

# Leitfaden

für Angehörige der Gesundheitsberufe

## ▼ **ABECMA<sup>®</sup>** (Idecabtagene Vicleucel)

Dieses Arzneimittel unterliegt zusätzlicher Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, den Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Rubrik «Unerwünschte Wirkungen».



# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	3
Liste der Tabellen .....	4
<b>1 Einführung.....</b>	<b>6</b>
<b>2 Zusätzliche Massnahmen zur Risikominimierung.....</b>	<b>6</b>
<b>3 Wichtige Punkte, die vor einer Behandlung mit ABECMA® zu beachten sind .....</b>	<b>7</b>
<b>4 Vorbereitung für die Anwendung von ABECMA® .....</b>	<b>7</b>
4.1 Anleitung zum Auftauen.....	8
<b>5 Überwachung von Patienten nach der Anwendung von ABECMA® .....</b>	<b>8</b>
<b>6 Sicherheitsrisiken im Zusammenhang mit ABECMA® .....</b>	<b>9</b>
<b>7 Zytokinfreisetzungssyndrom .....</b>	<b>10</b>
7.1 Klinische Präsentation eines Zytokinfreisetzungssyndroms.....	10
7.2 Symptome eines Zytokinfreisetzungssyndroms .....	10
7.3 Behandlung eines Zytokinfreisetzungssyndroms.....	11
<b>8 Neurologische Toxizität .....</b>	<b>13</b>
8.1 Klinische Präsentation einer neurologischen Toxizität .....	13
8.2 Behandlung einer neurologischen Toxizität.....	14
<b>9 Beratung von Patienten.....</b>	<b>17</b>
<b>10 Transgen-Assay-Service bei Zweitmalignomen .....</b>	<b>18</b>
<b>11 Meldung von unerwünschten Wirkungen.....</b>	<b>18</b>
<b>12 Kontaktangaben des Unternehmens.....</b>	<b>19</b>
<b>13 Quellenangaben .....</b>	<b>19</b>

## Liste der Tabellen

Tabelle 1:	Häufige Manifestationen eines Zytokinfreisetzungssyndroms, die in den KarMMa-, KarMMa-3- und CRB-401 Studien festgestellt wurden.....	11
Tabelle 2:	ABECMA® – CRS-Einstufung und Behandlungsleitfaden .....	12
Tabelle 3:	Einstufung gemäss CTCAE v4.0 einzelner Symptome einer neurologischen Toxizität zur Bestimmung des entsprechenden übergreifenden Schweregrads .....	14
Tabelle 4:	Einstufung von neurologischen Toxizitäten und Behandlungsleitfaden .....	16

## Abkürzungsverzeichnis

BCMA	B-Zell-Reifungsantigen
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	Differenzierungscluster
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse
CVVHD	Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
FI	Fachinformation
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
i.v.	intravenös
iiNT	Durch Prüferin/Prüfer festgestellte Neurotoxizität
n.z.	nicht zutreffend
NCI	National Cancer Institute
UE	Unerwünschtes Ereignis

# 1 Einführung

ABECMA® (Idecabtagen vicleucel) ist ein genetisch modifiziertes, auf autologen Zellen basierendes Produkt, das T-Zellen, die ex-vivo mit einem replikationsinkompetenten lentiviralen Vektor transduziert wurden, der für einen chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, welcher das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) erkennt.

Das Arzneimittel umfasst einen oder mehrere Infusionsbeutel, die eine Zelldispersion von 260 bis  $500 \times 10^6$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen enthalten, welche in einer kryokonservierenden Lösung suspendiert sind. Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel mit ABECMA® enthält Idecabtagen vicleucel mit einer chargenabhängigen Konzentration autologer T-Zellen, die genetisch modifiziert wurden und dadurch einen Anti-BCMA CAR (CAR-positive lebensfähige T-Zellen) exprimieren.

Die Behandlung umfasst eine einzelne Infusion mit einer Dispersion lebensfähiger CAR-positiver T-Zellen in einem oder mehreren Infusionsbeuteln. Die Zieldosis beträgt  $420 \times 10^6$  lebensfähige CAR-positive T-Zellen in einem Bereich von 260 bis  $500 \times 10^6$  lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen.

ABECMA® ist indiziert für die Behandlung von rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom bei Erwachsenen, die

- zuvor zwei Therapielinien erhalten haben, inklusive einem immunmodulatorischen Wirkstoff, einem Proteasom-Inhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper, und welche eine Progredienz unter oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapie gezeigt haben.
- zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, inklusive einem immunmodulatorischen Wirkstoff, einem Proteasom-Inhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper, und welche eine Progredienz zur letzten Therapie gezeigt haben.

