



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.

Zentraler Leitfaden

für Ärzte und medizinische Fachkräfte zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu 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 16.

Inhaltsverzeichnis

Liste der Abkürzungen	3
1. Einleitung	4
2. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen	5
3. Wichtige Punkte, die vor der Anwendung von Breyanzi zu beachten sind	6
4. Überwachung der Patienten nach der Anwendung von Breyanzi	7
5. Sicherheitsrisiken im Zusammenhang mit Breyanzi	8
6. Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)	9
6.1. Anzeichen und Symptome des Zytokinfreisetzungssyndroms	9
6.2. Behandlung des CRS	9
7. Neurologische Toxizität	12
7.1. Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizität	12
7.2. Einstufung von Neurotoxizitätsereignissen	12
7.3. Behandlung von neurologischer Toxizität	12
8. Patientenberatung	15
9. Transgen-Assay-Test-Service bei sekundären Malignomen	16
10. Meldung von Nebenwirkungen	16
11. Kontaktdaten des Zulassungsinhabers	16
12. Quellenangaben	17

Liste der Tabellen

Tabelle 1: Einstufung und Behandlungsempfehlungen bei CRS	11
Tabelle 2: NCI-CTCAE 4.03 (National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 .) Einstufung einzelner neurologischer Symptome neurologischer Toxizität zur Bestimmung des übergreifenden Schweregrades	13
Tabelle 3: Einstufung und Behandlungsempfehlungen für neurologische Toxizitäten	14

Liste der Abkürzungen

ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric antigen receptor)
CD	Differenzierungscluster (cluster of differentiation)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine release syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CVVHD	Kontinuierliche Venovenöse Hämodialyse
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EGFRt	Trunkierter epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (truncated epidermal growth factor receptor)
FiO2	Inspiratorische Sauerstofffraktion (fraction of inspired oxygen)
mAB	Monoklonaler Antikörper (monoclonal antibody)
NCI	National Cancer Institute
scFv	Variables Einzelkettenfragment (single-chain variable fragment)

1. Einleitung

Breyanzi (Lisocabtagene maraleucel) ist ein gegen CD19 gerichtetes, genetisch verändertes, autologes, zellbasiertes Produkt, bestehend aus aufgereinigten CD8+ und CD4+ T-Zellen, die separat mit einem replikationsunfähigen lentiviralen Vektor *ex vivo* transduziert wurden, und die einen Anti-CD19 chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren. Der CAR besteht aus einem variablen Einzelkettenfragment (single-chain variable fragment, scFv) als Bindedomäne, das von einem murinen CD19-spezifischen monoklonalen Antikörper (monoclonal antibody, mAb; FMC63) abgeleitet wurde, sowie aus der kostimulatorischen Endodomäne 4-1BB, der CD3-zeta (ζ)-Kette als Signaldomäne und einem nicht funktionsfähigen, trunkierten epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFRt).

Breyanzi enthält CAR-positive lebensfähige T-Zellen, die aus einer definierten Zusammensetzung von CD8+- und CD4+-Zellkomponenten bestehen. Jede Durchstechflasche mit 4,6 ml-Komponenten enthält Lisocabtagen-Maraleucel in einer chargenspezifischen Konzentration von autologen T-Zellen, die genetisch modifiziert wurden, um anti-CD19-positive lebensfähige T-Zellen zu exprimieren. Das Arzneimittel ist in eine oder mehrere Durchstechflaschen verpackt, die eine Zelldispersion mit 5.1 bis 322×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (1.1 bis 70×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen/ml), suspendiert in einer Lösung mit Kryokonservierungsmittel, enthalten.

Breyanzi ist, wie in der Fachinformation beschrieben, für ausgewählte Indikationen zugelassen. Die aktuelle Fachinformation von Breyanzi ist, ebenso wie dieser Leitfaden über die Internetseite <https://www.bms.com/at/product-information.html>, sowie über die medizinische Information des Zulassungsinhabers (E-Mail: medinfo.austria@bms.com, Telefon: +43 1 601 43 220) verfügbar.

2. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen

Dieser Leitfaden ist Teil der zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen für Breyanzi und enthält Informationen zu ausgewählten, mit Breyanzi assoziierten, Nebenwirkungen wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) und neurologischen Toxizitäten. Dies sind nicht alle mit Breyanzi assoziierten Nebenwirkungen. Bitte lesen Sie die Fachinformation von Breyanzi für weitere Informationen.

Breyanzi wird nur an Kliniken und assoziierte Zentren geliefert, die über eine spezifische Qualifizierung gemäß dem vereinbarten Programm für die kontrollierte Distribution verfügen, indem:

- vor der Infusion von Breyanzi der unmittelbare Zugang am Zentrum zu einer Dosis Tocilizumab pro Patient* zur Verabreichung gewährleistet wird. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben; in dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortages catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung des CRS anstelle von Tocilizumab zur Verfügung stehen
- gewährleistet wird, dass das, an der Behandlung eines Patienten beteiligte, medizinische Fachpersonal die Schulungsmaterialien erhalten hat
- Medizinische Fachkräfte, die voraussichtlich Breyanzi verschreiben, abgeben und verabreichen, das Schulungsprogramm abschließen müssen, indem sie Informationen gemäß dem vereinbarten Schulungsprogramm für medizinische Fachkräfte erhalten.

Detaillierte Anweisungen zum Handhabungs- und Auftauprozess für Breyanzi finden Sie im Leitfaden zur Handhabung und Anwendung für medizinische Fachkräfte.

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

3. Wichtige Punkte, die vor der Anwendung von Breyanzi zu beachten sind

Zur Verringerung der mit der Breyanzi-Behandlung assoziierten Risiken müssen Kliniken und assoziierte Zentren die in diesem Leitfaden dargestellten Risikominimierungsmaßnahmen einhalten, bevor sie Breyanzi bestellen.

Breyanzi wird ausschließlich an Kliniken und assoziierte Zentren geliefert, die über eine spezifische Qualifizierung verfügen.

Qualifizierte Kliniken und assoziierte Zentren müssen sicherstellen, dass vor der Infusion eine Dosis Tocilizumab (zur Anwendung im Falle eines CRS) unmittelbar vor Ort zur Verfügung steht. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortages catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung des CRS anstelle von Tocilizumab zur Verfügung stehen.

Die Breyanzi-Therapie sollte unter der Leitung und unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von hämatologischen Malignitäten erfahren und für die Verabreichung und Behandlung von mit Breyanzi behandelten Patienten geschult ist.

Die Klinik bzw. das Behandlungszentrum ist dafür verantwortlich, sicherzustellen, dass dieser Leitfaden allen relevanten Mitarbeitern zur Verfügung gestellt wird.

Aufgrund der mit der Breyanzi-Behandlung verbundenen Risiken sollte die Infusion verzögert werden, wenn Patienten eine der folgenden Erkrankungen haben:

- Ungelöste schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (insbesondere pulmonale Ereignisse, kardiale Ereignisse oder Hypotonie), einschließlich solcher nach vorangegangenen Chemotherapien
- Aktive unkontrollierte Infektionen oder entzündliche Erkrankungen
- Aktive Graft-versus-Host-Erkrankung

Ausführliche Anweisungen zur Handhabung und zum Auftauen von Breyanzi entnehmen Sie bitte dem Leitfaden zur Handhabung und Anwendung für medizinische Fachkräfte.

4. Überwachung der Patienten nach der Anwendung von Breyanzi

Die Patienten sollten in der ersten Woche nach der Infusion 2 bis 3 Mal auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologische Ereignisse und andere Toxizitäten überwacht werden. Ärzte sollten einen Krankenhausaufenthalt bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS und/oder von neurologischen Ereignissen erwägen.

Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche sollte nach Ermessen des Arztes und für mindestens 4 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

Die Patienten sollten angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder neurologischer Toxizität zu irgendeinem Zeitpunkt auftreten, und sofort behandelt werden.

