



ABECMA®

IDEKABTAGEN WIKLEUCEL

PRZEWODNIK DLA FACHOWYCH PRACOWNIKÓW OCHRONY ZDROWIA

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Więcej informacji o zgłaszaniu działań niepożądanych znajduje się w charakterystyce produktu leczniczego dostępnej na stronie <https://ec.europa.eu>.

SPIS TREŚCI

PRZEWODNIK DLA FACHOWYCH PRACOWNIKÓW OCHRONY ZDROWIA	1
ABECMA® IDEKABTAGEN WIKLEUCEL	1
1. WPROWADZENIE	4
2. DODATKOWE ŚRODKI MINIMALIZACJI RYZYKA	5
3. WAŻNE INFORMACJE, KTÓRE NALEŻY WZIĄĆ POD UWAGĘ PRZED PODANIEM LEKU ABECMA®	6
4. PRZYGOTOWANIE DO PODANIA LEKU ABECMA®	7
4.1 Instrukcje rozmrażania	7
5. MONITOROWANIE PACJENTA PO PODANIU LEKU ABECMA®	9
6. ZAGROŻENIA DLA BEZPIECZEŃSTWA ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM LEKU ABECMA.....	10
7. ZESPÓŁ UWALNIANIA CYTOKIN	11
7.1 Obraz kliniczny zespołu uwalniania cytokin	11
7.2 Objawy przedmiotowe i podmiotowe zespołu uwalniania cytokin	12
7.3 Postępowanie w zespole uwalniania cytokin	12
8. TOKSYCZNOŚĆ NEUROLOGICZNA, W TYM ICANS	16
8.1 Kliniczny obraz toksyczności neurologicznej	16
8.2 Postępowanie w przypadku toksyczności neurologicznej, w tym ICANS	17
9. BADANIE TRANSGENÓW W OCENIE WTÓRNYCH NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH	21
10. KONSULTACJE PACJENTÓW	22
11. ZGŁASZANIE DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH	23
12. DANE KONTAKTOWE FIRMY	23
13. PIŚMIENNICTWO	24

SPIS TABEL

Tabela 1:	Bardzo częste objawy zespołu uwalniania cytokin (≥10%) obserwowane w badaniach KarMMa-3, KarMMa i CRB-401	12
Tabela 2:	Wytyczne dotyczące oceny stopnia nasilenia i leczenia CRS	14
Tabela 3:	CTCAE v4.0 Skala oceny poszczególnych objawów neurologicznych toksyczności neurologicznej, stosowana do określenia ogólnego stopnia toksyczności neurologicznej	18
Tabela 4:	Wytyczne dotyczące oceny stopnia nasilenia i leczenia działania neurotoksycznego	19

WYKAZ SKRÓTÓW

Termin	Definicja
AE	zdarzenie niepożądane
ASTCT	Aмерыkańskie Towarzystwo ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych
BCMA	antygen dojrzewania limfocytów B
CAR	chimeryczny receptor antygenowy
CD	klaster zróżnicowania
CRS	zespół uwalniania cytokin
CTCAE	wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych
CVVHD	ciągła hemodializa żylna-żylna
EBMT	Europejskie Towarzystwo Transplantacji Krwi i Szpiku
EEG	elektroencefalogram
EMA	Europejska Agencja Leków
FiO ₂	frakcja wdychanego tlenu
HCP	fachowy pracownik ochrony zdrowia
ICEANS	zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego
ICE	encefalopatia związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego
ICP	ciśnienie śródczaszkowe
iiNT	neurotoksyczność zidentyfikowana przez badacza
IV	dożylny
NCI	Narodowy Instytut Raka
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. WPROWADZENIE

Abecma (idekabtagen wikleucel) to zmodyfikowany genetycznie autologiczny produkt na bazie komórek zawierający limfocyty T transdukowane ex vivo przy użyciu niekompetentnego pod względem replikacji wektora lentiwirusowego (ang. lentiviral vector, LVV), kodującego chimeryczny receptor antygeny (ang. chimeric antigen receptor, CAR), który rozpoznaje antygen dojrzewania komórek B (ang. B cell maturation antigen, BCMA).

Każdy, przeznaczony dla konkretnego pacjenta, worek infuzyjny leku Abecma zawiera idekabtagen wikleucel o zależnym od serii stężeniu autologicznych limfocytów T zmodyfikowanych genetycznie w taki sposób, aby wykazywały ekspresję chimerycznego receptora antygenowego (żywe limfocyty T z ekspresją CAR) skierowanego przeciwko antygenowi dojrzewania limfocytów B (ang. B cell maturation antigen, BCMA). Lek jest pakowany w jeden albo większą liczbę worków infuzyjnych łącznie zawierających dyspersję 260 do 500×10^6 żywych limfocytów T z ekspresją CAR, zawieszonych w roztworze kriokonserwującym.

Leczenie obejmuje infuzję jednej dawki dyspersji żywych limfocytów T z ekspresją CAR zawartej w jednym albo większej liczbie worków infuzyjnych. Worek infuzyjny jest owinięty przezroczystym plastikowym rękawem, który jest złożony z tyłu worka infuzyjnego. Dawka docelowa wynosi 420×10^6 żywych limfocytów T z ekspresją CAR, przy czym zakres wynosi 260 do 500×10^6 żywych limfocytów T z ekspresją CAR.

