



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

Leitfaden

zur Handhabung und Anwendung für Ärzte und medizinische Fachkräfte*

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu Breyanzi®

 **Breyanzi**®
(LISOCABTAGENE MARALEUCEL)

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige der Gesundheitsberufe sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.
Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Seite 11.

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

Inhaltsverzeichnis

Liste der Abkürzungen	3
1. Einleitung	4
2. Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Anwendung von Breyanzi	4
3. Vorbereitung vor der Anwendung	5
4. Anwendung von Breyanzi	10
5. Entsorgung und versehentliche Exposition	11
6. Kontaktdaten des Unternehmens	11
7. Meldung von Nebenwirkungen	11

Liste der Abkürzungen

CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric antigen receptor)
CD	Differenzierungscluster (cluster of differentiation)
RfIC	Infusionsfreigabe-Zertifikat (Release for Infusion Certificate)

1. Einleitung

Dieser Leitfaden enthält Informationen zur Handhabung, zum Auftauen, zur Vorbereitung und Verabreichung von Breyanzi, um das potenzielle Risiko einer verminderten Zelllebensfähigkeit von Breyanzi aufgrund einer unsachgemäßen Handhabung des Produkts zu minimieren. Vollständige Informationen zur Handhabung und Verabreichung entnehmen Sie bitte der Fachinformation von Breyanzi.

Breyanzi ist ein gegen CD19 gerichtetes, genetisch modifiziertes, autologes, zellbasiertes Produkt, bestehend aus aufgereinigten CD8+ und CD4+ T-Zellen in einer definierten Zusammensetzung, die separat mit einem replikationsunfähigen lentiviralen Vektor ex vivo transduziert wurden, und die einen Anti-CD19 chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren. Breyanzi ist nur zur autologen Anwendung mittels intravenöser Infusion bestimmt.

Weitere Informationen zu Breyanzi, einschließlich zugelassener Indikationen, entnehmen Sie bitte der Fachinformation zu Breyanzi.

Die aktuelle Fachinformation von Breyanzi, sowie diesen Leitfaden erhalten Sie über die Internetseite <https://www.bms.com/at/product-information.html>, sowie über die medizinische Information des Zulassungsinhabers (E-Mail: medinfo.austria@bms.com, Telefon: +43 1 601 43 220).

2. Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Anwendung von Breyanzi

Breyanzi muss in der Dampfphase von Flüssigstickstoff ($\leq -130^\circ\text{C}$) tiefgekühlt aufbewahrt und transportiert werden und tiefgekühlt bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Behandlung des Patienten zur Verfügung stehen.

Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren!

Breyanzi muss innerhalb des Behandlungszentrums in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältern transportiert werden.

Breyanzi enthält humane Blutzellen. Angehörige der Heilberufe sollten beim Umgang mit Breyanzi angemessene Vorsichtsmaßnahmen (Tragen von Handschuhen, Schutzkleidung und eines Augenschutzes) treffen, um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Breyanzi ist ausschließlich zur autologen Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen bei anderen Patienten angewendet werden. Breyanzi darf nicht angewendet werden, wenn die Patientenidentifikatoren auf den Umkartons, den Durchstechflaschen und dem Infusionsfreigabe-Zertifikat (RfIC) nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen. Informieren Sie in diesem Fall umgehend das Unternehmen.

3. Vorbereitung vor der Anwendung

Vor dem Auftauen der Durchstechflaschen:

- Überprüfen Sie die Identität des Patienten durch Abgleich mit den Patientenidentifikatoren auf dem Versandbehälter.
- Die Durchstechflaschen dürfen nicht aus den Kartons entnommen werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen. Kontaktieren Sie unverzüglich das Unternehmen, falls es irgendwelche Abweichungen zwischen den Etiketten, dem Infusionsfreigabe-Zertifikat (RfIC) und den Patientenidentifikatoren gibt.
- Breyanzi besteht aus lebensfähigen CAR+ T-Zellen, die als getrennte CD8+ und CD4+-Zellkomponenten formuliert sind. Für jede Zellkomponente gibt es ein separates Infusionsfreigabe-Zertifikat (RfIC). Lesen Sie das Infusionsfreigabe-Zertifikat (im Versandbehälter innen angebracht) mit den Hinweisen zur Anzahl der benötigten Spritzen und zu dem zu verabreichenden Volumen der CD8+- und CD4+-Zellkomponenten (mit dem RfIC werden Spritzenetiketten bereitgestellt).
- Bestätigen Sie den Infusionstermin im Voraus und legen Sie den Beginn des Auftauens von Breyanzi so, dass Breyanzi zur Infusion zur Verfügung steht, wenn der Patient bereit ist.
- **Hinweis:** Sobald die Durchstechflaschen mit den lebensfähigen CAR+ T-Zellen (CD8+ und CD4+-Zellkomponenten) aus der Gefrierlagerung entnommen wurden, muss man sie vollständig auftauen lassen und die Zellen innerhalb von 2 Stunden verwenden.

Auftauen der Durchstechflaschen:

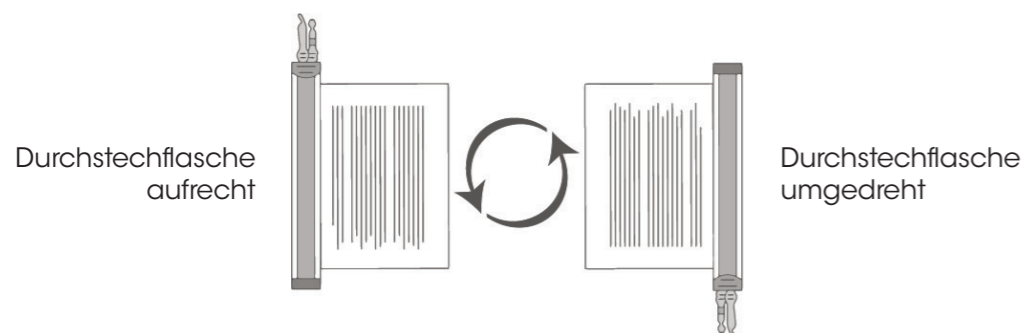
- Überprüfen Sie die Identität des Patienten durch Abgleich mit den Patientenidentifikatoren auf dem Umkarton und dem Infusionsfreigabe-Zertifikat (RfIC).
- Nehmen Sie den Karton mit der CD8+-Zellkomponente und den Karton mit der CD4+-Zellkomponente aus dem Umkarton.
- Öffnen Sie jeden Karton und prüfen Sie die Durchstechflasche(n) visuell auf Schäden. Sollten Durchstechflaschen beschädigt sein, setzen Sie sich mit dem Unternehmen in Verbindung.
- Nehmen Sie die Durchstechflaschen vorsichtig aus den Kartons heraus, stellen Sie sie auf eine Schutzunterlage und lassen Sie sie bei Raumtemperatur auftauen. Tauen Sie alle Durchstechflaschen gleichzeitig auf! **Achten Sie darauf, die CD8+- und die CD4+-Zellkomponenten getrennt zu halten.**

Zubereitung der Dosis:

- Abhängig von der Konzentration lebensfähiger CAR+ T-Zellen in jeder Komponente kann jeweils mehr als eine Durchstechflasche der CD8+- und der CD4+-Zellkomponente erforderlich sein, um eine Dosis herzustellen. Für jede gelieferte Durchstechflasche mit CD8+- oder CD4+-Zellkomponente soll eine separate Spritze vorbereitet werden.
Hinweis: Das aufzuziehende und zu infundierende Volumen kann für jede Komponente verschieden sein.
- Jede 5-ml-Durchstechflasche enthält ein extrahierbares Gesamtvolumen von 4,6 ml an T-Zellen der CD8+- oder CD4+-Zellkomponente. Auf dem Infusionsfreigabe-Zertifikat (RfIC) für jede Komponente ist das Volumen (ml) der Zellen angegeben, das in die Spritze aufgezogen werden muss. Verwenden Sie die kleinste erforderliche Spritze mit Luer-Lock-Spitze (1 ml bis 5 ml), um das spezifische Volumen aus jeder Durchstechflasche aufzuziehen. Eine 5-ml-Spritze sollte nicht für Volumina unter 3 ml verwendet werden.
- Bereiten Sie zuerst die Spritze(n) für die CD8+-Zellkomponente vor.** Überprüfen Sie, dass die Patientenidentifikatoren auf dem Etikett der Spritze für die CD8+-Zellkomponente mit den Patientenidentifikatoren auf dem Etikett der Durchstechflasche der CD8+-Zellkomponente übereinstimmen. Kleben Sie die Spritzenetiketten für die CD8+-Zellkomponente auf die Spritze(n), bevor Sie das erforderliche Volumen in die Spritze(n) aufziehen.
- Wiederholen Sie diesen Vorgang für die CD4+-Zellkomponente.
Hinweis: Es ist wichtig zu prüfen, dass das für jede Zellkomponente aufgezogene Volumen mit dem Volumen übereinstimmt, das auf dem jeweiligen Infusionsfreigabe-Zertifikat (RfIC) angegeben ist.

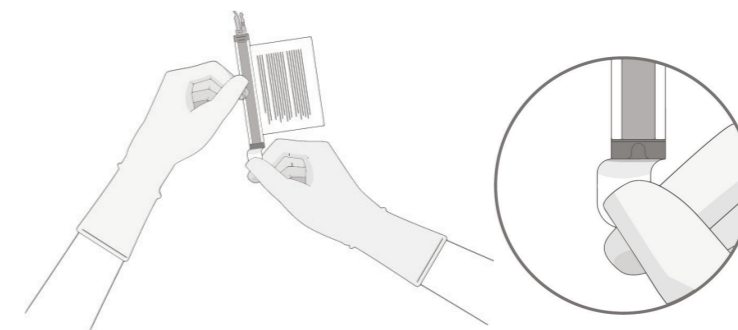
Beim Aufziehen des erforderlichen Volumens der Zellen aus jeder Durchstechflasche in eine separate Spritze sind folgende Anweisungen zu beachten:

- Halten Sie die aufgetaute(n) Durchstechflasche(n) aufrecht in der Hand und drehen Sie die Durchstechflasche(n) vorsichtig um, damit sich das Zellprodukt mischt. Wenn Verklumpungen zu sehen sind, drehen Sie die Durchstechflasche(n) so lange um, bis sich die Verklumpungen aufgelöst haben und die Zellen gleichmäßig resuspendiert sind.



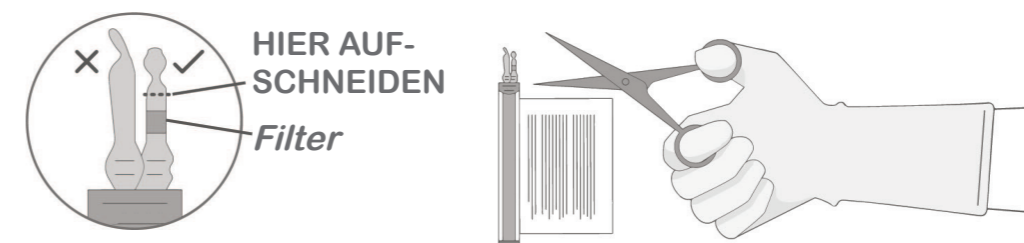
- Prüfen Sie die aufgetaute(n) Durchstechflasche(n) visuell auf Schäden oder Undichtigkeit. Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, sondern wenden Sie sich an das Unternehmen, wenn diese beschädigt ist oder sich darin enthaltene Verklumpungen nicht auflösen. Die Flüssigkeit in den Durchstechflaschen sollte leicht opak bis opak, farblos bis gelb oder bräunlich-gelb sein.

- Entfernen Sie die Polyaluminiumabdeckung (sofern vorhanden) von der Unterseite der Durchstechflasche und reinigen Sie das Septum der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie es an der Luft trocknen.
Hinweis: Das Fehlen der Polyaluminiumabdeckung beeinträchtigt die Sterilität der Durchstechflasche nicht.