**Weitere Informationen siehe vollständige Fachinformation unter [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch).**



# 2 Zusätzliche Massnahmen zur Risikominimierung

Dieser Schulungsleitfaden ist Teil der zusätzlichen Massnahmen zur Risikominimierung für ABECMA® und enthält Angaben über bestimmte mit ABECMA® assoziierte Nebenwirkungen bezüglich Zytokin-freisetzungssyndrom und neurologischen Toxizitäten. Dies sind nicht alle mit ABECMA® assoziierten Nebenwirkungen. Weitere Informationen siehe Fachinformation zu ABECMA®.

ABECMA® wird ausschliesslich an Spitäler und assoziierte Zentren geliefert, die über eine spezifische Qualifizierung gemäss dem vereinbarten Programm für einen kontrollierten Vertrieb verfügen.

Folgende Kriterien müssen erfüllt sein:

- Sicherstellung des sofortigen Zugangs vor Ort zu zwei Tocilizumab-Behandlungen pro Patientin/Patient vor der ABECMA® Infusion für den Fall eines CRS sowie zugängliche Notfallausrüstung. Das Behandlungszentrum muss innert 8 Stunden nach jeder vorgängigen Behandlung eine weitere Tocilizumab-Behandlung verfügbar haben.
- Angehörige der Gesundheitsberufe, die an der Behandlung einer Patientin/eines Patienten beteiligt sind, haben das Schulungsprogramm absolviert.

Angehörige der Gesundheitsberufe, die voraussichtlich ABECMA® verschreiben, ausgeben und verabreichen, müssen das Schulungsprogramm absolvieren und werden Informationen gemäss dem vereinbarten Schulungsprogramm für Angehörige der Gesundheitsberufe erhalten.

Die gleiche Regelung gilt für die Ausgabe der Patientenkarte.

### **3 Wichtige Punkte, die vor einer Behandlung mit ABECMA® zu beachten sind**

Zur Verringerung der mit der ABECMA® Behandlung verbundenen Sicherheitsrisiken müssen Spitäler und assoziierte Kliniken die in diesem Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe dargestellten Risikominimierungsmassnahmen erfüllen, bevor ABECMA® bestellt werden kann.

ABECMA® muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum verabreicht werden.

Spitäler und assoziierte Zentren müssen vor der Infusion sicherstellen, dass vor Ort zwei Tocilizumab-Behandlungen sofort verfügbar sind (für Fälle mit CRS). Das Behandlungszentrum muss innert 8 Stunden nach jeder vorgängigen Behandlung eine weitere Tocilizumab-Behandlung verfügbar haben und ist dafür verantwortlich, dass dieser Leitfaden allen Beteiligten zur Verfügung gestellt wird.

### **4 Vorbereitung für die Anwendung von ABECMA®**

ABECMA® muss im Behandlungszentrum in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält humane Blutzellen. Das medizinische Fachpersonal, das mit ABECMA® arbeitet, muss geeignete Vorsichtsmassnahmen treffen (Tragen von Handschuhen und Schutzbrille) und eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten vermeiden.

Vor der Infusion mit ABECMA® muss die Übereinstimmung der Identität der Patientin/des Patienten mit den Patientenangaben auf den ABECMA® Kassetten, Infusionsbeuteln und dem Infusionsfreigabe-Zertifikat (RfIC) bestätigt werden. Der ABECMA® Infusionsbeutel darf nicht aus der Kasette entnommen werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit der vorgesehenen Patientin/Patienten übereinstimmen. Falls es Abweichungen zwischen Etiketten und Patientenangaben gibt, muss die Inhaberin der Genehmigung für das Inverkehrbringen unverzüglich über das BMS-Team für Terminplanung und Zelllogistik (BMS Scheduling & Cell Logistics) unter der Nummer 0800 005 741 kontaktiert werden.

Wenn mehr als ein Infusionsbeutel für die Behandlung vorliegt, ist jeder Infusionsbeutel einzeln aufzutauen. Das Auftauen von ABECMA® muss zeitlich mit den Infusionen abgestimmt werden. Die Startzeit einer Infusion muss im Voraus bestätigt und mit dem Auftauen abgestimmt werden, damit ABECMA® für die Infusion verfügbar ist, sobald die Patientin/der Patient bereit ist.