Lek Abecma jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z pełną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

2. DODATKOWE ŚRODKI MINIMALIZACJI RYZYKA

Niniejszy przewodnik edukacyjny jest częścią dodatkowych środków minimalizacji ryzyka dla leku i zawiera informacje dotyczące niektórych działań niepożądanych związanych z zespołem uwalniania cytokin (CRS) związanych z lekiem Abecma, toksyczności neurologicznej, w tym zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) oraz wtórnych nowotworów złośliwych z limfocytów T. Nie są to wszystkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Abecma. Aby uzyskać więcej informacji, należy dokładnie przeczytać Charakterystykę Produktu Leczniczego Abecma.

Lek jest dostępny wyłącznie w szpitalach i certyfikowanych ośrodkach leczenia, które zostały zakwalifikowane zgodnie z uzgodnionym programem kontrolowanej dystrybucji, jako że:

- zapewniają na terenie ośrodka niezwłoczny dostęp do jednej dawki tocilizumabu na każdego pacjenta przed rozpoczęciem infuzji leku Abecma. Ośrodek leczenia musi być w stanie uzyskać dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym wypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków, należy zadbać o to, aby w ośrodku dostępne były odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu;
- zapewniają, że pracownicy ochrony zdrowia zaangażowani w leczenie pacjenta ukończyli program edukacyjny.

Wszyscy pracownicy ochrony zdrowia, którzy planują przepisywać, wydawać i podawać lek Abecma muszą ukończyć program edukacyjny, otrzymując informacje zgodne z uzgodnionym Programem Edukacyjnym.

3. WAŻNE INFORMACJE, KTÓRE NALEŻY WZIĄĆ POD UWAGĘ PRZED PODANIEM LEKU ABECMA

Przed zamówieniem leku Abecma, w celu ograniczenia ryzyka związanego ze stosowaniem leku Abecma, szpitale i ośrodki leczenia muszą przestrzegać środków minimalizacji ryzyka, opisanych w niniejszym przewodniku.

Lek Abecma musi być podawany w certyfikowanym ośrodku leczenia.

Szpitale i ośrodki leczenia muszą zapewnić, że przed infuzją leku Abecma jest dostępna do natychmiastowego użycia jedna dawka tocilizumabu na każdego pacjenta (do stosowania w przypadku CRS). Ośrodek leczenia musi mieć dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym wypadku, gdy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków EMA, przed infuzją muszą być dostępne odpowiednie alternatywne środki leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

Ośrodek leczenia jest odpowiedzialny za zapewnienie, że niniejszy przewodnik zostanie udostępniony całemu stosownemu personelowi.

4. PRZYGOTOWANIE DO PODANIA LEKU ABECMA

Lek Abecma musi być transportowany w obrębie ośrodka leczenia w zamkniętych, odpornych na przebicie i szczelnych opakowaniach.

Ten lek zawiera ludzkie komórki krwi. Pracownicy ochrony zdrowia mający kontakt z lekiem Abecma muszą stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice i okulary ochronne) w celu uniknięcia potencjalnego zakażenia chorobami zakaźnymi.

Przed infuzją leku Abecma należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta jest zgodna z danymi identyfikacyjnymi pacjenta zamieszczonymi na kasecie/kasetach, worku infuzyjnym/workach infuzyjnych z lekiem Abecma i certyfikacie dopuszczenia do infuzji (ang. release for infusion certificate, RfIC).

Nie wolno wyjmować worka infuzyjnego leku Abecma z kasety, jeżeli informacje na etykiecie pacjenta nie są zgodne z danymi pacjenta, który ma otrzymać infuzję. W razie jakichkolwiek rozbieżności pomiędzy etykietami i danymi identyfikacyjnymi pacjenta należy niezwłocznie skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym pod numerem: +48 22 260 6404.

W przypadku otrzymania do celów leczenia więcej niż jednego worka infuzyjnego należy rozmrażać każdy worek infuzyjny pojedynczo. Należy skoordynować czas rozmrażania leku Abecma i podania infuzji. Godzinę rozpoczęcia infuzji należy potwierdzić wcześniej i dostosować do procesu rozmrażania, tak aby możliwe było podanie infuzji leku Abecma, gdy pacjent będzie gotowy.

4.1 Instrukcje rozmrażania

- Przed rozmrożeniem wyjąć worek infuzyjny zawierający lek Abecma wraz z przezroczystym plastikowym rękawem z kasety i przed rozmrożeniem sprawdzić worek infuzyjny pod kątem ewentualnych naruszeń pojemnika, takich jak ułamania lub pęknięcia. Jeśli worek infuzyjny wygląda na uszkodzony albo nieszczelny, nie należy używać go do podania infuzji i należy go zutylizować zgodnie z miejscowymi wymogami dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.
- Umieścić worek infuzyjny wewnątrz drugiego jałowego worka bez usuwania plastikowego rękawa.

- Lek Abecma rozmrażać w plastikowym rękawie w temperaturze około 37°C przy użyciu dopuszczonego do stosowania urządzenia do rozmrażania albo kąpieli wodnej do momentu, w którym w worku infuzyjnym nie będą widoczne żadne kryształki lodu. Delikatnie wymieszać zawartość worka, aby rozdzielić grudki materiału komórkowego. Jeśli widoczne będą grudki, należy kontynuować delikatne mieszanie zawartości worka. Delikatne ręczne mieszanie powinno doprowadzić do rozdzielenia niewielkich grudek materiału komórkowego.
- Delikatnie wyjąć worek infuzyjny z owinięcia, rozwijając plastikowy rękaw z tyłu, aby odstąpić worek infuzyjny. Wyciągnąć worek infuzyjny z owinięcia.
- Nie należy przemywać, odwirowywać ani ponownie tworzyć zawiesiny leku Abecma w nowym nośniku przed podaniem infuzji.
- Każdy worek należy podać w infuzji w ciągu 1 godziny od rozpoczęcia rozmrażania. Po rozmrożeniu objętość leku przeznaczonego do infuzji powinna być przechowywana w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C).
- Leku NIE wolno ponownie zamrażać po rozmrożeniu.