Die European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) unterhält ein Register zur Nachverfolgung von Patienten, die Breyanzi erhalten haben. Angehörige der Gesundheitsberufe sollten ihre Patienten informieren, dass es wichtig ist, zu einem solchen Register beizutragen, und ihnen die Teilnahme an dem Register anbieten, das von der EBMT zur langfristigen Nachverfolgung der Sicherheit und Wirksamkeit nach der Behandlung mit Breyanzi für bis zu 15 Jahre nach der Infusion durchgeführt wird. Weitere Informationen erhalten Sie unter registryhelpdesk@ebmt.org.

5. Sicherheitsrisiken im Zusammenhang mit Breyanzi

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Reaktionen, trat nach der Breyanzi-Infusion auf. Beim ersten Anzeichen eines CRS sollte eine Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen, Tocilizumab oder Tocilizumab und Kortikosteroiden initiiert werden (Tabelle 1).

Neurologische Toxizitäten, die schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können, sind nach der Behandlung mit Breyanzi aufgetreten, einschließlich gleichzeitig mit CRS, nach Abklingen des CRS oder bei Abwesenheit eines CRS. Bei Verdacht auf neurologische Toxizität ist diese gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3 zu behandeln.

Breyanzi expandiert nach der Verabreichung von Tocilizumab und Kortikosteroiden weiter.

6. Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

6.1. Anzeichen und Symptome des Zytokinfreisetzungssyndroms

Das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) ist eine nicht-antigenspezifische Toxizität, die aufgrund des Wirkmechanismus von Breyanzi als Folge einer hochgradigen Immunaktivierung auftritt (Lee DW et al. 2014).

Die klinischen Symptome und der Schweregrad des CRS sind sehr unterschiedlich und reichen von leichten grippeähnlichen Symptomen bis hin zu Multiorganversagen. Fieber ist ein Kennzeichen des CRS.

Die Behandlung kann durch Begleiterkrankungen kompliziert werden.

Bei schwerem oder lebensbedrohlichem CRS sollten eine Überwachung auf der Intensivstation und eine unterstützende Therapie erwogen werden.

In klinischen Studien umfassten die häufigsten Manifestationen des CRS bei Patienten, die Breyanzi erhielten, Fieber, Hypotonie, Schüttelfrost, Hypoxie, Tachykardie, Kopfschmerzen und Ermüdung. Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) für eine vollständigere Beschreibung der Präsentation von CRS in den klinischen Studien zu Breyanzi.

6.2. Behandlung des CRS

- Die Patienten sollten in der ersten Woche nach der Infusion 2 bis 3 Mal auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden. Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche sollte nach Ermessen des Arztes und für mindestens 4 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden
- Weisen Sie die Patienten an, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten
- Identifizieren Sie CRS basierend auf dem klinischen Erscheinungsbild. Beurteilen und behandeln Sie andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie. Hämophagozytische Lymphohistiozytose/ Makrophagenaktivierungssyndrom sollte bei Patienten mit schwerem oder nicht ansprechendem CRS in Betracht gezogen werden
- Beim ersten Anzeichen eines CRS sollte eine Behandlung mit unterstützender Behandlung, Tocilizumab oder Tocilizumab und Kortikosteroiden, wie in Tabelle 1 angegeben, eingeleitet werden
- In Ausnahmefällen, in denen Tocilizumab aufgrund eines Engpasses, der im Engpasskatalog der Europäischen Arzneimittelagentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, können geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung von CRS eingesetzt werden

- Patienten, bei denen CRS auftritt, sollten bis zum Abklingen der Symptome engmaschig auf Herz- und Organfunktionen überwacht werden
- Bei schwerem oder lebensbedrohlichem CRS sollten eine Überwachung auf Intensivstationsebene und eine unterstützende Therapie erwogen werden
- Bei Verdacht auf gleichzeitige neurologische Toxizität während des CRS:
 - Kortikosteroide gemäß der aggressiveren Intervention basierend auf dem CRS und den neurologischen Toxizitätsgraden in Tabelle 1 und Tabelle 3
 - Tocilizumab gemäß CRS-Grad in Tabelle 1
 - Antiepileptika gemäß dem neurologischen Toxizitätsgrad in Tabelle 3.

