



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®

 **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 18.

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 einschließlich ICANS | 12 |
| 7.1. Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizität einschließlich ICANS | 12 |
| 7.2. Einstufung von neurologischen Toxizitätsereignissen | 12 |
| 7.3. Behandlung von neurologischer Toxizität einschließlich ICANS | 13 |
| 8. Transgen-Assay-Test-Service bei sekundären Malignomen | 16 |
| 9. Patientenberatung | 17 |
| 10. Meldung von Nebenwirkungen | 18 |
| 11. Kontaktdaten des Zulassungsinhabers | 18 |
| 12. Quellenangaben | 18 |

Liste der Tabellen

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Einstufung und Behandlungsempfehlungen bei CRS | 11 |
| Tabelle 2: Einstufung und Behandlungsempfehlungen bei neurologischer Toxizität (NT), einschließlich ICANS | 14 |

Liste der Abkürzungen

| Abkürzung | Definition |
|------------------|--|
| CAR | Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric antigen receptor) |
| CD | Differenzierungscluster (cluster of differentiation) |
| CRS | Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine release syndrome) |
| CVVHD | Kontinuierliche Venovenöse Hämodialyse |
| EBMT | European Society for Blood and Marrow Transplantation |
| EGFRt | Trunkierter epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (truncated epidermal growth factor receptor) |
| FiO ₂ | Inspiratorische Sauerstofffraktion (fraction of inspired oxygen) |
| ICANS | Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom |
| i.v. | Intravenös |
| mAB | Monoklonaler Antikörper (monoclonal antibody) |
| 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), neurologischen Toxizitäten einschließlich des Immuneffektorzellen-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) und durch T-Zell verursachte sekundäre Malignome. 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 Patienten* 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 Patienten sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht 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 einschließlich ICANS, die tödlich 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 2 zu behandeln.

Breyanzi expandiert nach der Verabreichung von Tocilizumab und Kortikosteroiden weiter.

T-Zell verursachte sekundäre Malignome, einschließlich chimärer Antigenrezeptor (CAR)-positiver Malignome, wurden innerhalb von Wochen und bis zu mehreren Jahren nach der Behandlung hämatologischer Malignome mit einer CD19-gerichteten CAR-T-Zelltherapie berichtet. Es ist zu Todesfällen gekommen. Die Patienten sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden.

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 2
 - Tocilizumab gemäß CRS-Grad in Tabelle 1
 - Antiepileptika gemäß dem neurologischen Toxizitätsgrad in Tabelle 2.

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.

7. Neurologische Toxizität einschließlich ICANS

7.1. Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizität einschließlich ICANS

In klinischen Studien waren die häufigsten Manifestationen neurologischer Toxizität bei Patienten, die Breyanzi erhielten, Enzephalopathie, Tremor, Aphasie, Verwirrtheit (Delir), Kopfschmerzen, Ataxie und Schwindel. Krampfanfälle und gelegentlich Hirnödeme sind bei mit Breyanzi behandelten Patienten ebenfalls aufgetreten. 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.

Es liegen Berichte über Ereignisse mit tödlichem Verlauf von ICANS nach dem Inverkehrbringen vor.

7.2. Einstufung von neurologischen Toxizitätsereignissen

Die Patienten sollten auf neurologische Toxizitäten überwacht werden. Der Grad der neurologischen Toxizität wird durch das schwerste Neurotoxizitätsereignis bestimmt, das nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen ist. In Tabelle 2 finden Sie eine Beschreibung des neurologischen Toxizitätsgrades, einschließlich der Symptome.

7.3. Behandlung von neurologischer Toxizität einschließlich ICANS

- 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
- Wenn eine neurologische Toxizität vermutet wird, ist diese gemäß den Empfehlungen in Tabelle 2 zu behandeln. Andere Ursachen für neurologische Symptome, einschließlich vaskulärer Ereignisse, sollen ausgeschlossen werden. Eine intensivmedizinische supportive Therapie sollte für schwere oder lebensbedrohliche neurologische Toxizitäten bereitgestellt werden.
- Wird bei einer neurologischen Toxizität gleichzeitig ein CRS vermutet, geben Sie:
 - Kortikosteroide gemäß der aggressiveren Intervention basierend auf dem CRS und den neurologischen Toxizitätsgraden in Tabelle 1 und Tabelle 2
 - Tocilizumab gemäß CRS-Schweregrad in Tabelle 1
 - Antiepileptika gemäß dem neurologischen Toxizitätsgrad in Tabelle 2

Tabelle 2: Einstufung und Behandlungseffizienzen bei neurologischer Toxizität (NT), einschließlich ICANS

| Schweregrad der neurologischen Toxizität einschließlich Darstellung der Symptome ^a | Kortikosteroide und Antikonvulsiva |
|---|--|
| <p>Schweregrad 1* Leicht oder asymptomatisch. oder ICE-Score 7-9^b oder Getrübter Bewusstseinszustand^c: wacht spontan auf</p> | <p>Nicht sedierende Antikonvulsiva (z.B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Wenn diese mindestens 72 Stunden nach der Infusion auftreten, den Patienten beobachten. Wenn weniger als 72 Stunden nach der Infusion, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden für 2-3 Tage.</p> |
| <p>Schweregrad 2* Moderat oder ICE-Score 3-6^b oder Getrübter Bewusstseinszustand^c: wacht auf Ansprache auf</p> | <p>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. Bei einer Kortikosteroidexposition von insgesamt mehr als 3 Tagen ein 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)</p> |
| <p>Schweregrad 3* Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder Verlängerung des Aufenthalts; invalidisierend oder ICE-Score 0-2^b <i>wenn der ICE-Score 0 ist, der Patient aber aufweckbar ist (z. B. wach mit globaler Aphasie) und eine Beurteilung erfolgen kann.</i> oder Getrübter Bewusstseinszustand^c: erwacht nur bei taktilem Reizung, oder Krampfanfälle^c, entweder: • jeder klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet, oder • nicht-krampfartige Anfälle auf dem EEG, die bei Intervention abklingen, oder erhöhter ICP^c: fokales/lokales Ödem in der Neurobildgebung</p> | <p>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. Kortikosteroide 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/m² verabreichen.</p> |