Pełna instrukcja dotyczące sposobu podawania leku Abecma po rozmrożeniu znajduje się w Charakterystyce produktu leczniczego.

5. MONITOROWANIE PACJENTA PO PODANIU LEKU ABECMA

Przez pierwszy tydzień po podaniu infuzji, pacjentów należy monitorować w wykwalifikowanym ośrodku leczenia pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych objawów toksyczności.

Po upływie pierwszego tygodnia od podania infuzji, pacjenta należy monitorować zgodnie z zaleceniami lekarza.

Pacjentów należy poinformować, aby przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu infuzji przebywali w pobliżu (w odległości maksymalnie 2 godzin podróży) wykwalifikowanego ośrodka leczniczego. Pacjentów i opiekunów należy poinformować o potencjalnym ryzyku późnego wystąpienia CRS i poinstruować, aby w razie wystąpienia u pacjenta w dowolnym momencie jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS natychmiast wezwali pomoc medyczną.

6. ZAGROŻENIA DLA BEZPIECZEŃSTWA ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM LEKU ABECMA®

Po podaniu infuzji leku Abecma występowały przypadki zespołu uwalniania cytokin (CRS), w tym reakcje prowadzące do zgonu albo zagrażające życiu. U niemal wszystkich pacjentów wystąpił CRS o pewnym stopniu nasilenia. W momencie wystąpienia pierwszego objawu przedmiotowego CRS należy włączyć leczenie wspomagające, tocilizumab albo tocilizumab i kortykosteroidy. Pacjentów, u których występuje CRS, należy ściśle monitorować pod kątem czynności serca i narządowej do czasu ustąpienia objawów. W przypadku ciężkiego lub zagrażającego życiu CRS należy rozważyć monitorowanie i leczenie wspomagające na poziomie odpowiadającym oddziałowi intensywnej terapii.

Działania neurotoksyczne, takie jak afazja, encefalopatia i zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), które mogą być ciężkie lub zagrażać życiu wystąpiły po podaniu leku Abecma. Działania neurotoksyczne mogą występować jednocześnie z CRS, po ustąpieniu CRS albo w przypadku braku CRS. Należy monitorować zdarzenia neurologiczne po podaniu leku Abecma. W razie potrzeby należy zapewnić leczenie wspomagające i (lub) kortykosteroidy. W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności neurologicznej należy zapewnić intensywną terapię wspomagającą.

Wtórne nowotwory złośliwe pochodzące z limfocytów T, w tym nowotwory z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (CAR-dodatnie), notowano w ciągu kilku tygodni do kilku lat po leczeniu nowotworów hematologicznych terapią CAR T ukierunkowaną na BCMA. Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia nowotworów wtórnych przez całe życie.

Ze względu na ryzyko związane ze stosowaniem leku Abecma należy opóźnić podanie infuzji o maksymalnie 7 dni w przypadku występowania u pacjenta któregokolwiek z poniższych stanów:

- nieustępujące poważne zdarzenia niepożądane (w szczególności zdarzenia dotyczące płuc, zdarzenia dotyczące serca albo niedociśnienie tętnicze), w tym poważne działania niepożądane występujące po uprzednim zastosowaniu chemioterapii;
- czynne zakażenia albo choroby zapalne (w tym zapalenie płuc, zapalenie mięśnia sercowego albo zapalenie wątroby);
- czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft versus host disease, GVHD).

7. ZESPÓŁ UWALNIANIA CYTOKIN

7.1 Obraz kliniczny zespołu uwalniania cytokin

Po podaniu infuzji leku Abecma występowały przypadki zespołu uwalniania cytokin (CRS), w tym reakcje prowadzące do zgonu albo zagrażające życiu.

Dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w tym punkcie uwzględniają narażenie na działanie leku Abecma w ramach badań KarMMa, CRB-401 i KarMMa-3, w których lek Abecma został podany 409 pacjentom z nawrotową i oporną na leczenie postacią szpiczaka plazmocytozy w dopuszczalnym zakresie dawek od 150 do 540×10^6 limfocytów T z ekspresją CAR:

- Według zbiorczych danych z badań (KarMMa, CRB-401 i KarMMa-3) zespół uwalniania cytokin wystąpił u 84,6% pacjentów, którym podano lek Abecma.
- Zespół uwalniania cytokin stopnia 3. albo wyższego (system oceny wg. Lee¹) wystąpił u 5,1% pacjentów, a zespół uwalniania cytokin prowadzący do zgonu zgłoszono w przypadku 0,7% pacjentów.
- Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wynosiła 1 dzień.
- Mediana czasu trwania CRS wynosiła 4 dni.
- 59,7% pacjentów otrzymywało tocilizumab w tym 37,2% otrzymywało jedną dawkę, a 22,5% otrzymywało więcej niż 1 dawkę tocilizumabu.
- Łącznie 22,7% pacjentów przyjęło co najmniej 1 dawkę kortykosteroidów w ramach leczenia zespołu uwalniania cytokin. Spośród 92 pacjentów w badaniach KarMMa i CRB-401, którzy otrzymali dawkę docelową 450×10^6 limfocytów T z ekspresją CAR, 54,3% podano tocilizumab, a 22,8% podano co najmniej 1 dawkę kortykosteroidów w celu leczenia zespołu uwalniania cytokin. (CRS). Spośród 225 pacjentów w badaniu KarMMa-3, którzy otrzymali infuzję leku Abecma, 71,6% pacjentów otrzymało tocilizumab, a 28,4% otrzymało co najmniej 1 dawkę kortykosteroidów w ramach leczenia zespołu uwalniania cytokin.