## 4.1 Anleitung zum Auftauen

- Nehmen Sie den ABECMA<sup>®</sup>-Infusionsbeutel aus der Kassette und überprüfen Sie vor dem Auftauen den Beutel auf Beschädigungen wie Brüche und Risse. Falls der Infusionsbeutel beschädigt oder undicht zu sein scheint, darf der Inhalt nicht infundiert werden und muss gemäss lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterial humanen Ursprungs entsorgt werden. Im Schadensfall ist die Inhaberin der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu verständigen.
- Legen Sie den Infusionsbeutel in einen zweiten sterilen Beutel.
- Tauen Sie ABECMA<sup>®</sup> bei etwa 37°C in einem zugelassenen Auftaugerät oder Wasserbad auf, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr sichtbar ist. Mischen Sie vorsichtig den Inhalt des Beutels, bis Klümpchen des Zellmaterials aufgelöst sind. Kleine Klümpchen von Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges Mischen von Hand auflösen. ABECMA<sup>®</sup> darf vor der Infusion nicht gewaschen, zentrifugiert oder in neuen Medien resuspendiert werden.
- Jeder Beutel muss innert einer Stunde nach Beginn des Auftauens infundiert werden. Nach dem Auftauen muss das zur Infusion vorgesehene Volumen des Produkts bei Raumtemperatur (20 bis 25°C) aufbewahrt werden.
- Das Produkt darf nach dem Auftauen NICHT wieder eingefroren werden.

Eine vollständige Anleitung zur Anwendung von ABECMA<sup>®</sup> nach dem Auftauen siehe vollständige Fachinformation auf [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).

## 5 Überwachung von Patienten nach der Anwendung von ABECMA<sup>®</sup>

Patientinnen/ Patienten müssen in den ersten 10 Tagen nach der Infusion durch das qualifizierte Behandlungszentrum auf Anzeichen eines möglichen CRS, auf neurologische Ereignisse und andere Nebenwirkungen überwacht werden.

Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion können Patienten im Ermessen der Ärztin oder des Arztes überwacht werden.

Patienten müssen 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) führt ein Register bezüglich Nachkontrollen bei Patienten, die ABECMA<sup>®</sup> erhalten haben. Angehörige der Gesundheitsberufe sollten ihre Patienten informieren, dass es wichtig ist, zu einem solchen Register beizutragen, und ihnen die Aufnahme in das Register vorschlagen, das von der EBMT für langfristige Nachkontrollen bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit nach der Behandlung mit ABECMA<sup>®</sup> über bis zu 15 Jahre nach der Infusion durchgeführt wird.



## 6 Sicherheitsrisiken im Zusammenhang mit ABECMA®

Es wurden Fälle mit Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) nach einer Infusion mit ABECMA®, einschliesslich lebensbedrohlicher oder tödlicher Reaktionen, gemeldet. Fast alle Patienten entwickelten zu einem gewissen Grad ein CRS. Bei den ersten Anzeichen eines CRS muss eine Behandlung mit Abhilfemassnahmen, Tocilizumab bzw. Tocilizumab und Kortikosteroiden eingeleitet werden. Patienten mit CRS müssen bis zum Abklingen der Symptome hinsichtlich Herz- und Organfunktionen sorgfältig überwacht werden. Bei einem schweren oder lebensbedrohlichen CRS sind eine Überwachung auf der Intensivstation und eine unterstützende Therapie zu erwägen.

Nach der Behandlung mit ABECMA® traten neurologische Toxizitäten wie Aphasie, Enzephalopathie und Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) auf, die schwerwiegend oder lebensbedrohlich verlaufen können. Neurologische Toxizitäten können gleichzeitig mit einem CRS, nach dem Abklingen eines CRS oder auch ohne CRS auftreten. Überwachung auf neurologische Ereignisse nach der Behandlung mit ABECMA®. Bei Bedarf sollen unterstützende Massnahmen bzw. Kortikosteroide angewendet werden. Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten ist eine intensivmedizinische unterstützende Therapie zu erwägen.

Aufgrund der mit der ABECMA® Behandlung verbundenen Risiken muss die Infusion bis zu 7 Tage aufgeschoben werden, wenn bei einer Patientin/einem Patienten einer der folgenden Befunde vorliegt:

- Anhaltende schwerwiegende Nebenwirkung (speziell pulmonale oder kardiale Nebenwirkungen oder Hypotonie) inklusive solche nach vorgängigen Chemotherapien
- Aktive Infektion oder Entzündung (einschliesslich Pneumonitis, Myokarditis, Hepatitis)
- Aktive Graft-versus-Host-Krankheit
- Entwicklung einer klinisch signifikanten Verschlechterung eines multiplen Myeloms, die zu einer medizinisch signifikanten Organdysfunktion führt.

## 7 Zytokinfreisetzungssyndrom

### 7.1 Klinische Präsentation eines Zytokinfreisetzungssyndroms

Es wurden Fälle mit Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) nach einer Infusion mit ABECMA<sup>®</sup>, einschliesslich lebensbedrohlicher oder tödlicher Reaktionen, gemeldet.

