



Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung erstellt und mit dem Paul Ehrlich-Institut (PEI) abgestimmt. Dieser Leitfaden wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Abecma verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Leitfaden

zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu Abecma®

▼ **Abecma**®
(Idecabtagen vicleucel)

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Seite 18.

INHALTSVERZEICHNIS

Liste der Abkürzungen	3
1. Anwendungsgebiet	4
2. Zweck des Schulungsmaterials für Abecma	5
3. Wichtige Punkte, die vor der Anwendung von Abecma zu beachten sind:	6
4. Vorbereitung für die Anwendung von Abecma.....	7
4.1. Anleitung zum Auftauen.....	7
5. Überwachung der Patienten nach der Anwendung von Abecma	8
6. Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)	9
6.1. Anzeichen und Symptome des CRS	9
6.2. Behandlung des CRS.....	10
7. Neurologische Toxizität	12
7.1. Klinische Präsentation neurologischer Toxizität	12
7.2. Behandlung von neurologischer Toxizität	13
8. Beratung der Patienten	16
9. Transgen-Assay-Test-Service bei Zweitmalignomen	17
10. Kontaktdaten des Zulassungsinhabers	17
11. Meldung von Nebenwirkungen	18
12. Quellenangaben	18

Liste der Tabellen

Tabelle 1:	Häufige Manifestationen eines CRS, die in den KarMMa- und CRB-401-Studien beobachtet wurden	9
Tabelle 2:	Einstufung und Behandlungsleitfaden bei CRS	11
Tabelle 3:	Häufigste neurologische Nebenwirkungen, die in den KarMMa- und CRB-401-Studien beobachtet wurden	12
Tabelle 4:	CTCAE 4.0 Einstufung einzelner neurologischer Symptome neurologischer Toxizität zur Bestimmung des übergreifenden Schweregrades neurologischer Toxizität.....	14
Tabelle 5:	Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Toxizitäten	15

Liste der Abkürzungen

BCMA	B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen)
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric antigen receptor)
CD	Differenzierungscluster (Cluster of differentiation)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine release syndrome)
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
GVHD	Graft-versus-Host-Krankheit (Graft-versus-host disease)
iiNT	durch Prüfarzte identifizierte Neurotoxizität (Investigator-identified neurotoxicity)

1. Anwendungsgebiet

Abecma® (Idecabtagen vicleucel) ist indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Abecma ist eine genetisch modifizierte, autologe Immuntherapie, bestehend aus humanen T-Zellen, die mit einem lentiviralen Vektor transduziert wurden, der für einen chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, welcher das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) erkennt.

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel von Abecma enthält die Idecabtagen vicleucel-Zelldispersion in einer chargenabhängigen Konzentration. 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 420×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 260 bis 500×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen.

Zur Reduzierung von Sicherheitsrisiken in Verbindung mit der Anwendung des Produkts müssen Behandlungszentren, die das Produkt anwenden, qualifiziert werden.

Weitere Informationen finden Sie in der aktuellen Fachinformation von Abecma, die ebenso wie dieser Leitfaden auf der Internetseite <https://www.bms.com/de/our-medicines.html#abecma> sowie über den hier abgebildeten QR Code verfügbar ist.



2. Zweck des Schulungsmaterials für Abecma

Dieser Leitfaden ist Teil der zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen für Abecma und hat zum Ziel, Sie als Angehörige der Heilberufe zu informieren:

- über die Erkennung, Behandlung und angemessene Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) und neurologischer Toxizitäten
- über die Notwendigkeit, mit den Patienten über diese Risiken zu sprechen und die Patientenkarte zu verwenden
- über die Notwendigkeit, diese Nebenwirkungen wie auch alle anderen Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Abecma aufgetreten sind, ordnungsgemäß zu melden.

CRS und neurologische Toxizitäten sind nicht alle mit Abecma assoziierten Nebenwirkungen. Bitte konsultieren Sie die Fachinformation von Abecma für eine ausführliche Beschreibung der Risiken und assoziierten Nebenwirkungen.