| | |
|---|--|
| <p>Schweregrad 4* Lebensbedrohlich oder ICE-Score^b 0 oder Getrübter Bewusstseinszustand^c, entweder: • der Patient ist nicht aufweckbar oder benötigt starke oder sich wiederholende taktile Reize, um zu erwachen, oder • Stupor oder Koma, oder Krampfanfälle^c, entweder: • lebensbedrohlicher länger anhaltender Krampfanfall (> 5 Minuten) oder • sich wiederholende klinische oder elektrische Anfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand, oder motorische Befunde^c: • tiefgreifende fokale motorische Schwäche wie z. B. Hemiparese oder Paraparese, oder erhöhter ICP/Hirnödem^c, mit Anzeichen/Symptomen wie z. B.: • diffuses Hirnödem in der Neurobildgebung oder • dezerebrale oder dekorticale Körperhaltung oder • Lähmung des VI. Hirnnervs oder • Papillenödem oder • Cushing-Triade</p> | <p>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 Methylprednisolon eskalieren (2 mg/kg Aufsättigungsdosis, gefolgt von 2 mg/kg, aufgeteilt auf 4-mal täglich; innerhalb von 7 Tagen ausschleichen). 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/m² verabreichen.</p> |
|---|--|

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; NCI: *National Cancer Institute*; ASTCT: *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*; EEG = Elektroenzephalogramm; ICE = Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*); ICP = intrakranieller Druck (*intracranial pressure*)

* Einstufung nach NCI CTCAE oder ASTCT/ICANS

^a Die Behandlung richtet sich nach dem schwerwiegendsten Ereignis, das nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen ist.

^b Wenn der Patient aufweckbar ist und eine ICE-Beurteilung erfolgen kann, ist zu beurteilen: Orientierung (Orientierung bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); Benennung (Benennung von 3 Objekten, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); Befolgen von Anweisungen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie Ihre Augen und strecken Sie Ihre Zunge heraus“ = 1 Punkt); Schreiben (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt) und Aufmerksamkeit (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht aufweckbar und nicht in der Lage ist, eine ICE-Beurteilung durchzuführen (ICANS-Schweregrad 4) = 0 Punkte

^c Auf keine andere Ursache zurückzuführen

8. 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. Medizinische Fachkräfte sollten ihre Patienten darüber informieren, wie wichtig es ist, der Übertragung ihrer Proben an Bristol Myers Squibb für Transgentests zuzustimmen.

Eine Probe des Tumor mit bestätigter aktiver Krankheitsbeteiligung wird angefordert, um das Vorhandensein des Breyanzi-Transgens zu testen. Die am besten geeignete Probe für die Untersuchung ist die ursprüngliche diagnostische Tumorprobe, die zuvor entnommen und für die Diagnose des sekundären Malignoms verwendet wurde. Wenn die ursprüngliche diagnostische Tumorprobe nicht verfügbar ist, ist eine Tumorprobe, die nach der Diagnose entnommen wurde und bei der bestätigt wurde, dass sie mit dem sekundären Malignom in Verbindung steht, akzeptabel. Im Falle eines sekundären Malignoms mit Knochenmarkbeteiligung ist, sofern verfügbar, Knochenmarkaspirat die bevorzugte Probe zur Testung gegenüber einer Knochenmarkbiopsie. Neben Tumorproben kann auch peripheres Blut angefordert werden, das bei der Diagnose der sekundären Malignität entnommen wurde.

Wenn Breyanzi-Transgen-Spiegel in der Tumorprobe in qualifizierenden Mengen nachgewiesen werden, wird eine Analyse der Insertionsstelle durchgeführt, um die Klonalität der transduzierten Zellpopulation zu beurteilen, indem die Häufigkeit und der Ort der Insertionsstellen identifiziert werden, um festzustellen, ob bei der Entwicklung des Malignoms eine Insertionsmutagenese vermutet wird. Bei Verdacht auf eine Insertionsmutagenese können weitere Tests durchgeführt werden, um die Beteiligung der Gentherapie an dem sekundären Malignom zu untersuchen.

Einzelheiten zu den Arten und Mengen der für die Tests akzeptablen Tumor- und Blutproben sowie Informationen zu den durchzuführenden Tests finden Sie im Protokoll CA082-085 Transgene Assay Service auf <https://clinicaltrials.gov> unter der Studie NCT06357754.

Die Testergebnisse können dem berichtenden Arzt auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden.

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

9. Patientenberatung

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

| Neurologische Toxizität | CRS |
|---|--|
| Die folgenden Symptome können Symptome von ICANS sein: | |
| 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 | |

Raten Sie den Patienten, mit ihrem Arzt zu sprechen, wenn sie eine neue Schwellung der Drüsen (Lymphknoten) oder Veränderungen in ihrer Haut bemerken, wie z. B. neue Hautausschläge oder Knoten, die Anzeichen für eine neue Krebsart sein können.

- 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

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.