Die Informationen in diesem Abschnitt beruhen auf gepoolten Daten aus den KarMMa-, CRB-401- und KarMMa-3-Studien, in denen 409 Teilnehmende mit rezidiviertem und refraktärem multipltem Myelom ABECMA<sup>®</sup> innerhalb des erlaubten Dosisbereichs von  $150$  bis  $540 \times 10^6$  CAR-positive T-Zellen erhielten (dies entsprach  $133$  bis  $485 \times 10^6$  lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen):

- Total trat bei 84,6 % der Patienten, die ABECMA<sup>®</sup> erhielten, über den gesamten Zieldosisbereich ein CRS auf.
- Ein CRS vom Grad 3 oder höher (Graduierungssystem von Lee, 2014) trat bei 5,1 % der Teilnehmenden auf; bei 0,7 % mit tödlichem Verlauf.
- Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1 Tag.
- Die mediane Dauer des CRS betrug 4 Tage.
- 59,7 % der Teilnehmenden erhielten Tocilizumab; 37,2 % erhielten eine Einzeldosis, wobei 22,5 % mehr als eine Behandlung mit Tocilizumab erhielten.
- Total erhielten 22,7 % der Patienten mindestens eine Kortikosteroid-Behandlung aufgrund eines CRS. Von den 92 Patienten in KarMMa und CRB-401 welche die Zieldosis von  $450 \times 10^6$  CAR-positiven T-Zellen erhielten, erhielten 54,3 % Tocilizumab und 22,8 % mindestens eine Kortikosteroid-Behandlung aufgrund eines CRS. Von den 225 Patienten in der KarMMa-3-Studie, die eine ABECMA<sup>®</sup>-Infusion erhielten, bekamen 71,6 % der Patienten Tocilizumab und 28,4 % mindestens eine Dosis Kortikosteroide zur Behandlung des CRS.

### 7.2 Symptome eines Zytokinfreisetzungssyndroms

Ein CRS ist eine nicht antigenspezifische Nebenwirkung, die als Folge einer hochgradigen Immunaktivierung aufgrund des Wirkmechanismus von ABECMA<sup>®</sup> auftritt (Lee, 2014).

Klinische Symptome und Schweregrad des CRS sind sehr variabel und reichen von leichten, grippeähnlichen Symptomen bis zu multipltem Organversagen. Fieber ist eines der Kennzeichen eines CRS.

Die Behandlung kann durch Begleiterkrankungen erschwert werden.

Bei einem schweren oder lebensbedrohlichen CRS sind eine Überwachung auf der Intensivstation und eine unterstützende Therapie zu erwägen.

Die häufigsten Manifestationen von CRS basieren auf Daten von 409 Teilnehmenden, die ABECMA<sup>®</sup> in den KarMMa-, CRB-401- und KarMMa-3-Studien zur Behandlung eines rezidivierten oder refraktären multiplen Myeloms nach mindestens zwei vorherigen Therapien, einschliesslich eines immunmodulatorischen Wirkstoffs, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten haben (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Häufige Manifestationen eines Zytokinfreisetzungssyndroms, die in den KarMMa-, KarMMa-3- und CRB-401 Studien festgestellt 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 eines Zytokinfreisetzungssyndroms

- Betroffene Patienten sind in den ersten 10 Tagen nach der Infusion auf Anzeichen eines CRS zu überwachen. Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion können Patienten im Ermessen der Ärztin oder des Arztes überwacht werden.
- Die Patienten sind anzuweisen, umgehend eine Ärztin oder einen Arzt aufzusuchen, falls zu irgendeinem Zeitpunkt Symptome eines CRS auftreten.
- Ein CRS kann anhand des klinischen Erscheinungsbildes erkannt werden. Andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie sollten in Betracht gezogen und entsprechend behandelt werden.
- Bei den ersten Anzeichen eines CRS muss eine Behandlung mit unterstützenden Massnahmen, Tocilizumab oder Tocilizumab und Kortikosteroiden gemäss Empfehlungen in Tabelle 2 eingeleitet werden.
- ABECMA® expandiert und persistiert trotz Verabreichung von Tocilizumab und Kortikosteroiden
- Patienten mit CRS müssen bis zum Abklingen der Symptome hinsichtlich Herz- und Organfunktionen sorgfältig überwacht werden.
- Bei einem schweren oder lebensbedrohlichen CRS sind eine Überwachung auf der Intensivstation und eine unterstützende Therapie zu erwägen.
- Wenn während CRS eine begleitende neurologische Toxizität vermutet wird, sollte diese gemäss den Empfehlungen in Tabelle 4 zu behandelt werden; die stärkere Intervention für die in Tabelle 2 und Tabelle 4 erwähnten Reaktionen ist anzuwenden.
- Eine frühe Eskalation (höhere Kortikosteroiddosis, alternative Antizytokin-Mittel, Anti-T-Zell-Therapien) empfiehlt sich bei Patienten mit anhaltendem CRS innerhalb von 72 Stunden nach der ABECMA® Infusion mit anhaltendem Fieber, Endorgantoxizität (z. B. Hypoxie, Hypotonie) oder hämophagozytische Lymphohistiozytose/ Makrophagenaktivierungssyndrom und ohne Besserung innert 12 Stunden nach Erstlinien-Interventionen.