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 für Angehörige der Heilberufe dargestellten Risikominimierungsmaßnahmen einhalten, bevor sie Abecma bestellen.

Abecma wird ausschließlich an Kliniken und assoziierte Zentren geliefert, die über eine spezifische Qualifizierung demäß dem vereinbarten Programm für die kontrollierte Distribution verfügen.

Qualifizierte Kliniken und assoziierte Zentren müssen sicherstellen, dass:

- vor der Infusion 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.
- dieser Leitfaden allen relevanten Mitarbeitern zur Verfügung gestellt wird.

Angehörige der Heilberufe, die voraussichtlich Abecma verschreiben, abgeben und verabreichen, müssen das Schulungsprogramm abschließen, indem sie Informationen gemäß dem vereinbarten Schulungsprogramm für Angehörige der Heilberufe erhalten.

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 (graft-versus-host disease, GVHD).

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.

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 für die ersten 10 Tage nach der Infusion durch das qualifizierte Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome eines möglichen CRS, neurologische Ereignisse und andere Toxizitäten überwacht werden. Abschnitte 6 und 7 dieses Leitfadens beschreiben die Empfehlungen und Interventionen bei der Behandlung von CRS und neurologischer Toxizität. Der Einsatz unterstützender Maßnahmen für Monitoring und Diagnostik wird empfohlen. Die DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) hat in einer nationalen Leitlinie zum Management von Nebenwirkungen von CART Zellen aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie zusammengestellt.

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

Klären Sie die Patienten über die Anzeichen und Symptome eines möglichen CRS und neurologischer Toxizitäten auf und weisen Sie sie an, sich sofort in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn sie diese bemerken.

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 Heilberufe 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. Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

6.1. Anzeichen und Symptome des CRS

CRS ist eine nicht-antigenspezifische Nebenwirkung, die als Folge einer hochgradigen Immunaktivierung aufgrund des Wirkmechanismus von Abecma auftritt (Lee 2014).

Klinische Symptome und Schweregrad des CRS sind sehr variabel und reichen von leichten, grippeähnlichen Symptomen bis zum multiplen Organversagen. Fieber ist häufig ein Kennzeichen des CRS und kann neben anderen beobachteten Symptomen ein frühes Anzeichen für CRS sein. Alternative Gründe für das Auftreten solcher Symptome (z. B. Infektionen) sollten untersucht und behandelt werden.

Ein CRS, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Reaktionen, trat bei Patienten nach der Infusion von Abecma auf.

Die Informationen in diesem Abschnitt beruhen auf gepoolten Daten aus den KarMMa- und CRB-401-Studien (Datenschnitt 7. April 2020), in denen 184 Patienten mit rezidivierendem/refraktärem multiplen Myelom Abecma über den gesamten Zieldosisbereich erhielten. Bei nahezu allen Patienten ist zu einem gewissen Schweregrad ein CRS aufgetreten.

- CRS trat bei 81,0% der Patienten auf, die Abecma erhielten.
- Ein CRS mit Schweregrad 3 oder höher (Lee-Grading, Lee 2014) trat bei 5,4% der Patienten auf, wobei ein tödlicher Ausgang des CRS bei 0,5% der Patienten berichtet wurde.
- Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1 Tag (Bereich: 1 bis 17 Tage).
- Die mediane Dauer des CRS betrug 5 Tage (Bereich: 1 bis 63 Tage).
- 45,1% der Patienten erhielten Tocilizumab; 32,6% erhielten eine Einzeldosis, wobei 12,5% mehr als eine Dosis Tocilizumab erhielten.
- 15,8% der Patienten erhielten mindestens eine Dosis Kortikosteroide zur Behandlung des CRS.

