sprechen auf diese an. Fieber, Sauerstoffbedarf ≥ 40 % FiO2 oder Hypotonie, die einen hochdosierten oder mehrere Vasopressoren erfordert, oder Organtoxizität Grad 3 oder Transaminasenanstieg Grad 4. | Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg). | Dexamethason (z.B. 10 mg i.v. alle 12 Stunden) verabreichen. |
| Für Schweregrad 2 und 3: Bei ausbleibender Besserung innerhalb von 24 Stunden oder bei schneller Progression, wiederholen Sie die Anwendung von Tocilizumab und eskalieren die Dosis und Häufigkeit von Dexamethason (20 mg i.v. alle 6 bis 12 Stunden). Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein oder ist die Progression weiterhin rasch, wechseln Sie zu Methylprednisolon 2 mg/kg gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf 4-mal pro Tag. Wenn Steroide eingeleitet werden, setzen Sie die Steroide für mindestens 3 Dosen fort und schleichen diese über maximal 7 Tage aus. Nach 2 Dosen Tocilizumab ziehen Sie alternative Anti-Zytokin-Wirkstoffe in Betracht. Überschreiten Sie nicht mehr als 3 Dosen Tocilizumab innerhalb von 24 Stunden oder 4 Dosen insgesamt. | | |
| Schweregrad 4: Lebensbedrohliche Symptome. Maschinelle Beatmung oder kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) erforderlich oder Organtoxizität Grad 4 (ausgenommen Transaminasenanstieg). | Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg). | Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden verabreichen. |
| Für Schweregrad 4: Nach 2 Dosen Tocilizumab ziehen Sie alternative Anti-Zytokin-Wirkstoffe in Betracht. Überschreiten Sie nicht mehr als 3 Dosen Tocilizumab innerhalb von 24 Stunden oder 4 Dosen insgesamt. Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein, ziehen Sie Methylprednisolon (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation) oder Anti-T-Zell-Therapien wie Cyclophosphamid 1,5 g/m ² oder andere in Betracht. | | |

CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom, FiO2: fraction of inspired oxygen / inspiratorische Sauerstofffraktion; i.v.: intravenös, CVVHD: kontinuierliche venovenöse Hämodialyse

8. Neurologische Toxizität

8.1. Klinische Präsentation neurologischer Toxizität

Neurologische Toxizitäten wie Aphasie und Enzephalopathie, die schwer oder lebensbedrohlich sein können, traten nach der Behandlung mit Abecma auf. Auch Parkinsonismus vom Schweregrad 3 mit verzögertem Beginn wurde berichtet. Neurologische Toxizitäten können gleichzeitig mit CRS, nach dem Abklingen von CRS oder ohne CRS auftreten.

In den gepoolten Studien (KarMMa, KarMMa-3 und CRB-401) waren bei den 409 Patienten

- die häufigsten (> 5 %) neurologischen oder psychiatrischen Nebenwirkungen (unabhängig von der Neurotoxizitätszuordnung durch den Prüfarzt) Kopfschmerzen (22,5 %), Schwindelgefühl (12,5 %), Verwirrheitszustand (11,0 %), Schlaflosigkeit (10,3 %), Angst (5,9 %), Tremor (5,6 %), und Somnolenz (5,6 %).
- Andere neurologische Nebenwirkungen, die weniger häufig auftraten und als klinisch signifikant angesehen werden, umfassen Enzephalopathie (3,4 %) und Aphasie (2,9 %).

Neurotoxizität, die durch Prüfarzte identifiziert wurde, was in den KarMMa- und KarMMa-3 Studien die primäre Methode zur Bewertung von CAR-T-Zell-assoziiierter Neurotoxizität war, trat bei 16,1 % der 353 Patienten, die Abecma erhielten, auf. Dies beinhaltet Grad 3 oder Grad 4 bei 3,1 % der Patienten (ohne Ereignisse von Grad 5).

- Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses einer durch Prüfarzte identifizierten Neurotoxizität (iiNT) betrug 3 Tage
- Die mediane Dauer betrug 3 Tage
- Insgesamt, erhielten 7,1 % der Patienten mindestens 1 Dosis Kortikosteroide für die Behandlung von CAR-T-Zell-assoziiierter Neurotoxizität
- In der KarMMa Studie, erhielten 7,8 % der Patienten über den Zieldosisbereich hinweg mindestens 1 Dosis Kortikosteroide zur Behandlung der CAR-T-Zell-assoziierten Neurotoxizität, während bei der Zieldosis von 450×10^6 CAR-positiven T-Zellen 14,8 % der Patienten mindestens 1 Dosis Kortikosteroide erhielten.
- In der KarMMa-3 Studie erhielten 6,7 % aller Patienten, die eine Abecma-Infusion im Zieldosisbereich erhielten, mindestens 1 Dosis Kortikosteroide zur Behandlung der CAR-T-Zell-assoziierten Neurotoxizität
- Bei den 353 Patienten der KarMMa und KarMMa-3 Studien umfassten die häufigsten Ausprägungen (> 2 %) einer iiNT Verwirrheitszustand (8,5 %), Enzephalopathie (3,4 %), Somnolenz (2,8 %), Aphasie (2,5 %) Tremor (2,3 %), Aufmerksamkeitsstörungen (2,0 %) und Dysgraphie (2,0 %).

8.2. Behandlung von neurologischer Toxizität

- Überwachen Sie Ihre Patienten für die ersten 10 Tage nach der Infusion auf Anzeichen oder Symptome neurologischer Toxizität, wie oben beschrieben. Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion sollten die Patienten nach Ermessen des Arztes überwacht werden
- Weisen Sie Ihre Patienten an, sich sofort in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome einer neurologischen Toxizität auftreten sollten
- Setzen Sie bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten intensivmedizinische unterstützende Therapie ein
- Wenn ein Verdacht auf neurologische Toxizitäten besteht (Tabelle 3), gehen Sie entsprechend den Behandlungsempfehlungen in Tabelle 4 vor
- Wenn ein Verdacht auf ein gleichzeitiges CRS während der neurologischen Toxizitätsreaktion besteht, behandeln Sie das CRS entsprechend den Empfehlungen in Tabelle 2 und setzen Sie die aggressivere Intervention entsprechend den Empfehlungen für beide Nebenwirkungen in Tabelle 2 und 4 ein.

Tabelle 3: NCI-CTCAE 4.0 (National Cancer Institute) Einstufung einzelner neurologischer Symptome neurologischer Toxizität zur Bestimmung des übergreifenden Schweregrades

| Unerwünschtes Ereignis | Schweregrad 1 | Schweregrad 2 | Schweregrad 3 | Schweregrad 4 |
|-------------------------------|--|---|--|--|
| Dysphasie | Bewusste Wahrnehmung von rezeptiven oder expressiven Merkmalen; Fähigkeit zur Kommunikation nicht beeinträchtigt | Moderate rezeptive oder expressive Merkmale; Fähigkeit zur spontanen Kommunikation beeinträchtigt | Schwere rezeptive oder expressive Merkmale; beeinträchtigte Fähigkeit zu lesen, schreiben oder verständlich zu kommunizieren | Nicht zutreffend |
| Enzephalopathie | Leichte Symptome | Moderate Symptome; Einschränkung der instrumentellen ATL | Schwere Symptome; Einschränkung der selbstversorgenden ATL | Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert |
| Getrübter Bewusstseinszustand | Verminderte Aufmerksamkeit | Sedierung, langsame Reaktion auf Stimuli; Einschränkung der instrumentellen ATL | Schwer aufzuwecken | Lebensbedrohliche Folgen |
| Kopfschmerzen | Leichte Schmerzen | Moderate Schmerzen; Einschränkung der instrumentellen ATL | Starke Schmerzen; Einschränkung der selbstversorgenden ATL | Nicht zutreffend |
| Krampfanfall | Kurzer partieller Krampfanfall; keine Bewusstlosigkeit | Kurzer generalisierter Krampfanfall | Multiple Krampfanfälle trotz medizinischer Intervention | Lebensbedrohliche anhaltende wiederholte Krampfanfälle |
| Schwindelgefühl | Leichte Unsicherheit oder Bewegungsempfindung | Moderate Unsicherheit oder Bewegungsempfindung; Einschränkung der instrumentellen ATL | Schwere Unsicherheit oder Bewegungsempfindung; Einschränkung der selbstversorgenden ATL | Nicht zutreffend |
| Tremor | Leichte Symptome | Moderate Symptome; Einschränkung der instrumentellen ATL | Schwere Symptome; Einschränkung der selbstversorgenden ATL | Nicht zutreffend |
| Verwirrtheit | Leichte Desorientierung | Moderate Desorientierung; Einschränkung der instrumentellen ATL | Schwere Desorientierung; Einschränkung der selbstversorgenden ATL | Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert |
| Zerebrales Ödem | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert |

NCI: National Cancer Institute, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ATL: Aktivitäten des täglichen Lebens

Tabelle 4: Einstufung und Behandlungseffizienzen für neurologische Toxizitäten

| Schweregrad der neurologischen Toxizitäten * | Kortikosteroide und Antikonvulsiva |
|--|--|
| Schweregrad 1 (leicht oder asymptomatisch) | Nicht sedierende Antikonvulsiva (z.B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Wenn diese mindestens 72 Stunden nach der Infusion auftreten, den Patienten beobachten. Wenn diese weniger als 72 Stunden nach der Infusion auftreten und die Symptome durch unterstützende Maßnahmen allein nicht kontrolliert werden können, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden für 2 bis 3 Tage in Betracht ziehen. |
| Schweregrad 2 (mittelschwer) | Nicht sedierende Antikonvulsiva (z.B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 Stunden für 2 bis 3 Tage oder länger bei anhaltenden Symptomen initiieren. Bei einer gesamten Steroidexposition von mehr als 3 Tagen Ausschleichen in Betracht ziehen. Steroide werden bei isolierten Kopfschmerzen Grad 2 nicht empfohlen. Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlimmert, die Dosis und/oder Häufigkeit von Dexamethason auf bis zu maximal 20 mg i.v. alle 6 Stunden erhöhen. |
| Schweregrad 3 (schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhauseinweisung oder Verlängerung des Aufenthalts; invalidisierend) | Nicht sedierende Antikonvulsiva (z.B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Behandlung mit Dexamethason 10 bis 20 mg i.v. alle 8 bis 12 Stunden initiieren. Steroide werden bei isolierten Kopfschmerzen Grad 3 nicht empfohlen. Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlimmert, auf Methylprednisolon eskalieren (2 mg/kg Initialaufsättigungsdosis, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf 4-mal täglich; Ausschleichen innerhalb von 7 Tagen). Wenn ein zerebrales Ödem vermutet wird, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, falls erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation) und Cyclophosphamid 1,5 g/m ² verabreichen. |
| Schweregrad 4 (lebensbedrohlich) | Nicht sedierende Antikonvulsiva (z.B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden initiieren. Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlimmert, auf hochdosiertes Methylprednisolon eskalieren (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, falls erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation). Cyclophosphamid 1,5 g/m ² in Betracht ziehen. Wenn ein zerebrales Ödem vermutet wird, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, falls erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation) und Cyclophosphamid 1,5 g/m ² verabreichen.. |

* Kriterien der NCI CTCAE (Version 4.0) zur Einstufung der neurologischen Toxizitäten.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, i.v.: intravenös, NCI: National Cancer Institute