**Tabelle 2: ABECMA® – CRS-Einstufung und Behandlungsleitfaden**

CRS-Grad (Lee, 2014)	Tocilizumab	Kortikosteroide
<b>Grad 1:</b> Die Symptome erfordern lediglich eine Symptombehandlung (bei Fieber, Übelkeit, Ermüdung, Kopfschmerzen, Myalgie, Unwohlsein)	Falls Symptome 72 Stunden oder mehr nach der Infusion auftreten, die Symptome behandeln. Wenn die Symptome weniger als 72 Stunden nach der Infusion auftreten und nicht mit unterstützenden Massnahmen allein unter Kontrolle gebracht werden können, ist Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg) zu erwägen.	–
<b>Grad 2:</b> Die Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen darauf an. Sauerstoffbedarf unter 40% FiO <sub>2</sub> oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder niedrige Dosisstärken eines Vasopressors anspricht, oder Organtoxizität von Grad 2.	Behandlung mit Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg).	Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden erwägen.
<b>Grad 3:</b> Die Symptome erfordern eine verstärkte Intervention und sprechen darauf an. Fieber, Sauerstoffbedarf 40% FiO <sub>2</sub> oder höher oder Hypotonie, die hochdosierte oder mehrere Vasopressoren erfordert, oder Organtoxizität von Grad 3 oder Transaminaseanstieg von Grad 4.	Behandlung mit Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg).	Dexamethason (10 mg i.v. alle 12 Stunden o. Ä.).
<b>Bei Grad 2 und 3:</b> Wenn innerhalb von 24 Stunden keine Besserung bzw. eine rasche Progression eintritt, Tocilizumab wiederholen und die Dosis und Häufigkeit von Dexamethason erhöhen (20 mg i.v. alle 6 bis 12 Stunden). Falls innert 24 Stunden keine Besserung eintritt bzw. die rasche Progression anhält, Wechsel zu Methylprednisolon 2 mg/kg, gefolgt von 2 mg/kg, aufgeteilt auf viermal täglich. Wenn Steroide eingeleitet werden, die Steroide mindestens dreimal fortsetzen und über maximal 7 Tage ausschleichen. Nach zwei Tocilizumab-Behandlungen sind andere Antizytokine zu erwägen. Nicht mehr als drei Tocilizumab-Behandlungen innerhalb von 24 Stunden bzw. vier Tocilizumab-Behandlungen gesamthaft überschreiten.		
<b>Grad 4:</b> Lebensbedrohliche Symptome. Erforderliche Beatmungsunterstützung, CVVHD oder Organtoxizität von Grad 4 (ausser Transaminaseanstieg).	Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg).	Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden.
<b>Bei Grad 4:</b> Nach zwei Tocilizumab-Behandlungen sind andere Antizytokine zu erwägen. Nicht mehr als drei Tocilizumab-Behandlungen innerhalb von 24 Stunden bzw. vier Tocilizumab-Behandlungen gesamthaft überschreiten. Falls innerhalb von 24 Stunden keine Besserung eintritt, Methylprednisolon (1 bis 2 g, bei Bedarf alle 24 Stunden wiederholen; je nach klinischer Indikation ausschleichen) oder Anti-T-Zelltherapien wie Cyclophosphamid 1,5 g/m <sup>2</sup> oder andere erwägen.		

CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom, CVVHD: kontinuierliche venovenöse Hämodialyse, FiO<sub>2</sub>: inspiratorische Sauerstofffraktion, i.v.: intravenös.

## 8 Neurologische Toxizität

### 8.1 Klinische Präsentation einer neurologischen Toxizität

Neurologische Toxizitäten wie Aphasie, Enzephalopathie und ICANS die schwer oder lebensbedrohlich sein können, traten nach der Behandlung mit ABECMA<sup>®</sup> auf. Es wurde auch von Parkinsonismus Grad 3 mit verzögertem Auftreten berichtet. Neurologische Toxizitäten können gleichzeitig mit einem CRS, nach dem Abklingen eines CRS oder auch ohne CRS auftreten.

In den gepoolten Studien (KarMMa, CRB-401 und KarMMa-3) mit 409 Patienten:

- Die häufigsten ( $\geq 5\%$ ) neurologischen oder psychiatrischen Nebenwirkungen (unabhängig davon, ob die Prüferin/der Prüfer eine Neurotoxizität feststellte) waren Kopfschmerzen (22,5%), Schwindel (12,5%), Verwirrheitszustand (11,0%), Schlaflosigkeit (10,3%), Angstzustände (5,9%), Tremor (5,6%) und Somnolenz (5,6%).
- Zu den weiteren neurologischen Nebenwirkungen, die weniger häufig auftraten und als klinisch relevant eingestuft wurden, gehörten Enzephalopathie (3,4%) und Aphasie (2,9%).