7.2 Objawy przedmiotowe i podmiotowe zespołu uwalniania cytokin

CRS jest toksycznością niespecyficzną antygenowo, która występuje w wyniku aktywacji immunologicznej z uwagi na mechanizm działania leku Abecma.¹

Objawy kliniczne i nasilenie CRS są bardzo zróżnicowane, od łagodnych objawów grypopodobnych do niewydolności wielonarządowej. Gorączka jest cechą charakterystyczną CRS.

Leczenie może być skomplikowane ze względu na współistniejące dolegliwości.

W przypadku ciężkiego albo zagrażającego życiu CRS należy rozważyć monitorowanie na oddziale intensywnej terapii i leczenie wspomagające.

Najczęstsze objawy CRS opisane są na podstawie danych od 409 pacjentów, którzy otrzymali lek Abecma w badaniach KarMMA, CRB-401 i KarMMA-3 w leczeniu nawrotowej i opornej na leczenie postaci szpiczaka plazmocytozy u których stosowano wcześniej co najmniej 2 metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomów i przeciwciało anty CD38 (Tabela 1).

Tabela 1: Bardzo częste objawy zespołu uwalniania cytokin ($\geq 10\%$) obserwowane w badaniach KarMMA-3, KarMMA i CRB-401

Gorączka	82.6%	Niedotlenienie	15.9%
Hipotensja	29.1%	Ból głowy	11.2%
Tachykardia	24.7%	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego	10.5%
Dreszcze	18.8%		

7.3 Postępowanie w zespole uwalniania cytokin

- Przez pierwszy tydzień po podaniu infuzji leku Abecma pacjentów należy monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS. Po upływie pierwszego tygodnia od podania infuzji pacjenta należy monitorować zgodnie z zaleceniami lekarza.

- Pacjentów i opiekunów należy poinformować o potencjalnym ryzyku późnego wystąpienia CRS i poinstruować, aby w razie wystąpienia u pacjenta w dowolnym momencie jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS natychmiast skontaktowali się z lekarzem.
- Rozpoznaj CRS na podstawie obrazu klinicznego. Oceń i lecz inne przyczyny gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia.
- Przy pierwszych objawach CRS należy rozpocząć leczenie podtrzymujące tocilizumabem lub tocilizumabem i kortykosteroidami, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Tabeli 2. W wyjątkowym przypadku, gdy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru, który jest wymieniony w katalogu niedoborów EMA, w leczeniu CRS można zastosować odpowiednie alternatywne środki zamiast tocilizumabu.
- Lek Abecma może w dalszym ciągu ulegać zwiększeniu i utrzymywać się po podaniu tocilizumabu i kortykosteroidów.
- U pacjentów, u których wystąpił CRS, należy uważnie monitorować czynność serca i narządów do momentu ustąpienia objawów.
- W przypadku ciężkiego lub zagrażającego życiu CRS należy rozważyć monitorowanie i leczenie wspomagające na poziomie odpowiadającym oddziałowi intensywnej terapii.
- W razie podejrzenia wystąpienia równocześnie z CRS toksyczności neurologicznej należy leczyć toksyczność neurologiczną zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 4. i zastosować bardziej agresywną spośród interwencji określonych w Tabelach 2. i 4. w odniesieniu do tych dwóch reakcji.
- U pacjentów z opornym na leczenie CRS, który wystąpił w ciągu 72 godzin po podaniu infuzji leku Abecma, charakteryzującym się utrzymującą się gorączką, toksycznością narządową (np. niedotlenienie, niedociśnienie tętnicze) i (lub) HLH/MAS, którego stopień nasilenia nie zmniejsza się w ciągu 12 godzin po zastosowaniu interwencji pierwszego rzutu, zaleca się wcześniejsze zwiększenie dawki (tj. podanie większej dawki kortykosteroidów, alternatywnych leków przeciwcytokinowych, leczenia skierowanego przeciwko limfocytom T).