- Stellen Sie die Durchstechflasche(n) aufrecht hin und schneiden Sie die Versiegelung entlang der Linie am Schlauch auf der Oberseite der Durchstechflasche direkt über dem Filter auf, um die Entlüftung der Durchstechflasche zu öffnen.
Hinweise: Achten Sie sorgfältig darauf, den richtigen Schlauch mit dem Filter zu wählen.

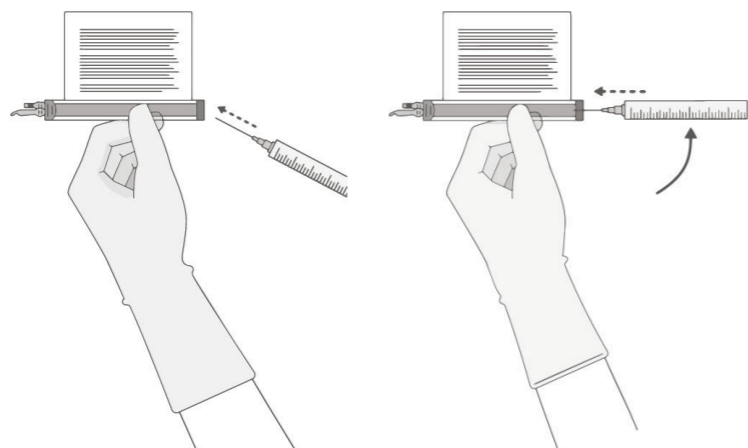
Schneiden Sie NUR den Schlauch mit dem Filter auf.



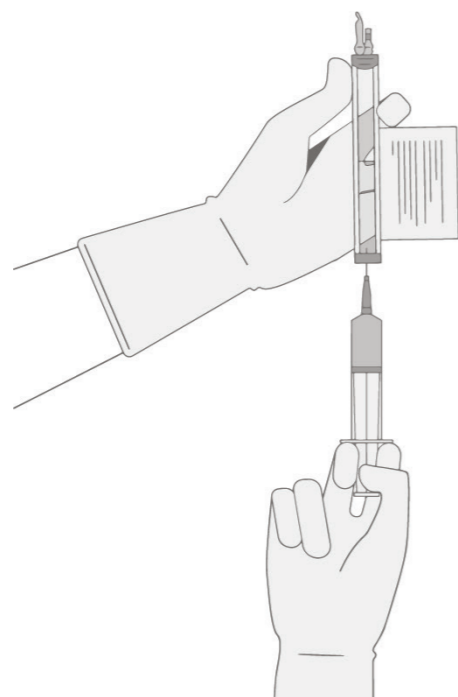
5. Halten Sie eine 20-Gauge-Nadel, 1 Zoll bis 1½ Zoll, mit der Öffnung der Nadelspitze weg vom Septum des Entnahmeanschlusses.

a) Führen Sie die Nadel in einem Winkel von 45°– 60° in das Septum ein, um das Septum des Entnahmeports zu durchstoßen.

b) Vergrößern Sie den Winkel der Nadel allmählich, während Sie die Nadel in die Durchstechflasche schieben.



6. Ziehen Sie langsam das Zielvolumen (wie es im Infusionsfreigabe-Zertifikat (RfIC) angegeben ist) OHNE Luft in die Spritze auf.



7. Kontrollieren Sie die Spritze sorgfältig auf Anzeichen von Verunreinigungen, bevor Sie fortfahren. Wenn Verunreinigungen vorhanden sind, wenden Sie sich an das Unternehmen.

8. Überprüfen Sie, dass das Volumen der CD8⁺/CD4⁺-Zellkomponente mit dem für die relevante Komponente im Infusionsfreigabe-Zertifikat (RfIC) angegebenen Volumen übereinstimmt.

Wenn Sie das Volumen überprüft haben, halten Sie Durchstechflasche und Spritze horizontal und ziehen Sie die Spritze/Nadel aus der Durchstechflasche heraus.

Lösen Sie vorsichtig die Nadel von der Spritze, entsorgen Sie diese fachgerecht und setzen Sie die Verschlusskappe auf die Spritze auf.



