



Dieser Leitfaden erfüllt die Bedingungen der Zulassung und wurde von der zuständigen Behörde, dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG), genehmigt. 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®**
(Idcabtagen 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 18.

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, einschließlich ICANS 12

8.1. Klinische Präsentation neurologischer Toxizität 12

8.2. Behandlung von neurologischer Toxizität, einschließlich ICANS 13

9. Transgen-Assay-Test-Service bei sekundären Malignomen 16

10. Patientenberatung 17

11. Meldung von Nebenwirkungen 18

12. Kontaktdaten des Zulassungsinhabers 18

13. Quellenangaben 18

Liste der Tabellen

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

Tabelle 2: Einstufung und Behandlungsleitfaden bei CRS 11

Tabelle 3: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Toxizitäten, einschließlich ICANS 14

Liste der Abkürzungen

ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
BCMA	B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen)
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric antigen receptor)
CVVHD	Kontinuierliche Venovenöse Hämodialyse
CD	Differenzierungscluster (Cluster of differentiation)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine release syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EEG	Elektroenzephalographie
FiO2	Inspiratorische Sauerstofffraktion (fraction of inspired oxygen)
HLH/ MAS	hämophagozytischer Lymphohistiozytose/ Makrophagen-Aktivierungssyndrom
ICANS	Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
ICE	Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy)
ICP	intrakranieller Druck (intracranial pressure)
iiNT	vom Prüfarzt festgestellte Neurotoxizität (Investigator-identified neurotoxicity)
i.v.	intravenös
NCI	National Cancer Institute
RfIC	Infusionsfreigabe-Zertifikat (Release for Infusion Certificate)

1. Einleitung

Abecma (Idecabtagen 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.

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. Der Infusionsbeutel ist mit einer transparenten Kunststoffhülle (Kryokonservierungsbeutel) umwickelt, die auf die Rückseite des Infusionsbeutels gefaltet wird. 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 Proteasom-inhibitors 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), neurologischen Toxizitäten, einschließlich des Immuneffektorzellen-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) und durch T-Zell verursachte sekundäre Malignome. Dies sind nicht alle mit Abecma assoziierten Nebenwirkungen. Bitte lesen Sie die Fachinformation von Abecma für weitere Informationen sorgfältig durch.

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 Patienten 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 mit der Kunststoffhülle 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 ohne die Kunststoffhülle zu entfernen.
- Tauen Sie Abecma in der Kunststoffhülle bei etwa 37 °C auf, indem Sie ein zugelassenes Auftaugerät oder Wasserbad verwenden, bis es kein sichtbares Eis mehr im Infusionsbeutel gibt. Mischen Sie vorsichtig den Inhalt des Beutels, um sichtbare Klumpen von Zellmaterial aufzulösen. Kleine Klumpen von Zellmaterial werden in Abecma erwartet.
- Nehmen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig aus der Kunststoffhülle, indem Sie die Kunststoffhülle auf der Rückseite entfalten, um den Infusionsbeutel freizulegen. Ziehen Sie den Infusionsbeutel aus der Umhüllung heraus.
- Abecma darf vor der Infusion nicht gewaschen, abzentrifugiert und/oder in neuen Medien resuspendiert werden.

- Für die Infusion des aufgetauten Produkts sollte ein nicht-leukodepletierender Filter (Porengröße 170 bis 260 µm) verwendet 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.

FI von Abecma®



5. Überwachung der Patienten nach der Anwendung von Abecma

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

Im Anschluss an die erste Woche nach der Infusion sollten die Patienten nach Ermessen des Arztes überwacht werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, für mindestens 2 Wochen nach der Infusion in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben. Patienten und Betreuungspersonen sollten über das mögliche späte Auftreten von CRS und/oder neurologischen Toxizitäten informiert und angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn bei Patienten Anzeichen oder Symptome von CRS und/oder neurologischen Toxizitäten auftreten.

Patienten sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden.

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, Enzephalopathie und ICANS, 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.

Nach der Behandlung hämatologischer Malignome mit einer gegen das BCMA- oder CD19-Antigen gerichteten CAR-T-Zell-Therapie wurde über durch T-Zellen verursachte sekundäre Malignome berichtet, einschließlich CAR-positiver Malignome, die innerhalb von Wochen bis zu mehrere Jahre nach der Behandlung auftraten. Patienten sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht 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.

