



Behördlich angeordnetes
Informationsmaterial

Leitfaden

für Angehörige der Gesundheitsberufe

BREYANZI®

(Lisocabtagen Maraleucel)

Dieses Informationsmaterial wurde als risikominimierende Massnahme durch Swissmedic angeordnet. Es soll sicherstellen, dass Angehörige der Heilberufe die besonderen Sicherheitsanforderungen von BREYANZI® (Lisocabtagene Maraleucel) kennen und berücksichtigen. Die rechtliche Verantwortung für das Informationsmaterial liegt bei Bristol-Myers Squibb.

Inhaltsverzeichnis

Liste der Tabellen	4
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Einleitung	5
2 Zusätzliche Massnahmen zur Risikominimierung.....	5
3 Wichtige Punkte vor der Verabreichung von BREYANZI®	6
Detaillierte Anweisungen zum Handhabungs- und Auftauprozess für BREYANZI® sind im Leitfaden zur Handhabung und Verabreichung des Medikaments enthalten.	
4 Patientenüberwachung nach der Verabreichung von BREYANZI®	6
5 Sicherheitsrisiken in Verbindung mit BREYANZI®	7
6 Zytokinfreisetzungssyndrom	7
6.1 Anzeichen und Symptome eines Zytokinfreisetzungssyndroms.....	7
6.2 Behandlung eines Zytokinfreisetzungssyndroms.....	7
7 Neurologische Toxizität	10
7.1 Symptome einer neurologischen Toxizität.....	10
7.2 Einstufung neurologischer Toxizitätsereignisse.....	10
7.3 Behandlung einer neurologischen Toxizität.....	10
8 Transgen-Assay-Service bei Zweitmalignomen	13
9 Beratung von Patientinnen und Patienten	14
10 Meldung von Nebenwirkungen.....	15
11 Kontaktangaben des Unternehmens.....	15
12 Quellenangaben	15

Liste der Tabellen

Tabelle 1:	Anleitung zur Einstufung und Behandlung bei Zytokinfreisetzungssyndrom	9
Tabelle 2:	Einstufung gemäss CTCAE v4.03 einzelner Symptome einer neurologischen Toxizität zur Bestimmung des entsprechenden übergreifenden Schweregrads	11
Tabelle 3:	Einstufung von neurologischen Toxizitäten und Behandlungsleitfaden	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Definition
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	Differenzierungscluster
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation (Europäische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation)
EU	Europäische Union
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
HCP	Angehörige der Gesundheitsberufe
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom
i. v.	intravenös
mAb	monoklonaler Antikörper
NCI	National Cancer Institute (Nationales Krebsinstitut)
RMP	Risikomanagementplan
scFv	einkettiges variables Fragment

1 Einleitung

BREYANZI® (Lisocabtagen Maraleucel) ist ein gegen Differenzierungscluster 19 (CD19) gerichtetes, genetisch modifiziertes, autologes zellbasiertes Medikament, das aus gereinigten CD8+- und CD4+-T-Zellen besteht, die ex vivo unter Verwendung eines replikationsinkompetenten lentiviralen Vektors separat transduziert wurden. Es werden chimäre Anti-CD19-Antigenrezeptoren (CAR) mit einer einkettigen variablen Fragment-Bindungsdomäne von einem murinen CD19-spezifischen monoklonalen Antikörper (FMC63), ein Teil der 4-1BB co-stimulatorischen Endodomäne und CD3zeta (ζ) Kettensignaldomänen und ein nicht-funktioneller verkürzter epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor exprimiert.

BREYANZI® enthält CAR-positive lebensfähige T-Zellen, die aus einer definierten Zusammensetzung von CD8+- und CD4+-Zellkomponenten bestehen. Jede 4,6-ml-Komponenten-Durchstechflasche enthält Lisocabtagen Maraleucel in einer chargenspezifischen Konzentration autologer T-Zellen, die genetisch modifiziert wurden und anti-CD19-CAR-positive lebensfähige T-Zellen exprimieren. Das Medikament ist in einer oder mehreren Durchstechflaschen mit einer Zelldispersion von $5,1-322 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen ($1,1-70 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/ml) für jede in einer Kryokonservierungslösung suspendierte Komponente verpackt.

Die Behandlung umfasst eine Einzeldosis zur Infusion mit einer Dispersion zur Infusion CAR-positiver lebensfähiger T-Zellen in einer oder mehreren Durchstechflaschen.

Informationen hinsichtlich Indikation und Dosierung sind in der zugelassenen Schweizer Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch zu finden.



2 Zusätzliche Massnahmen zur Risikominimierung

Dieser Informationsleitfaden ist Teil der zusätzlichen Massnahmen zur Risikominimierung bei BREYANZI® und enthält Hinweise über ausgewählte BREYANZI®-assoziierte Nebenwirkungen, wie beispielsweise das Zytokinfreisetzungssyndrom und neurologische Toxizitäten, einschliesslich des immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS). Dies sind nicht alle mit BREYANZI® assoziierten Nebenwirkungen. Weitere Informationen sind in der BREYANZI®-Fachinformation zu finden.

Spitäler und die ihnen angeschlossenen Zentren dürfen BREYANZI® nur applizieren, wenn sie gemäss dem vereinbarten Programm für die kontrollierte Abgabe dazu qualifiziert sind:

- Sicherstellung des sofortigen Zugangs vor Ort zu mindestens 2 Tocilizumab-Behandlungen pro Patientin/Patient vor der BREYANZI®-Infusion. Das Behandlungszentrum muss innert 8 Stunden nach jeder vorgängigen Behandlung eine weitere Tocilizumab-Behandlung verfügbar haben.
- Angehörige der Gesundheitsberufe, die an der Behandlung einer Patientin/eines Patienten beteiligt sind, haben das Schulungsprogramm absolviert.