Tabela 2: Wytyczne dotyczące oceny stopnia nasilenia i leczenia CRS

Stopień nasilenia CRS ¹	Tocilizumab	Kortykosteroidy
Stopień 1 Objawy podmiotowe wymagają wyłącznie leczenia objawowego (np. gorączka, nudności, zmęczenie, ból głowy, ból mięśni, złe samopoczucie)	W przypadku wystąpienia po upływie 72 godzin lub więcej od podania infuzji leczyć objawowo. W przypadku wystąpienia przed upływem 72 godzin od podania infuzji i niedostatecznej kontroli objawów przy zastosowaniu jedynie leczenia wspomagającego, rozważyć podanie tocilizumabu w dawce 8 mg/kg m.c. dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczać 800 mg).	
Stopień 2 Objawy podmiotowe wymagają umiarkowanej interwencji i wykazują odpowiedź na nią. Zapotrzebowanie na tlen mniejsze niż 40% FiO ₂ , niedociśnienie tętnicze wykazujące odpowiedź na podaż płynów albo małą dawkę jednego leku wazopresyjnego, albo toksyczność narządowa stopnia 2.	Podać tocilizumab w dawce 8 mg/kg m.c. dożylnie przez godzinę (nie przekraczać 800 mg).	Rozważyć podawanie deksametazonu w dawce 10 mg dożylnie co 12 do 24 godzin.
Stopień 3 Objawy podmiotowe wymagają agresywnej interwencji i wykazują odpowiedź na nią. Gorączka, zapotrzebowanie na tlen większe lub równe 40% FiO ₂ , niedociśnienie tętnicze wymagające zastosowania dużych dawek albo wielu leków wazopresyjnych, toksyczność narządowa stopnia 3 albo zwiększona aktywność aminotransferaz stopnia 4.	Podać tocilizumab w dawce 8 mg/kg m.c. dożylnie przez godzinę (nie przekraczać 800 mg).	Podawać deksametazon (np. 10 mg dożylnie co 12 godzin).
Dla stopnia 2 i 3: W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin albo gwałtownej progresji podać ponownie tocilizumab oraz zwiększyć dawkę i częstość podawania deksametazonu (20 mg dożylnie co 6 do 12 godzin). W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin albo dalszej gwałtownej progresji zmienić lek na metyloprednizolon w dawce 2 mg/kg m.c., a następnie podawać dawkę 2 mg/kg m.c. podzieloną na 4 dawki na dobę. W przypadku włączenia steroidów kontynuować podawanie steroidów przez co najmniej 3 dawki i zmniejszać dawkę stopniowo przez maksymalnie 7 dni. Po podaniu 2 dawek tocilizumabu rozważyć podanie alternatywnych leków przeciwcytokinowych. Nie podawać więcej niż 3 dawek tocilizumabu w ciągu 24 godzin albo 4 dawek łącznie.		

Tabela 2: Wytyczne dotyczące oceny stopnia nasilenia i leczenia CRS

Stopień nasilenia CRS ¹	Tocilizumab	Kortykosteroidy
Stopień 4 Objawy podmiotowe zagrażające życiu. Konieczność wspomagania oddychania, zastosowania ciągłej żyłno-żyłnej hemodializy (ang. continuous veno venous hemodialysis, CVVHD) albo toksyczności narządowe stopnia 4 (z wyjątkiem zwiększonej aktywności aminotransferaz).	Podać tocilizumab w dawce 8 mg/kg m.c. dożylnie przez godzinę (nie przekraczać 800 mg).	Podawać deksametazon w dawce 20 mg dożylnie co 6 godzin.
Dla stopnia 4: Po podaniu 2 dawek tocilizumabu rozważyć podanie alternatywnych leków przeciwcytokinowych. Nie podawać więcej niż 3 dawek tocilizumabu w ciągu 24 godzin albo 4 dawek łącznie. W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin rozważyć stosowanie metyloprednizolonu (w razie potrzeby podać 1 do 2 g, powtarzając co 24 godziny; zmniejszać dawkę stopniowo według wskazań klinicznych) albo leczenie skierowane przeciwko limfocytom T, na przykład cyklofosfamid w dawce 1,5 g/m ² albo inne leki.		

Skróty: CRS, zespół uwalniania cytokin; CVVHD, ciągła hemodializa żyłno-żylna; FiO₂, frakcja wdychanego tlenu; IV dożylnie.

8. TOKSYCZNOŚĆ NEUROLOGICZNA, W TYM ICANS

8.1 Kliniczny obraz toksyczności neurologicznej

Toksyczność neurologiczna, taka jak afazja, encefalopatia i ICANS, o nasileniu poważnym lub zagrażającym życiu, występowała po podaniu leku Abecma. Zgłaszano również parkinsonizm stopnia 3. z opóźnionym początkiem. Toksyczność neurologiczna może wystąpić jednocześnie z CRS, po ustąpieniu CRS lub przy braku CRS.

W analizie zbiorczej badań (KarMMA, CRB-401 i KarMMA-3) z udziałem 409 pacjentów:

- Najczęstszymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi o charakterze neurologicznym albo psychicznym (niezależnie od przypisanej przez badaczy neurotoksyczności) były: ból głowy (22,5%), zawroty głowy (12,5%), splątanie (11,0%), bezsenność (10,3%), niepokój (5,9%), drżenie (5,6%) i senność (5,6%).
- Innymi neurologicznymi działaniami niepożądanymi, które występowały rzadziej i zostały uznane za klinicznie istotne, były encefalopatia (3,4%) i afazja (2,9%).

Neurotoksyczność stwierdzona przez badaczy, która była główną metodą oceny neurotoksyczności związanej z limfocytami T z ekspresją CAR w badaniach KarMMA i KarMMA-3, wystąpiła u 16,1% z 353 pacjentów, którym podano lek Abecma, w tym u 3,1% pacjentów miała stopień 3. lub 4. (bez zdarzeń stopnia 5.);

- Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia neurotoksyczności zidentyfikowanej przez badaczy (iiNT) wynosiła 3 dni.
- Mediana czasu trwania wynosiła 3 dni.
- Łącznie 7,1% pacjentów podano co najmniej 1 dawkę kortykosteroidów w ramach leczenia neurotoksyczności związanej z limfocytami T z ekspresją CAR.
- W badaniu KarMMA, w zakresie dawek docelowych, 7,8% pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę kortykosteroidu w ramach leczenia neurotoksyczności związanej z limfocytami T z ekspresją CAR, a spośród pacjentów przyjmujących dawkę docelową 450×10^6 limfocytów T z ekspresją CAR co najmniej 1 dawkę kortykosteroidów podano 14,8% pacjentów.

- W badaniu KarMMa-3 spośród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali infuzję leku Abecma w docelowym zakresie dawek, 6,7% pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę kortykosteroidu w ramach leczenia neurotoksyczności związanej z limfocytami T z ekspresją CAR.
- U 353 pacjentów w badaniach KarMMa i KarMMa 3 najczęstszymi objawami neurotoksyczności stwierdzonej przez badacza ($\geq 2\%$) były: splątanie (8,5%), encefalopatia (3,4%), senność (2,8%), afazja (2,5%), drżenie (2,3%), zaburzenia uwagi (2,0%) i dysgrafia (2,0%).