Tabelle 1: Einstufung und Behandlungseffaden bei CRS

CRS-Schweregrad (Lee DW et al, 2014)	Tocilizumab	Kortikosteroide*
Schweregrad 1: Fieber	Bei Auftreten nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion symptomatisch behandeln. Wenn die Symptome nach weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen, Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde in Betracht ziehen (nicht mehr als 800 mg).	Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion symptomatisch behandeln. Wenn die Symptome nach weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen, Dexamethason 10 mg i.v. alle 24 Stunden in Betracht ziehen.
Schweregrad 2: Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen auf diese an. Fieber, Sauerstoffbedarf < 40 % FiO2 oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder einen Vasopressor in geringer Dosis anspricht, oder Organtoxizität Grad 2.	Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg).	Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden in Betracht ziehen. Wenn die Symptome nach weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden verabreichen.
	Bei ausbleibender Besserung innerhalb von 24 Stunden oder bei schneller Progression, Anwendung von Tocilizumab wiederholen und Dosis und Häufigkeit von Dexamethason eskalieren (10 mg bis 20 mg i.v. alle 6 bis 12 Stunden). Tritt keine Besserung ein oder zeigt sich weiterhin eine rasche Progression, Dexamethason maximieren, bei Bedarf zu hochdosiertem Methylprednisolon 2 mg/kg wechseln. Nach 2 Dosen Tocilizumab alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen. 3 Dosen Tocilizumab innerhalb von 24 Stunden oder 4 Dosen insgesamt nicht überschreiten.	
Schweregrad 3: Symptome erfordern eine aggressive Intervention und sprechen auf diese an. Fieber, Sauerstoffbedarf ≥ 40 % FiO2 oder Hypotonie, die einen hochdosierten oder mehrere Vasopressoren erfordert, oder Organtoxizität Grad 3 oder Transaminasenanstieg Grad 4.	Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg).	Dexamethason (10 mg i.v. alle 12 Stunden) verabreichen.
	Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein oder zeigt sich eine rasche Progression des CRS, ist die Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden zu steigern wie bei Schweregrad 2.	
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.
	Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein oder zeigt sich eine rasche Progression des CRS, ist die Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden zu steigern wie bei Schweregrad 2	

*Wenn eine Kortikosteroid-Behandlung begonnen wird, ist diese mit mindestens 3 Dosen fortzusetzen oder so lange, bis sich die Symptome vollständig zurückgebildet haben. Ein Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung ist zu erwägen.

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

7. Neurologische Toxizität

7.1. Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizität

In klinischen Studien waren die häufigsten Manifestationen neurologischer Toxizität bei Patienten, die Breyanzi erhielten, Enzephalopathie, Tremor, Aphasie, Verwirrtheit (Delir), Kopfschmerzen, Ataxie, Schwindel und Krampfanfälle. Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) für eine vollständigere Beschreibung der Präsentation von neurologischer Toxizität in den klinischen Studien zu Breyanzi.

7.2. Einstufung von Neurotoxizitätsereignissen

Der übergreifende Schweregrad des Neurotoxizitätsereignisses basiert auf dem höchsten Grad gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Kriterien des National Cancer Institute (NCI) aller einzelnen neurologischen Symptome, die als Manifestationen der Neurotoxizität gelten, die an diesem Tag (täglicher Schweregrad) und im Verlauf des Ereignisses (maximaler Schweregrad; siehe Tabelle 2) auftreten.

7.3. Behandlung von neurologischer Toxizität

- Überwachen Sie Ihre Patienten in der ersten Woche nach der Infusion zwei bis dreimal auf Anzeichen oder Symptome neurologischer Toxizitäten. Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche liegt im Ermessen des Arztes; die Überwachung sollte für mindestens 4 Wochen nach der Infusion fortgesetzt 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
- Setzen Sie bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten intensivmedizinische unterstützende Therapie ein
- Wenn ein Verdacht auf neurologische Toxizitäten besteht, verabreichen Sie
 - Kortikosteroide gemäß der aggressiveren Intervention basierend auf dem CRS und den neurologischen Toxizitätsgraden in Tabelle 1 und Tabelle 3
 - Tocilizumab gemäß CRS-Grad in Tabelle 1
 - Antiepileptika gemäß dem neurologischen Toxizitätsgrad in Tabelle 3

Tabelle 2: NCI-CTCAE 4.03 (National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 .)
Einstufung einzelner neurologischer Symptome neurologischer Toxizität zur Bestimmung des übergreifenden Schweregrades