Tabelle 1: Häufige Manifestationen eines CRS, die in den KarMMa- und CRB-401-Studien beobachtet wurden

Fieber	78,3%	Hypoxie	16,3%
Hypotonie	32,1%	C-reaktives Protein erhöht	16,3%
Tachykardie	25,5%	Kopfschmerzen	14,7%
Schüttelfrost	23,4%	Ermüdung (Fatigue)	10,9%

6.2. 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 eine Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen, Tocilizumab, oder Tocilizumab und Kortikosteroiden ein, entsprechend den Behandlungsempfehlungen in Tabelle 2. Abecma kann nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden weiter expandieren und persistieren. Der Einsatz unterstützender Maßnahmen für Monitoring und Diagnostik (z.B. kontinuierliche telemetrische Überwachung des Herzens oder Pulsoximetrie) gemäß den nationalen Leitlinien wird empfohlen.
- Überwachen Sie bei Patienten, bei denen CRS auftritt, die Herz- und Organfunktion engmaschig, bis die Symptome abgeklungen sind.
- Ziehen Sie bei einem schweren oder lebensbedrohlichen CRS eine intensivmedizinische Überwachung und supportive Therapie in Erwägung.
- Wird zusätzlich zu einem CRS eine neurologische Toxizität vermutet, behandeln Sie die neurologische Toxizität gemäß den Empfehlungen in Tabelle 5 und wählen Sie die aggressivere Intervention der beiden Reaktionen, entsprechend den Tabellen 2 und 5.

Eine frühzeitige Eskalation der Therapie (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 hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) gekennzeichnet ist und dessen Schweregrad sich innerhalb von 12 Stunden nach den Erstlinien-Interventionen nicht verbessert.

Die Behandlung des CRS kann durch Begleiterkrankungen/vorbestehende Organopathien erschwert werden, die eventuell eine Intervention entsprechend eines höheren Grades des CRS erfordern, um es ausreichend zu kontrollieren (Lee 2014).

Tabelle 2: Einstufung und Behandlungslleitfaden bei CRS

CRS-Schweregrad (Lee 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% FiO ₂ 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% FiO ₂ 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 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-Zelltherapien wie Cyclophosphamid 1,5 g/m ² oder andere in Betracht.		

CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; FiO₂: *fraction of inspired oxygen* / inspiratorische Sauerstofffraktion; i.v.: intravenös

7. Neurologische Toxizität

7.1. Klinische Präsentation neurologischer Toxizität

Neurologische Toxizitäten wie Aphasie und Enzephalopathie, die schwer oder lebensbedrohlich sein können, traten nach der Behandlung mit Abecma auf (s. Tabelle 3). Neurologische Toxizitäten können gleichzeitig mit CRS, nach dem Abklingen von CRS oder ohne CRS auftreten.

Tabelle 3: Häufigste neurologische Nebenwirkungen, die in den KarMMa- und CRB-401-Studien beobachtet wurden (gepoolte Analyse, 184 Patienten, unabhängig von der Neurotoxizitätszuordnung durch den Prüfarzt)

Kopfschmerzen	28,8%	Unruhe	8,2%	Enzephalopathie	4,3%
Schwindelgefühl	15,2%	Tremor	8,2%	Halluzination	2,7%
Verwirrung	13,0%	Schläfrigkeit	6,5%	Veränderter Gemütszustand	2,7%
Schlaflosigkeit	9,8%	Aphasie	4,3%		

Neurotoxizität, die durch Prüfarzte identifiziert wurde, was nur in der KarMMa-Studie die primäre Methode zur Bewertung von CART-Zell-assoziiierter Neurotoxizität war, trat bei 18,0% der 128 Patienten, die Abecma erhielten, auf. Dies beinhaltet Grad 3 bei 3,1% der Patienten (ohne Ereignisse von Grad 4 oder 5).

- Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses einer durch Prüfarzte identifizierten Neurotoxizität (iiNT) betrug 2 Tage (Bereich: 1 bis 10 Tage).
- Die mediane Dauer betrug 3 Tage (Bereich: 1 bis 26 Tage).
- Insgesamt erhielten 7,8% der Patienten mindestens 1 Dosis Kortikosteroide für die Behandlung von CART-Zell-assoziiierter Neurotoxizität, während bei der Zieldosis von 450×10^6 CAR-positiven T-Zellen 14,8% der Patienten mindestens 1 Dosis Kortikosteroide erhielten.

7.2. Behandlung von neurologischer Toxizität

Im Zusammenhang mit der CART-Zelltherapie wird die Neurotoxizität als Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) bezeichnet. Zum Zeitpunkt der Generierung der hier gezeigten Daten wurde CTCAE V4.0 zur Einstufung verwendet (Lee 2014). Es gibt weiterhin überarbeitete Gradierungssysteme, wie das ASTSCT Consensus Grading für CRS und ICANS, einschließlich der Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE)-Score (Lee 2019).

- 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.
- Wenn ein Verdacht auf neurologische Toxizitäten besteht (s. Tabelle 4), gehen Sie entsprechend den Behandlungsempfehlungen in Tabelle 5 vor. Der Einsatz unterstützender Maßnahmen für Monitoring und Diagnostik (z.B. kontinuierliche telemetrische Überwachung des Herzens, Pulsoximetrie, neurologische Untersuchungen einschließlich Augenhintergrundspiegelung und Glasgow Coma Score, Konsultation eines Neurologen, Bildgebung des Gehirns, EEG, Lumbalpunktion) gemäß den nationalen Leitlinien wird empfohlen.
- Setzen Sie bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten eine intensivmedizinische supportive Therapie ein.
- Wird bei einer neurologischen Toxizität zusätzlich ein CRS vermutet, behandeln Sie dieses gemäß den Empfehlungen in Tabelle 2 und wählen Sie die aggressivere Intervention der beiden Reaktionen, entsprechend den Tabellen 2 und 5.

Tabelle 4: CTCAE 4.0 Einstufung einzelner neurologischer Symptome neurologischer Toxizität zur Bestimmung des übergreifenden Schweregrades neurologischer Toxizität

Unerwünschtes Ereignis / betroffener Bereich der Neurotoxizität (NCI-CTCAE V4.0)	Schweregrad 1	Schweregrad 2	Schweregrad 3	Schweregrad 4
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	Nicht zutreffend
Enzephalopathie	Leichte Symptome	Moderate Symptome; Einschränkung von instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Schwere Symptome; Einschränkung von Aktivitäten des täglichen Lebens zur Selbstversorgung	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert
Getrübter Bewusstseinszustand	Verminderte Aufmerksamkeit	Sedierung; langsame Reaktion auf Reize; Einschränkung von instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Schwer aufzuwecken	Lebensbedrohliche Folgen; Koma; dringende Intervention indiziert
Kopfschmerzen	Leichte Schmerzen	Moderate Schmerzen; Einschränkung von instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Starke Schmerzen; Einschränkung von Aktivitäten des täglichen Lebens zur Selbstversorgung	Nicht zutreffend
Krampfanfall	Kurzer partieller Krampfanfall und keine Bewusstlosigkeit	Kurzer generalisierter Krampfanfall	Neues Auftreten von Krampfanfällen (partiell oder generalisiert); multiple Krampfanfälle trotz medizinischer Intervention	Lebensbedrohliche Folgen
Schwindelgefühl	Leichte Unsicherheit oder Bewegungsempfindung	Moderate Unsicherheit oder Bewegungsempfindung; Einschränkung von instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Schwere Unsicherheit oder Bewegungsempfindung; Einschränkung von Aktivitäten des täglichen Lebens zur Selbstversorgung	Nicht zutreffend
Tremor	Leichte Symptome	Moderate Symptome; Einschränkung von instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Schwere Symptome; Einschränkung von Aktivitäten des täglichen Lebens zur Selbstversorgung	Nicht zutreffend
Verwirrtheit	Leichte Desorientierung	Moderate Desorientierung; Einschränkung von instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Schwere Desorientierung; Einschränkung von Aktivitäten des täglichen Lebens zur Selbstversorgung	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert
Zerebrales Ödem	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Neues Auftreten, Verschlechterung im Vergleich zum Grundzustand	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