8.2 Postępowanie w przypadku toksyczności neurologicznej, w tym ICANS

- Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności neurologicznej przez pierwszy tydzień i po infuzji, jak opisano wcześniej. Po upływie pierwszego tygodnia po infuzji pacjent powinien być monitorowany według uznania lekarza.
- Pacjentów i opiekunów należy poinformować o potencjalnym ryzyku późnego wystąpienia toksyczności neurologicznej. Skala oceny poszczególnych objawów neurologicznych toksyczności neurologicznej, stosowana do określenia ogólnego stopnia toksyczności neurologicznej, aby natychmiast zwrócili się o pomoc lekarską w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności neurologicznej w jakimkolwiek momencie po podaniu leku.
- Należy zapewnić intensywną terapię wspomagającą w przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności neurologicznej.
- W przypadku podejrzenia toksyczności neurologicznej należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w Tabeli 4.
- W razie podejrzenia wystąpienia równocześnie z CRS toksyczności neurologicznej należy leczyć toksyczność neurologiczną zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 2. i zastosować bardziej agresywną interwencję stosowaną w leczeniu CRS i toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 2. i 4.

Tabela 3: CTCAE v4.0 Skala oceny poszczególnych objawów neurologicznych toksyczności neurologicznej, stosowana do określenia ogólnego stopnia toksyczności neurologicznej

Typ zdarzenia niepożądanego /w obszarze toksyczności neurologicznej (NCI CTCAE v4.0) ²	Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.
Splątanie	Łagodne zaburzenia orientacji	Umiarkowane zaburzenia orientacji; ograniczające wykonywanie złożonych czynności życia codziennego (ADL)	Ciężka dezorientacja; ograniczająca wykonywanie podstawowych czynności życia codziennego (ADL)	Następstwa zagrażające życiu; wskazana pilna interwencja
Obniżony stopień świadomości	Zmniejszona czujność	Uspokojenie; spowolniona reakcja na bodźce; ograniczająca wykonywanie złożonych czynności życia codziennego (ADL)	Trudny do wybudzenia	Następstwa zagrażające życiu
Zawroty głowy	Łagodna niestabilność lub uczucie ruchu	Umiarkowana niestabilność lub uczucie ruchu; ograniczająca wykonywanie złożonych czynności życia codziennego	Ciężka niestabilność lub uczucie ruchu; ograniczająca wykonywanie podstawowych czynności samoobsługowych życia codziennego (ADL)	N/A
Dysfagia	Świadomość zaburzeń funkcji językowych (receptywnych lub ekspresyjnych), nieograniczająca zdolności komunikacji	Umiarkowane zaburzenia funkcji językowych (receptywnych lub ekspresyjnych), upośledzające zdolność spontanicznej komunikacji	Ciężkie zaburzenia funkcji językowych (receptywnych lub ekspresyjnych), upośledzające zdolność czytania, pisanie oraz komunikowania się w sposób zrozumiały	N/A
Obrzęk mózgu	N/A	N/A	N/A	Następstwa zagrażające życiu; wskazana pilna interwencja

Tabela 4: Wytyczne dotyczące oceny stopnia nasilenia i leczenia działania neurotoksycznego

Stopień nasilenia działania neurotoksycznego, w tym występujące objawy ^a	Kortykosteroidy i leki przeciwpadaczkowe
Stopień 1 Łagodne albo bezobjawowe Wynik ICE 7-9^b lub Obniżony poziom świadomości:^c budzi się spontanicznie.	Rozpocząć podawanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. W przypadku wystąpienia po upływie 72 godzin lub więcej od podania infuzji obserwować pacjenta. W przypadku wystąpienia przed upływem 72 godzin od podania infuzji i niedostatecznej kontroli objawów przy zastosowaniu jedynie leczenia wspomagającego rozważyć podawanie deksametazonu w dawce 10 mg dożylnie co 12 do 24 godzin przez 2 do 3 dni.
Stopień 2 Umiarkowane Wynik ICE 3-6^b lub Obniżony poziom świadomości:^c pacjent budzi się spontanicznie.	Rozpocząć podawanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. Rozpocząć podawanie deksametazonu w dawce 10 mg dożylnie co 12 godzin przez 2 do 3 dni albo dłużej w przypadku utrzymujących się objawów. W przypadku łącznej ekspozycji na steroidy dłuższej niż 3 dni rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki. Nie zaleca się stosowania steroidów w przypadku izolowanych bólów głowy stopnia 2. W przypadku braku poprawy po 24 godzinach albo zaostrzenia działania neurotoksycznego zwiększyć dawkę i (lub) częstość podawania deksametazonu do maksymalnie 20 mg dożylnie co 6 godzin.
Stopień 3 Ciężkie lub istotne z medycznego punktu widzenia, ale nie zagrażające bezpośrednio życiu; wymagające hospitalizacji albo przedłużenia hospitalizacji; powodujące niepełnosprawność. Wynik ICE 0-2^b <i>Jeśli wynik ICE wynosi 0, ale pacjent jest w stanie wybudzenia (np. obudzony z afazją całkowitą) i jest w stanie wykonać ocenę</i> lub	Rozpocząć od leków przeciwpadaczkowych bez środków uspokajających (np. lewetyracetamu) w profilaktyce napadów. Rozpocząć podawanie deksametazonu w dawce 10 do 20 mg dożylnie co 8 do 12 godzin. Sterydy nie są zalecane dla izolowanych bólów głowy stopnia 3. W przypadku braku poprawy po 24 godzinach albo zaostrzenia działania neurotoksycznego zmienić lek na metyloprednizolon (dawka nasycająca 2 mg/kg, a następnie dawka 2 mg/kg m.c. podzielona na 4 dawki na dobę; zmniejszać dawkę stopniowo w ciągu 7 dni).