Von den Prüfern festgestellte Neurotoxizität, die in der KarMMa- und KarMMa-3 Studien die primäre Methode zur Beurteilung einer CAR-T-Zell-assoziierten Neurotoxizität war, trat bei 16,1% der 353 Teilnehmenden auf, die ABECMA<sup>®</sup> erhielten, einschliesslich Grad 3 oder 4 bei 3,1% (ohne Ereignisse von Grad 5):

- Die mediane Zeit bis zu einer ersten durch die Prüferin/den Prüfer festgestellten Neurotoxizität (iiNT) betrug 3 Tage.
- Die mediane Dauer betrug 3 Tage.
- Total erhielten 7,1% der Teilnehmenden mindestens eine Kortikosteroidbehandlung der CAR-T-Zell-assoziierten Neurotoxizität.
- In KarMMa erhielten über den gesamten Zieldosisbereich 7,8% der Patienten mindestens eine Kortikosteroiddosis zur Behandlung der CAR-T-Zell-assoziierten Neurotoxizität, während bei der Zieldosis von  $450 \times 10^6$  CAR-positiven T-Zellen 14,8% der Patienten mindestens eine Kortikosteroidbehandlung erhielten.
- In KarMMa-3 erhielten 6,7% aller Patienten, die eine ABECMA<sup>®</sup>-Infusion in der Zieldosis erhielten, mindestens eine Dosis eines Kortikosteroids zur Behandlung der mit CAR-T-Zellen assoziierten Neurotoxizität.
- Von den 353 Patienten in den KarMMa- und KarMMa-3-Studien gehörten zu den häufigsten Manifestationen von iiNT ( $\geq 2\%$ ) Verwirrheitszustand (8,5%), Enzephalopathie (3,4%), Somnolenz (2,8%), Aphasie (2,5%), Tremor (2,3%), Störung der Aufmerksamkeit (2,0%) und Dysgraphie (2,0%).

## 8.2 Behandlung einer neurologischen Toxizität

- Betroffene Patienten sind in den ersten 10 Tagen nach der Infusion auf Anzeichen einer neurologischen Toxizität zu überwachen. Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion können Patienten im Ermessen der Ärztin oder des Arztes überwacht werden.
- Die Patienten sind anzuweisen, umgehend eine Ärztin oder einen Arzt aufzusuchen, falls zu irgendeinem neurologische Toxizitätssymptome auftreten.
- Bei Bedarf unterstützende Massnahmen bzw. Kortikosteroide anwenden.
- Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten eine intensivmedizinische unterstützende Therapie einleiten.
- Bei Verdacht auf neurologische Toxizität (siehe Tabelle 3) sollte gemäss den Empfehlungen in Tabelle 4 vorgegangen werden.
- Wenn bei einer neurologischen Toxizität ein gleichzeitiges CRS vermutet wird, ist gemäss den Empfehlungen in Tabelle 4 zu behandeln; die stärkere Intervention für die in Tabelle 2 und Tabelle 4 erwähnten Reaktionen ist anzuwenden.

**Tabelle 3: Einstufung gemäss CTCAE v4.0 einzelner Symptome einer neurologischen Toxizität zur Bestimmung des entsprechenden übergreifenden Schweregrads**

Unerwünschtes Ereignis/betroffener Bereich der Neurotoxizität (NCI-CTCAE v4.0)	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Zerebrales Ödem	n. z.	n. z.	n. z.	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert
Verwirrtheit	Leichte Desorientierung	Moderate Desorientierung; Einschränkung von instrumentellen Alltagsaktivitäten	Starke Desorientierung; Einschränkung von Alltagsaktivitäten und Selbstversorgung	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert
Getrübler Bewusstseinszustand	Verminderte Aufmerksamkeit	Sedierung, verlangsamte Reaktion auf Reize, Einschränkung von instrumentellen Alltagsaktivitäten	Schwer aufzuwecken	Lebensbedrohliche Folgen
Schwindelgefühl	Leichte Unsicherheit oder Empfindung von Bewegungen	Leichte Unsicherheit oder Empfindung von Bewegungen Moderate Unsicherheit oder Empfindung von Bewegungen, Einschränkung von instrumentellen Alltagsaktivitäten	Schwere Unsicherheit oder Bewegungsempfindung, Einschränkung von Alltagsaktivitäten	n. z.