- 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-positive 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 Proteasom-inhibitors 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 erste Woche nach der Infusion auf Anzeichen oder Symptome eines CRS. Im Anschluss an die erste Woche nach der Infusion sollten die Patienten nach Ermessen des Arztes überwacht werden.
- Patienten und Betreuungspersonen sollten über das mögliche späte Auftreten von CRS informiert und angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn bei Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome von 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 3 behandelt werden und die aggressivere Intervention der beiden Reaktionen, dargestellt in den Tabellen 2 und 3, 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 Behandlungsleitfaden 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, einschließlich ICANS

8.1. Klinische Präsentation neurologischer Toxizität

Neurologische Toxizitäten wie Aphasie, Enzephalopathie und ICANS, 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, einschließlich ICANS

- Überwachen Sie Ihre Patienten für die erste Woche nach der Infusion auf Anzeichen oder Symptome neurologischer Toxizität, wie oben beschrieben. Im Anschluss an die erste Woche nach der Infusion sollten die Patienten nach Ermessen des Arztes überwacht werden.
- Patienten und Betreuungspersonen sollten über das mögliche späte Auftreten von neurologischen Toxizitäten informiert und angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn bei Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome von neurologischen Toxizitäten auftreten.
- Setzen Sie bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten intensivmedizinische unterstützende Therapie ein.
- Wenn eine neurologische Toxizität vermutet wird, sollte diese gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3 behandelt werden.
- 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 CRS und neurologische Toxizität, einschließlich ICANS in Tabelle 2 und 3 ein.

Tabelle 3: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Toxizitäten, einschließlich ICANS

Schweregrad der neurologischen Toxizität* einschließlich Darstellung der Symptome ^a	Kortikosteroide und Antikonvulsiva
Schweregrad 1 Leicht oder asymptomatisch ICE-Score 7-9 ^b oder Getrübter Bewusstseinszustand ^c : wacht spontan auf	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z.B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Wenn diese mindestens 72 Stunden nach der Infusion auftreten, den Patienten beobachten. Wenn diese weniger als 72 Stunden nach der Infusion auftreten und die Symptome durch unterstützende Maßnahmen allein nicht kontrolliert werden können, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden für 2 bis 3 Tage in Betracht ziehen.
Schweregrad 2 Moderat ICE-Score 3-6 ^b oder Getrübter Bewusstseinszustand ^c : wacht auf Ansprache auf	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z.B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 Stunden für 2 bis 3 Tage oder länger bei anhaltenden Symptomen initiieren. Bei einer gesamten Steroidexposition von mehr als 3 Tagen Ausschleichen in Betracht ziehen. Steroide werden bei isolierten Kopfschmerzen Grad 2 nicht empfohlen. Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität 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 ICE-Score 0-2 ^b wenn der ICE-Score 0 ist, der Patient aber aufweckbar ist (z. B. wach mit globaler Aphasie) und eine Beurteilung erfolgen kann, oder Getrübter Bewusstseinszustand ^c : erwacht nur bei taktiler Reizung, oder Krampfanfälle ^c , entweder: • jeder klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet, oder • nicht-convulsive-Anfälle auf dem EEG, die bei Intervention abklingen, oder erhöhter ICP ^c : fokales/lokales Ödem in der Neurobildgebung	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z.B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. 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 ICE-Score 0 ^b oder Getrübter Bewusstseinszustand ^c , entweder: • der Patient ist nicht aufweckbar oder benötigt starke oder sich wiederholende taktile Reize, um zu erwachen, oder • Stupor oder Koma oder Krampfanfälle ^c , entweder: • lebensbedrohlicher länger anhaltender Krampfanfall (> 5 Minuten) oder • sich wiederholende klinische oder elektrische Anfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand, oder motorische Befunde ^c : • tiefgreifende fokale motorische Schwäche wie z. B. Hemiparese oder Paraparese, oder erhöhter ICP/ Hirnödem ^c , mit Anzeichen/ Symptomen wie z. B.: • diffuses Hirnödem in der Neurobildgebung oder • dezerebrale oder dekortikale Körperhaltung oder • Lähmung des VI. Hirnnervs oder • Papillenödem oder • Cushing-Triade	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z.B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden initiieren. Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität 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.
---	---

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

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

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

^c Auf keine andere Ursache zurückzuführen.