Tabela 4: Wytyczne dotyczące oceny stopnia nasilenia i leczenia działania neurotoksycznego

Stopień nasilenia działania neurotoksycznego, w tym występujące objawy ^a	Kortykosteroidy i leki przeciwpadaczkowe
Obniżony poziom świadomości:^c pacjent budzi się tylko po zastosowaniu bodźca dotykowego, lub napady padaczkowe,^c albo: • jakiegokolwiek kliniczny napad drgawkowy, ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje, albo • napady niedrgawkowe w EEG, które ustępują po interwencji, lub zwiększone ICP:^c ogniskowy/miejscowy obrzęk w neuroobrazowaniu.	W razie podejrzenia obrzęku mózgu rozważyć hiperwentylację i leczenie z zastosowaniem leków hiperosmolarnych. Podać metyloprednizolon w dużej dawce (1 do 2 g, w razie potrzeby powtarzać podanie dawki co 24 godziny; zmniejszać dawkę stopniowo według wskazań klinicznych) i cyklofosfamid w dawce 1,5 g/m²p.c.
Stopień 4. Zagrażające życiu Wynik ICE 0^b lub Obniżony poziom świadomości,^c albo: • pacjent nie reaguje na bodźce lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych, aby się obudzić, albo stupor lub śpiączka, lub napady drgawkowe,^c albo: • zagrażający życiu przedłużający się napad (> 5 min), albo • powtarzające się napady kliniczne lub wyładowania elektryczne bez powrotu do stanu wyjściowego pomiędzy nimi, lub napady drgawkowe,^c albo: • głębokie ogniskowe osłabienie ruchowe, takie jak niedowład połowiczny lub niedowład kończyn dolnych lub zwiększone ICP/obrzęk mózgu,^c z objawami przedmiotowymi/ podmiotowymi, takimi jak: • rozlany obrzęk mózgu w neuroobrazowaniu, lub • pozycja ciała w odmóżdzeniu lub odkorowaniu, lub • porażenie nerwu czaszkowego VI lub • tarcza zastoinowa lub • triada Cushinga	Rozpocząć od leków przeciwpadaczkowych bez środków uspokajających (np. lewetyracetamu) w profilaktyce napadów. Rozpocząć deksametazon w dawce 20 mg dożylnie co 6 godzin. W przypadku braku poprawy po 24 godzinach lub pogorszenia toksyczności neurologicznej, należy zwiększyć dawkę metyloprednizolonu (1 do 2 g, w razie potrzeby powtarzaną co 24 godziny; zmniejszać zgodnie ze wskazaniami klinicznymi). Rozważyć cyklofosfamid 1,5 g/m² p.c. W przypadku podejrzenia obrzęku mózgu należy rozważyć hiperwentylację i terapię hiperosmolarną. Podawać duże dawki metyloprednizolonu (1 do 2 g, w razie potrzeby powtarzać co 24 godziny; zmniejszać zgodnie ze wskazaniami klinicznymi) i cyklofosfamid 1,5 g/m² p.c.

^a Postępowanie zależy od najcięższego zdarzenia, którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

^b Jeśli pacjent jest wybudzony i jest w stanie wykonać ocenę ICE, należy wziąć pod uwagę: orientację (orientuje się co do roku, miesiąca, miasta, szpitala = 4 punkty); nazewnictwo (potrafi nazwać 3 przedmioty, np. wskazać na zegar, długopis, guzik = 3 punkty); wykonywanie poleceń (np. „pokaż mi 2 palce” lub „zamknij oczy i wystaw język” = 1 punkt); umiejętność pisania (umiejętność pisania standardowego zdania = 1 punkt) oraz uwagę (odlicza w dół od 100 co dziesięć = 1 punkt). Jeśli pacjent jest nieprzytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (stopień 4 ICANS) = 0 punktów.

^c Nie można przypisać do żadnej innej przyczyny.

^d Klasyfikacja według NCI CTCAE lub ASTCT/ICANS

Skróty: EEG, elektroencefalogram; ICE, encefalopatia związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego; ICP, ciśnienie wewnątrzczaszkowe; IV, dożylnie.

9. BADANIE TRANSGENÓW W OCENIE WTÓRNYCH NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH

U pacjentów leczonych lekiem Abecma mogą rozwijać się wtórne nowotwory złośliwe. Pacjentów należy monitorować przez całe życie w kierunku wtórnych nowotworów złośliwych.

W przypadku stwierdzenia, że wtórny nowotwór złośliwy pochodzi z limfocytów T lub jeśli istnieje podejrzenie, że jest on przyczynowo związany z lekiem Abecma, Bristol-Myers Squibb pomoże, na prośbę pracowników ochrony zdrowia, w koordynowaniu transferu próbek tkanki nowotworowej od pacjentów do badań na obecność transgenów leku Abecma. Pracownicy ochrony zdrowia powinni informować pacjentów o tym, jak ważne jest wyrażenie zgody na przekazanie próbek do BMS w celu przeprowadzenia badań transgenów.