Tabelle 5: Einstufung und Behandlungslleitfaden für neurologische Toxizitäten

Schweregrad der neurologischen Toxizitäten*	Kortikosteroide und Antikonvulsiva
Schweregrad 1 (leicht oder asymptomatisch)	<p>Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren.</p> <p>Wenn diese mindestens 72 Stunden nach der Infusion auftreten, den Patienten beobachten.</p> <p>Wenn diese in 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.</p>
Schweregrad 2 (moderat)	<p>Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren.</p> <p>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.</p> <p>Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlechtert, die Dosis und/oder Häufigkeit von Dexamethason auf bis zu maximal 20 mg i.v. alle 6 Stunden erhöhen.</p>
Schweregrad 3 (schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhauseinweisung oder Verlängerung des Aufenthalts; invalidisierend)	<p>Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren.</p> <p>Behandlung mit Dexamethason 10 bis 20 mg i.v. alle 8 bis 12 Stunden initiieren. Steroide werden bei isolierten Kopfschmerzen Grad 3 nicht empfohlen.</p> <p>Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlechtert, auf Methylprednisolon eskalieren (2 mg/kg Initialaufsättigungsdosis, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf 4 Mal täglich; Ausschleichen innerhalb von 7 Tagen).</p> <p>Wenn ein zerebrales Ödem vermutet wird, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation) und Cyclophosphamid 1,5 g/m² verabreichen.</p>
Schweregrad 4 (lebensbedrohlich)	<p>Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren.</p> <p>Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden initiieren.</p> <p>Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlechtert, auf hochdosiertes Methylprednisolon eskalieren (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation). Cyclophosphamid 1,5 g/m² in Betracht ziehen.</p> <p>Wenn ein zerebrales Ödem vermutet wird, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation) und Cyclophosphamid 1,5 g/m² verabreichen.</p>

* 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*

8. Beratung der Patienten

- Weisen Sie die Patienten an, die Gebrauchsinformation (Packungsbeilage) zu lesen.
- Sprechen Sie mit den Patienten über die Risiken eines CRS und neurologischer Toxizität 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, Erbrechen, ausgeprägte 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.
- Übergeben Sie den Patienten vor der Infusion die Patientenkarte und informieren Sie sie:
 - dass die Symptome, auf die sie achten sollen, auch auf der Patientenkarte sind
 - dass sie die Patientenkarte immer bei sich tragen müssen
 - 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.
- Weisen Sie die Patienten an, für mindestens 8 Wochen nach der Abecma-Infusion oder bis zum Abklingen neurologischer Nebenwirkungen kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen.

9. Transgen-Assay-Test-Service bei Zweitmalignomen

Wenn ein Zweitmalignom 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 der Transgens und die Klonalität der Insertion zu identifizieren.

Wenn nach der Behandlung mit Abecma ein Zweitmalignom auftritt, sollten Angehörige der Heilberufe dies an folgende Adresse melden:

E-Mail: medwiss.info@bms.com
Telefon: 0800 0752002

10. Kontaktdaten des Zulassungsinhabers

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

E-Mail: medwiss.info@bms.com
Telefon: 0800 0752002

11. Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51 – 59, 63225 Langen, www.pei.de, E-Mail: pharmakovigilanz2@pei.de, anzuzeigen.

Für Nebenwirkungswirkungsmeldungen an den Zulassungsinhaber:

E-Mail: medwiss.info@bms.com

Telefon: 0800 0752002

12. Quellenangaben

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.

Lee DW, Santomasso BD, Locke FL et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:625-638.

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