Unerwünschtes Ereignis	Schweregrad 1	Schweregrad 2	Schweregrad 3	Schweregrad 4
Delirium	Leichter akuter Verwirrheitszustand	Moderater und akuter Verwirrheitszustand; Einschränkung von instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Schwerer und akuter Verwirrheitszustand; Einschränkung von Aktivitäten des täglichen Lebens zur Selbstversorgung; Hospitalisierung indiziert	Lebensbedrohliche Folgen; drohender Schaden des Patienten oder anderer; Hospitalisierung indiziert
Dysphasie*	Bewusste Wahrnehmung von rezeptiven oder expressiven Merkmalen; Fähigkeit zur Kommunikation nicht beeinträchtigt	Moderate rezeptive oder expressive Merkmale; Fähigkeit zur spontanen Kommunikation beeinträchtigt	Schwere rezeptive oder expressive Merkmale; beeinträchtigte Fähigkeit zu lesen, schreiben oder verständlich zu kommunizieren	Nicht zutreffend
Enzephalopathie	Leichte Symptome	Moderate Symptome; Einschränkung der instrumentellen ATL	Schwere Symptome; Einschränkung der selbstversorgenden ATL	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert
Getrübter Bewusstseinszustand	Verminderte Aufmerksamkeit	Sedierung, langsame Reaktion auf Stimuli; Einschränkung der instrumentellen ATL	Schwer aufzuwecken	Lebensbedrohliche Folgen;
Kopfschmerzen	Leichte Schmerzen	Moderate Schmerzen; Einschränkung der instrumentellen ATL	Starke Schmerzen; Einschränkung der selbstversorgenden ATL	Nicht zutreffend
Krampfanfall	Kurzer partieller Krampfanfall und keine Bewusstlosigkeit	Kurzer generalisierter Krampfanfall	Mehrere Krampfanfälle trotz medizinischer Intervention	Lebensbedrohlich; verlängerte wiederholte Krampfanfälle
Schwindelgefühl	Leichte Unsicherheit oder Bewegungsempfindung	Moderate Unsicherheit oder Bewegungsempfindung; Einschränkung der instrumentellen ATL	Schwere Unsicherheit oder Bewegungsempfindung; Einschränkung der selbstversorgenden ATL	Nicht zutreffend
Tremor	Leichte Symptome	Moderate Symptome; Einschränkung der instrumentellen ATL	Schwere Symptome; Einschränkung der selbstversorgenden ATL	Nicht zutreffend
Verwirrtheit	Leichte Desorientierung	Moderate Desorientierung; Einschränkung der instrumentellen ATL	Schwere Desorientierung; Einschränkung der selbstversorgenden ATL	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert
Zerebrales Ödem†	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert

* Umfasst auch Aphasie

† Der Begriff für unerwünschte Ereignisse, der in der NCI CTCAE Version 4.03 verwendet wird, ist „Zerebrales Ödem“
NCI: National Cancer Institute, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ATL: Aktivitäten des täglichen Lebens