* Einstufung nach NCI CTCAE oder ASTCT/ICANS

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

Patienten, die mit Abecma behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. Die Patienten sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden.

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. Medizinische Fachkräfte sollten ihre Patienten darüber informieren, wie wichtig es ist, der Übertragung ihrer Proben an Bristol Myers Squibb für Transgentests zuzustimmen.

Für den Test auf das Abecma-Transgen wird eine Probe des Tumorgewebes, mit bestätigter aktiver Krankheitsbeteiligung, angefordert.

Die am besten geeignete Probe für die Untersuchung ist die ursprüngliche diagnostische Tumorprobe, die zuvor entnommen und für die Diagnose des sekundären Malignoms verwendet wurde. Wenn die ursprüngliche diagnostische Tumorprobe nicht verfügbar ist, ist eine Tumorprobe, die nach der Diagnose entnommen wurde und bei der bestätigt wurde, dass sie mit dem sekundären Malignom in Verbindung steht, akzeptabel. Im Falle eines sekundären Malignoms mit Knochenmarkbeteiligung ist, sofern verfügbar, Knochenmarkaspirat die bevorzugte Probe zur Testung gegenüber einer Knochenmarkbiopsie. Neben Tumormaterialien kann auch peripheres Blut angefordert werden, das bei der Diagnose der sekundären Malignität entnommen wurde.

Wenn in der Tumorprobe Abecma-Transgenspiegel in qualifizierenden Mengen nachgewiesen werden, wird eine Analyse der Insertionsstelle durchgeführt, um die Klonalität der transduzierten Zellpopulation zu beurteilen, indem die Häufigkeit und der Ort der Insertionsstellen identifiziert werden, um festzustellen, ob bei der Entwicklung des Malignoms eine Insertionsmutagenese vermutet wird. Bei Verdacht auf eine Insertionsmutagenese können weitere Tests durchgeführt werden, um die Beteiligung der Gentherapie an dem sekundären Malignom zu untersuchen.

Einzelheiten zu den Arten und Mengen der für die Tests akzeptablen Tumor- und Blutproben sowie Informationen zu den durchzuführenden Tests finden Sie im Protokoll CA082-085 Transgene Assay Service auf <https://clinicaltrials.gov/> unter der Studie NCT06357754.

Die Testergebnisse können dem berichtenden Arzt auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden.

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

10. Patientenberatung

- Weisen Sie die Patienten an, die Gebrauchsinformation (Packungsbeilage) zu lesen.
- Sprechen Sie mit den Patienten über die Risiken eines CRS und neurologischer Toxizitäten, einschließlich ICANS, und über durch T-Zell verursachte sekundäre Malignome und weisen Sie sie an, sich bei Auftreten eines der folgenden Anzeichen sofort in ärztliche Behandlung zu begeben:
 - Fieber, Schüttelfrost, Atembeschwerden, Schwindelgefühl oder Benommenheit, Übelkeit, Kopfschmerzen, schneller Herzschlag, niedriger Blutdruck oder Ermüdung (Fatigue) können Symptome von CRS, einer schwerwiegenden und potenziell tödlichen Erkrankung, sein.
 - 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), können Symptome einer Erkrankung namens ICANS sein.
 - Zittern, Schwäche mit Bewegungsverlust auf einer Seite des Körpers, Tremor, langsame Bewegungen und Steifheit können Symptome von Parkinsonismus sein.
 - Raten Sie den Patienten, mit ihrem Arzt zu sprechen, wenn sie eine neue Schwellung der Drüsen (Lymphknoten) oder Veränderungen in ihrer Haut bemerken, wie z. B. neue Hautausschläge oder Knoten, die Anzeichen für eine neue Krebsart sein können.
- 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 2 Wochen nach der Infusion in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben
 - für mindestens 4 Wochen nach der Abecma-Infusion oder länger bis zum Abklingen neurologischer Nebenwirkungen (je nach Ermessen des Arztes) kein Fahrzeug zu lenken und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen

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.