9. Halten Sie die Durchstechflasche weiterhin horizontal und legen Sie sie in den Karton zurück, damit keine Flüssigkeit aus der Durchstechflasche austritt.

10. Entsorgen Sie etwaige Reste von Breyanzi wie in Kapitel 5 (Entsorgung und versehentliche Exposition) beschrieben.

4. Anwendung von Breyanzi

- Verwenden Sie **KEINEN** leukozytendepletierenden Filter.
- Stellen Sie sicher, dass Tocilizumab oder – in dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist – geeignete alternative Behandlungen und die Notfallausrüstung vor der Infusion und während der Genesungsphase zur Verfügung stehen.
- Bestätigen Sie, dass die Identität des Patienten mit den Patientenidentifikatoren auf dem Spritzenetikett, das auf dem jeweiligen Infusionsfreigabe-Zertifikat (RfIC) zu finden ist, übereinstimmt.
- Sobald die Komponenten von Breyanzi in die Spritzen aufgezogen worden sind, hat die Verabreichung so schnell wie möglich zu erfolgen. Die Gesamtzeit von der Entnahme aus der Gefrierlagerung bis zur Verabreichung an den Patienten darf insgesamt 2 Stunden nicht überschreiten.
- Spülen Sie alle Infusionsleitungen vor und nach jeder Anwendung der CD8+- oder CD4+-Zellkomponenten mit intravenöser Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).
- Verabreichen Sie die CD8+-Zellkomponente zuerst. Das gesamte Volumen der CD8+-Zellkomponente wird intravenös mit einer Infusionsgeschwindigkeit von etwa 0,5 ml/Minute über den nächstgelegenen Infusionsleitungsanschluss oder den Y-Verbinder (Huckepack-Verbinder) gegeben.
- Wenn mehr als eine Spritze erforderlich ist, um die vollständige Zelldosis der CD8+-Zellkomponente zu erzielen, verabreichen Sie die Volumina der einzelnen Spritzen direkt nacheinander, ohne zwischen den Gaben der Spritzeninhalte zu pausieren (es sei denn, es liegt ein klinischer Grund vor, der eine Unterbrechung der Dosisgabe erfordert, z. B. eine Infusionsreaktion). Nach Verabreichung der CD8+-Zellkomponente ist die Infusionsleitung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zu spülen.
- Verabreichen Sie die CD4+-Zellkomponente sofort, nachdem die Gabe der CD8+-Zellkomponente beendet ist. Beachten Sie die gleichen Schritte und verwenden Sie die gleiche Infusionsgeschwindigkeit, wie oben für die CD8+-Zellkomponente beschrieben. Spülen Sie nach der Anwendung der CD4+-Zellkomponente die Infusionsleitung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %). Verwenden Sie eine ausreichende Menge Natriumchlorid-Injektionslösung, um den Schlauch und den intravenösen Katheter in seiner ganzen Länge zu spülen. Die Dauer der Infusion kann variieren und beträgt in der Regel weniger als 15 Minuten pro Komponente.

5. Entsorgung und versehentliche Exposition

- Nicht verwendetes Arzneimittel und alle Materialien, die mit Breyanzi in Berührung gekommen sind (Fest- und Flüssigabfall), sind als potenziell infektiöse Abfälle entsprechend den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Material humanen Ursprungs zu handhaben und zu entsorgen.
- Bei einer versehentlichen Exposition sind die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Material humanen Ursprungs zu beachten. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Breyanzi in Berührung gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

6. Kontaktdaten des Unternehmens

Bei Fragen zur Produkthandhabung, wenden Sie sich bitte an:

E-Mail: Scheduling@CellTherapy360.com
Telefon: +43 800 01 0026

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

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

7. Meldung von Nebenwirkungen

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

Angehörige der Gesundheitsberufe sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG), Traisengasse 5, 1200 Wien (Fax: + 43 50 555 36207, Webseite: <https://nebenwirkung.basg.gv.at/>) zu melden, oder direkt an den Zulassungsinhaber von Breyanzi:

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