Tabelle 3: Einstufung und Behandlungseffaden für neurologische Toxizitäten

Schweregrad der neurologischen Toxizitäten*	Kortikosteroide und Antikonvulsiva
Schweregrad 1 (leicht oder asymptomatisch)	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z.B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Wenn diese mindestens 72 Stunden nach der Infusion auftreten, den Patienten beobachten. Wenn diese weniger als 72 Stunden nach der Infusion auftreten und die Symptome durch unterstützende Maßnahmen allein nicht kontrolliert werden können, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden für 2 bis 3 Tage in Betracht ziehen.
Schweregrad 2 (moderat)	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z.B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 Stunden für 2 bis 3 Tage oder länger bei anhaltenden Symptomen initiieren. Bei einer gesamten Steroidexposition von mehr als 3 Tagen Ausschleichen in Betracht ziehen. Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlimmert, die Dosis und/oder Häufigkeit von Dexamethason auf bis zu maximal 20 mg i.v. alle 6 Stunden erhöhen. Wenn nach weiteren 24 Stunden noch keine Besserung eintritt, die Symptome rasch fortschreiten oder lebensbedrohliche Komplikationen auftreten, Verabreichung von Methylprednisolon (2 mg/kg Aufsättigungsdosis, gefolgt von 2 mg/kg, aufgeteilt auf 4-mal täglich; innerhalb von 7 Tagen ausschleichen)
Schweregrad 3 (schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhauseinweisung oder Verlängerung des Aufenthalts; invalidisierend)	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z.B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Behandlung mit Dexamethason 10 bis 20 mg i.v. alle 8 bis 12 Stunden initiieren. Steroide werden bei isolierten Kopfschmerzen Grad 3 nicht empfohlen. Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlimmert, auf Methylprednisolon eskalieren (2 mg/kg Initialaufsättigungsdosis, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf 4-mal täglich; Ausschleichen innerhalb von 7 Tagen). Wenn ein zerebrales Ödem vermutet wird, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, falls erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation) und Cyclophosphamid 1,5 g/m ² verabreichen.
Schweregrad 4 (lebensbedrohlich)	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z.B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden initiieren. Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlimmert, auf hochdosiertes Methylprednisolon eskalieren (2 g Initialaufsättigungsdosis, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf 4-mal täglich; Ausschleichen innerhalb von 7 Tagen). Wenn ein zerebrales Ödem vermutet wird, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, falls erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation) und Cyclophosphamid 1,5 g/m ² verabreichen.

*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. Patientenberatung

- Weisen Sie die Patienten an, die Gebrauchsinformation (Packungsbeilage) zu lesen
- Sprechen Sie mit den Patienten über die Risiken eines CRS und neurologischer Toxizitäten und weisen Sie sie an, sich bei Auftreten eines der folgenden Anzeichen sofort in ärztliche Behandlung zu begeben:

Neurologische Toxizität	CRS
Verwirrtheit	Fieber
Verminderte Aufmerksamkeit (Bewusstseinsstörung)	Schüttelfrost oder Zittern
Schwierigkeiten beim Sprechen oder undeutliche Aussprache	Müdigkeit
Zittern (Tremor)	Herzrasen oder unregelmäßiger Herzschlag
Angstgefühle	Schwindelgefühl und Kurzatmigkeit
Schwindelgefühle	
Kopfschmerzen	

- Übergeben Sie dem Patienten die Patientenkarte und informieren Sie darüber:
 - dass die Symptome, auf die geachtet werden soll, auch auf der Patientenkarte beschrieben sind
 - dass die Patientenkarte immer bei sich zu tragen ist und sie dem Arzt oder der Pflegekraft beim Besuch und im Krankenhaus zu zeigen ist
 - dass die Chargennummer und Kontaktdaten auf der Patientenkarte vom Arzt, der die Breyanzi-Behandlung durchführt, eingetragen werden
- Weisen Sie die Patienten an
 - für mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben
 - für mindestens 8 Wochen nach der Breyanzi-Infusion kein Fahrzeug zu lenken und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen

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

Patienten, die mit Breyanzi behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. Die Patienten sollten ein Leben lang auf sekundäre Malignitäten überwacht werden.

Wenn ein sekundäres Malignom auf T-Zellen zurückgeführt wird oder wenn es im Verdacht steht, in Kausalzusammenhang mit Breyanzi zu stehen, sollte das Unternehmen kontaktiert werden, um Anweisungen zur Entnahme von Tumorproben für Transgentests zu erhalten. Eine Probe des Tumorgewebes wird angefordert, um das Vorhandensein des Breyanzi-Transgens zu testen.

Wenn nach der Behandlung mit Breyanzi eine sekundäre Malignität auftritt, werden die Ärzte gebeten, das Unternehmen direkt über die folgenden Kontaktmöglichkeiten zu kontaktieren:

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

10. 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 und Schwangerschaft dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG), Traisengasse 5, 1200 Wien (Fax: + 43 50 555 36207, Webseite: <https://nebenwirkung.basg.gv.at/>) zu melden, oder direkt an den Zulassungsinhaber von Breyanzi:

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

11. Kontaktdaten des Zulassungsinhabers

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

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

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.

National Cancer Institute, N. I. (n.d.). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 .