Dysphasie	Gewahrsein von rezeptiven oder expressiven Merkmalen, keine Einschränkung der Fähigkeit zu kommunizieren	Moderate rezeptive oder expressive Merkmale, eingeschränkte Fähigkeit spontan zu kommunizieren	Schwere rezeptive oder expressive Merkmale, eingeschränkte Fähigkeit zu lesen, zu schreiben oder verständlich zu kommunizieren	n. z.
Enzephalopathie	Leichte Symptome	Mittelschwere Symptome; Einschränkung instrumenteller Alltagsaktivitäten	Schwere Symptome, Einschränkung von Alltagsaktivitäten und Selbstversorgung	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert
Kopfschmerzen	Leichte Schmerzen	Moderate Schmerzen, Einschränkung von instrumentellen Alltagsaktivitäten	Starke Schmerzen; Einschränkung von Alltagsaktivitäten und Selbstversorgung	n. z.
Krampfanfall	Kurzer partieller Krampfanfall und keine Bewusstlosigkeit	Kurzer generalisierter Krampfanfall	Multiple Krampfanfälle trotz medizinischer Intervention	Lebensbedrohliche anhaltende wiederkehrende Krampfanfälle
Tremor	Leichte Symptome	Mittelschwere Symptome; Einschränkung instrumenteller Alltagsaktivitäten	Schwere Symptome, Einschränkung von Alltagsaktivitäten und Selbstversorgung	n. z.

UE: unerwünschtes Ereignis, CTCAE v4.0: Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, n. z.: nicht zutreffend, NCI: National Cancer Institute.

**Tabelle 4: Einstufung von neurologischen Toxizitäten und Behandlungsleitfaden**

Neurologischer Toxizitäts-Grad*	Kortikosteroide und Antikonvulsiva
<b>Grad 1</b> Leicht oder asymptomatisch	Einleitung von nicht sedierenden Antikonvulsiva (Levetiracetam o. Ä.) als Vorbeugung von Krampfanfällen. Falls 72 Stunden oder mehr nach der Infusion, die Patientin/den Patienten beobachten. Falls weniger als 72 Stunden nach der Infusion, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden für 2 bis 3 Tage erwägen.
<b>Grad 2</b> Moderat	Einleitung von nicht sedierenden Antikonvulsiva (Levetiracetam o. Ä.) als Vorbeugung von Krampfanfällen. Einleitung von Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 Stunden über 2 bis 3 Tage, bei anhaltenden Symptomen auch länger. Bei einer Steroidexposition von gesamthaft über 3 Tagen ein Ausschleichen erwägen. Steroide werden bei isolierten Kopfschmerzen von Grad 2 nicht empfohlen. Wenn nach 24 Stunden keine Besserung oder eine Verschlechterung der neurologischen Toxizität eintritt, die Dosis bzw. Häufigkeit von Dexamethason bis zu einem Maximum von 20 mg i.v. alle 6 Stunden erhöhen.
<b>Grad 3</b> Schwer bzw. medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung bzw. Verlängerung indiziert; Behindernd	Einleitung von nicht sedierenden Antikonvulsiva (Levetiracetam o. Ä.) als Vorbeugung von Krampfanfällen. Einleitung von Dexamethason 10 bis 20 mg i.v. alle 8 bis 12 Stunden. Steroide werden bei isolierten Kopfschmerzen von Grad 3 nicht empfohlen. Wenn nach 24 Stunden keine Besserung oder eine Verschlechterung der neurologischen Toxizität eintritt, Eskalation auf Methylprednisolon (2 mg/kg Aufsättigungsdosis, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf viermal täglich; innerhalb von 7 Tagen ausschleichen). Bei Verdacht auf ein Hirnödem Hyperventilation und hyperosmolare Therapie erwägen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, bei Bedarf alle 24 Stunden wiederholen; je nach klinischer Indikation ausschleichen) und Cyclophosphamid 1,5 g/m <sup>2</sup> .
<b>Grad 4</b> Lebensbedrohlich	Einleitung von nicht sedierenden Antikonvulsiva (Levetiracetam o. Ä.) als Vorbeugung von Krampfanfällen. Einleitung von Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden. Wenn nach 24 Stunden keine Besserung oder eine Verschlechterung der neurologischen Toxizität eintritt, Eskalation auf hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, bei Bedarf alle 24 Stunden wiederholen; je nach klinischer Indikation ausschleichen). Cyclophosphamid 1,5 g/m <sup>2</sup> erwägen. Bei Verdacht auf ein Hirnödem Hyperventilation und hyperosmolare Therapie erwägen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, bei Bedarf alle 24 Stunden wiederholen; je nach klinischer Indikation ausschleichen) und Cyclophosphamid 1,5 g/m <sup>2</sup> .

CTCAE v4.0: Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, i.v.: intravenös, NCI: National Cancer Institute.