Próbka tkanki nowotworowej z potwierdzonym aktywnym zajęciem chorobowym zostanie zgłoszona do badania na obecność transgenów Abecma. Najbardziej odpowiednią próbką do badania jest oryginalna próbka diagnostyczna guza pobrana wcześniej i wykorzystana do postawienia rozpoznania wtórnego nowotworu złośliwego. Jeśli pierwotna próbka diagnostyczna guza nie jest dostępna, dopuszczalne jest wykorzystanie próbki guza pobranej już po rozpoznaniu, w której potwierdzono związek z wtórnym nowotworem złośliwym. W przypadku wtórnego nowotworu złośliwego z zajęciem szpiku kostnego, aspirat szpiku kostnego, jeśli jest dostępny, jest preferowaną próbką do badań zamiast biopsji szpiku. Oprócz tkanki nowotworowej do badań może być również wymagana krew obwodowa pobrana podczas diagnozy wtórnego nowotworu złośliwego.

Jeśli stężenia transgenów Abecma w próbce guza zostaną wykryte powyżej wartości kwalifikujących, zostanie przeprowadzona analiza miejsca insercji w celu oceny klonalności transdukowanej populacji komórek poprzez określenie częstości i lokalizacji miejsc insercji w celu ustalenia, czy podejrzewa się mutagenезę insercyjną jako przyczynę rozwoju nowotworu. W przypadku podejrzenia mutagenезy insercyjnej można przeprowadzić dalsze badania w celu zbadania udziału genetycznie modyfikowanej terapii komórkowej GMCT we wtórnym nowotworze złośliwym.

Szczegółowe informacje na temat rodzajów i ilości próbek guza i krwi niezbędnych do badań oraz informacje na temat testów, które zostaną wykonane, można znaleźć w Protokole badania obserwacyjnego CA082085 Usługa Testowania Transgenów na stronie internetowej clinicaltrials.gov pod numerem badania NCT06357754.

Wyniki badań mogą zostać dostarczone na życzenie do zgłaszającego pracownika ochrony zdrowia. Jeśli po stosowaniu leku Abecma wystąpi wtórny nowotwór złośliwy, pracownicy ochrony zdrowia proszeni są o bezpośredni kontakt z Informacją Medyczną pod numer +48 22 260 6404 lub drogą elektroniczną: informacja.medyczna@bms.com

10. KONSULTACJE PACJENTÓW

- Należy poradzić pacjentowi zapoznanie się z ulotką dołączoną do opakowania.
- Należy porozmawiać z pacjentem o ryzyku CRS, toksyczności neurologicznej, w tym ICANS i wtórnych nowotworów złośliwych z komórek T. Należy poinformować pacjenta, aby natychmiast zwrócił się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów:
 - Gorączka, dreszcze, trudności w oddychaniu, zawroty głowy lub oszołomienie, nudności, ból głowy, przyspieszone bicie serca, niskie ciśnienie krwi albo zmęczenie, które mogą być objawami CRS, poważnego schorzenia mogącego spowodować zgon;
 - Splątanie, problemy z pamięcią, trudności w mówieniu albo spowolniona mowa, trudności ze zrozumieniem mowy, utrata równowagi albo koordynacji, dezorientacja, zmniejszona czujność (zaburzenia świadomości) albo nadmierna senność, utrata przytomności, majaczenie, napady drgawkowe mogące być objawami stanu zwanego ICANS.
 - Drżenie, osłabienie z utratą możliwości ruchu po jednej stronie ciała, drżenie, powolne ruchy lub sztywność mogące być objawami parkinsonizmu.

Należy poinformować pacjentów, aby zwrócili się do lekarza, jeśli wystąpi jakikolwiek nowy obrzęk gruczołów (węzłów chłonnych) lub wystąpią zmiany skórne, takie jak nowa wysypka lub guzki, które mogą być objawami nowego rodzaju raka.

- Przed infuzją, a najpóźniej przy wypisie ze szpitala, należy przekazać pacjentowi Kartę Pacjenta i poinformować, że:
 - Objawy, na które należy zwrócić uwagę, są również wymienione w Karcie Pacjenta
 - Przez cały czas należy mieć Kartę Pacjenta przy sobie.
 - Numer serii i dane kontaktowe zostaną wpisane na Karcie Pacjenta przez lekarza prowadzącego terapię lekiem Abecma.
- Należy poinformować pacjentów, że:
 - przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu infuzji należy przebywać w pobliżu (w odległości maksymalnie 2 godzin podróży) wykwalifikowanego ośrodka leczniczego.
 - Należy powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji leku Abecma lub do czasu ustąpienia neurologicznych działań niepożądanych.

11. ZGŁASZANIE DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych po podaniu leku Abecma jest ważne i umożliwia ciągłe monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka leczenia.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny odpowiednio zgłaszać przypadki działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania leku Abecma.

Wszelkie przypadki podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego związanego ze stosowaniem leku Abecma należy zgłaszać do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, korzystając z następujących danych kontaktowych:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ul. Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa,
tel: 22 49 21 301,
faks: 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Jakiegokolwiek podejrzenie wystąpienia działania niepożądanego leku Abecma można również zgłaszać telefonicznie pod numer +48 22 260 6404 lub drogą elektroniczną na adres informacja.medyczna@bms.com

12. DANE KONTAKTOWE FIRMY

Aby uzyskać informacje na temat materiałów edukacyjnych dla pracowników ochrony zdrowia i pacjentów, a także w razie jakichkolwiek pytań, należy skontaktować się z Informacją Medyczną pod numerem +48 22 260 6404 lub drogą elektroniczną: informacja.medyczna@bms.com

13. PIŚMIENNICTWO

1. 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.

Niniejszy materiał minimalizujący ryzyko spełnia warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i został zatwierdzony przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