9. Patientenberatung

- Weisen Sie die Patienten an, die Gebrauchsinformation (Packungsbeilage) zu lesen
- Sprechen Sie mit den Patienten über die Risiken eines CRS und neurologischer Toxizitäten und weisen Sie sie an, sich bei Auftreten eines der folgenden Anzeichen sofort in ärztliche Behandlung zu begeben:
 - CRS: Fieber, Schüttelfrost, Atembeschwerden, Schwindelgefühl oder Benommenheit, Übelkeit, Kopfschmerzen, schneller Herzschlag, niedriger Blutdruck oder Ermüdung (Fatigue)
 - Neurologische Toxizität: Verwirrtheit, Gedächtnisschwierigkeiten, Schwierigkeiten beim Sprechen oder verlangsamtes Sprechen, Schwierigkeiten beim Verstehen von Gesprochenem, Gleichgewichts- oder Koordinationsverlust, Orientierungslosigkeit, verminderte Aufmerksamkeit (vermindertes Bewusstsein) oder übermäßige Schläfrigkeit, Bewusstseinsverlust, Delirium, Anfälle (Krampfanfälle), Zittern oder Schwäche mit Bewegungsverlust auf einer Seite des Körpers. Symptome von Parkinsonismus wie Tremor, langsame Bewegungen und Steifheit wurden ebenfalls berichtet.
- Übergeben Sie dem Patienten vor der Infusion und spätestens bei der Entlassung die Patientenkarte und informieren Sie darüber:
 - dass die Symptome, auf die geachtet werden soll, auch auf der Patientenkarte beschrieben sind
 - dass die Patientenkarte immer bei sich zu tragen ist
 - dass die Chargennummer und Kontaktdaten auf der Patientenkarte vom Arzt, der die Abecma-Behandlung durchführt, eingetragen werden
- Weisen Sie die Patienten an
 - für mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben
 - für mindestens 8 Wochen nach der Abecma-Infusion oder bis zum Abklingen neurologischer Nebenwirkungen kein Fahrzeug zu lenken und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen

10. Transgen-Assay-Test-Service bei sekundären Malignomen

Wenn ein sekundäres Malignom auf T-Zellen zurückgeführt wird oder wenn es im Verdacht steht, in Kausalzusammenhang mit Abecma zu stehen, wird der Zulassungsinhaber Sie auf Anfrage bei der Koordinierung der Weiterleitung von Tumorgewebeproben von Patienten für eine Untersuchung auf das Abecma-Transgen unterstützen.

Für den Test auf das Abecma-Transgen wird eine Probe des Tumorgewebes angefordert. Wenn das Abecma-Transgen in der Tumorgewebeprobe durch In-Situ-Hybridisierung nachgewiesen wird und auf maligne Transformation durch Insertionsonkogenese hinweist, wird auch eine Analyse des Insertionsorts durchgeführt, um die Lokation des Transgens und die Klonalität der Insertion zu identifizieren.

Wenn nach der Behandlung mit Abecma ein Sekundärmalignom auftritt, sollten medizinische Fachkräfte dies an folgende Adresse melden:

E-Mail: medinfo.austria@bms.com
Telefon: +43 1 601 43 220

11. Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach der Verabreichung von Abecma ist wichtig und ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Therapie.

Angehörige der Gesundheitsberufe sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung und Schwangerschaft dem

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG), Traisengasse 5, 1200 Wien (Fax: + 43 50 555 36207, Webseite: <https://nebenwirkung.basg.gv.at/>) zu melden.

oder direkt an den Zulassungsinhaber von Abecma:

E-Mail: medinfo.austria@bms.com
Telefon: +43 1 601 43 220

12. Kontaktdaten des Zulassungsinhabers

Für Informationen zum Schulungsmaterial für medizinische Fachkräfte, zur Fachinformation und zu Informationsmaterial für Patienten, oder bei sonstigen Fragen, wenden Sie sich bitte an:

E-Mail: medinfo.austria@bms.com
Telefon: +43 1 601 43 220

13. Quellenangaben

LEE DW, G. R. (2014). Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*, 124(2):188-95.

National Cancer Institute, N. I. (n.d.). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0.