\* NCI CTCAE v4.0-Kriterien zur Einstufung neurologischer Toxizitäten.



## 9 Beratung von Patienten

- Den Patienten nahelegen, die Packungsbeilage zu lesen.
- Mit Patienten die Risiken eines CRS und neurologischer Nebenwirkungen besprechen und anweisen, sich bei den folgenden Anzeichen sofort in ärztliche Behandlung zu begeben:
  - Zytokinfreisetzungssyndrom: Fieber, Schüttelfrost, Atembeschwerden, Schwindelgefühl oder Benommenheit, Übelkeit, Kopfschmerzen, schneller Herzschlag, niedriger Blutdruck, Ermüdung.
  - Neurologische Nebenwirkungen: Verwirrheitszustand, Gedächtnisschwierigkeiten, Schwierigkeiten beim Sprechen oder verlangsamtes Sprechen, Schwierigkeiten beim Verstehen von Gesprochenem, Verlust des Gleichgewichts oder der Koordination, Desorientierung, verminderte Aufmerksamkeit (vermindertes Bewusstsein) oder übermäßige Schläfrigkeit, Verlust des Bewusstseins, Delirien, Anfälle (Krampfanfälle), Schütteln oder Schwäche mit Verlust der Bewegungsfähigkeit auf einer Körperseite. Symptome von Parkinsonismus, wie Tremor, langsame Bewegungen, Steifigkeit, wurden auch berichtet.
- Patienten vor der Infusion und spätestens bei der Entlassung die Patientenkarte aushändigen und folgende Punkte ansprechen:
  - Die Symptome, auf die zu achten ist, sind auch auf der Patientenkarte vermerkt.
  - Die Patienten müssen die Patientenkarte immer bei sich tragen.
  - Die Chargennummer und die Kontaktdaten werden von der Ärztin oder vom Arzt, die/der für die ABECMA®-Behandlung zuständig ist, auf der Patientenkarte eingetragen.
- Patienten auf folgende Pflichten hinweisen:
  - Patienten müssen für mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) des qualifizierten Behandlungszentrums bleiben.
  - Für mindestens 8 Wochen nach der Infusion von ABECMA® oder bis zum Abklingen von neurologischen Nebenwirkungen sind das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen zu unterlassen.

## 10 Transgen-Assay-Service bei Zweitmalignomen

Wenn ein Zweitmalignom auf T-Zellen zurückgeführt wird oder wenn eines mutmasslich in Kausalzusammenhang mit ABECMA<sup>®</sup> steht, wird Bristol-Myers Squibb Angehörige der Gesundheitsberufe auf Anfrage bei der Koordinierung der Weiterleitung von Tumorgewebeprobe von Patienten für eine Untersuchung auf das ABECMA<sup>®</sup>-Transgen unterstützen.

Für den Test auf das ABECMA<sup>®</sup>-Transgen wird eine Probe des Tumorgewebes angefordert. Wenn das ABECMA<sup>®</sup>-Transgen in der Tumorgewebeprobe durch In-Situ-Hybridisierung nachgewiesen wird und auf maligne Transformation durch Insertionsonkogenese hinweist, wird zudem eine Analyse des Insertionsorts erfolgen, um die Lokation des Transgens und die Klonalität der Insertion bestimmen zu können.

Falls nach der Behandlung mit ABECMA<sup>®</sup> ein Zweitmalignom auftritt, werden Angehörige der Gesundheitsberufe gebeten, sich direkt über einen der folgenden Wege mit dem Unternehmen in Verbindung zu setzen:

**E-Mail: [medinfo.switzerland@bms.com](mailto:medinfo.switzerland@bms.com)**

**Telefon: 041 767 72 55**

## 11 Meldung von unerwünschten Wirkungen

Die Meldung von mutmasslichen Nebenwirkungen nach einer Behandlung mit ABECMA<sup>®</sup> ist wichtig und ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Therapie.

Angehörige der Gesundheitsberufe werden gebeten, Nebenwirkungen, die während der Anwendung von ABECMA<sup>®</sup> auftreten, angemessen und in geeigneter Weise zu melden.

**Weitere Informationen siehe [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).**

## 12 Kontaktangaben des Unternehmens

Für Informationen zu Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe, [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) und Patienteninformationen oder bei Fragen wenden Sie sich bitte an: **medinfo.switzerland@bms.com** oder rufen Sie an unter **041 767 72 55**.

## 13 Quellenangaben

Schweizer Fachinformation zu ABECMA®: [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)

Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124(2):188-95. Errata in *Blood*: 2015;126(8):1048. and *Blood* 2016;128(11):1533.

Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2021;384:705-16

Raje N, Berdeja K, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2019;380:1726-37

National Cancer Institute, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0.