Ärztinnen und Ärzte, von denen erwartet wird, dass sie BREYANZI® verschreiben, aushändigen oder Patienten verabreichen, müssen anhand des vereinbarten entsprechenden Programms das Schulungsprogramm absolviert haben.

3 Wichtige Punkte vor der Verabreichung von BREYANZI®

Detaillierte Anweisungen zum Handhabungs- und Auftauprozess für BREYANZI® sind im Leitfaden zur Handhabung und Verabreichung des Medikaments enthalten.

Als Minderung der mit der BREYANZI®-Behandlung verbundenen Sicherheitsrisiken müssen CAR T-Behandlungszentren vor der Bestellung von BREYANZI® die in diesem Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe beschriebenen Risikominderungsmaßnahmen einhalten.

BREYANZI® muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum verabreicht werden.

Spitäler und assoziierte Zentren müssen vor der Infusion sicherstellen, dass mindestens 2 Tocilizumab-Behandlungen bei allfälligem CRS für eine sofortige Verwendung vor Ort vor der Infusion verfügbar sind. Das Behandlungszentrum muss innert 8 Stunden nach jeder vorgängigen Behandlung eine weitere Tocilizumab-Behandlung verfügbar haben.

Die BREYANZI®-Therapie muss unter Leitung und Aufsicht einer Ärztin/eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen eingeleitet werden, die/der bezüglich der Verabreichung und Behandlung von Patienten, die mit BREYANZI® behandelt werden, geschult worden ist. Das Behandlungszentrum ist dafür verantwortlich, dass dieser Leitfaden allen Beteiligten zur Verfügung gestellt wird.

Aufgrund der mit der BREYANZI®-Behandlung verbundenen Risiken muss die Infusion verschoben werden, wenn bei einer Patientin/einem Patienten einer der folgenden Befunde vorliegt:

- Noch andauernde schwerwiegende Nebenwirkungen (insbesondere pulmonale oder kardiale Nebenwirkungen oder Hypotonie), einschliesslich solcher nach vorherigen Chemotherapien
- Aktive unkontrollierte Infektion oder entzündliche Erkrankung
- Aktive Graft-versus-Host-Krankheit

4 Patientenüberwachung nach der Verabreichung von BREYANZI®

Die Patientinnen und Patienten sollten mindestens während der ersten Woche nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten hin überwacht werden. Anschliessend sollte die Patientin/der Patient nach Ermessen der Ärztin/des Arztes entsprechend dem Gesamtzustand der Patientin/des Patienten überwacht werden. Patientinnen und Patienten sind nach der Infusion mindestens 2 Wochen lang auf Anzeichen und Symptome eines CRS zu überwachen. Bei ersten Anzeichen oder Symptomen eines Zytokinfreisetzungssyndroms oder schwerwiegenden neurologischen Komplikationen ist die Patientin/der Patient zur Überwachung ins Spital einzuweisen.

Patientinnen und Patienten müssen angewiesen werden, für mindestens 2 Wochen nach der Infusion in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

Patientinnen und Patienten sowie die Betreuer sollten über das mögliche verzögerte Auftreten eines CRS und/oder neurologischer Toxizitäten informiert und angewiesen werden, umgehend eine Ärztin oder einen Arzt aufzusuchen, wenn bei den Patientinnen/Patienten Anzeichen oder Symptome eines CRS und/oder neurologischer Toxizitäten auftreten.

Die European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT, Europäische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation) führt ein Register bezüglich Nachkontrollen bei Patienten, die BREYANZI® erhalten haben. Angehörige der Gesundheitsberufe müssen die Patientinnen und Patienten informieren, dass es wichtig ist, zu einem solchen Register beizutragen. Sie sollen ihnen die Aufnahme in das Register vorschlagen, das von der EBMT für langfristige Nachkontrollen bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit nach der Behandlung mit Breyanzi über bis zu 15 Jahre nach der Infusion geführt wird.

Weitere Informationen erhalten Sie von registryhelpdesk@ebmt.org

5 Sicherheitsrisiken in Verbindung mit BREYANZI®

Nach einer BREYANZI®-Infusion kann es zu einem Zytokinfreisetzungssyndrom, einschliesslich tödlicher oder lebensbedrohlicher Reaktionen, kommen. Bei den ersten Anzeichen eines CRS muss eine Behandlung mit unterstützenden Massnahmen, Tocilizumab bzw. Tocilizumab mit Kortikosteroiden wie in Tabelle 1 beschrieben eingeleitet werden.

Neurologische Toxizitäten, einschliesslich ICANS, die schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können, sind nach der Behandlung mit BREYANZI® aufgetreten, auch gleichzeitig mit CRS, nach Abklingen des CRS und ohne CRS. Bei Verdacht auf neurologische Toxizitäten ist gemäss den Empfehlungen in Tabelle 4 vorzugehen.

6 Zytokinfreisetzungssyndrom

6.1 Symptome eines Zytokinfreisetzungssyndroms

Ein Zytokinfreisetzungssyndrom ist eine nicht antigenspezifische Toxizität, die als Folge einer hochgradigen Immunaktivierung aufgrund des Wirkmechanismus von BREYANZI® auftritt .

Klinische Symptome und Schweregrad des CRS sind sehr variabel und reichen von leichten, grippeähnlichen Symptomen bis zu multiplem Organversagen. Fieber ist eines der Kennzeichen eines CRS.

Die Behandlung kann durch Begleiterkrankungen erschwert werden.

Bei einem schweren oder lebensbedrohlichen CRS sind eine Überwachung auf der Intensivstation und eine unterstützende Therapie zu erwägen.

In klinischen Studien umfassten die häufigsten Manifestationen des CRS bei Patientinnen und Patienten, die BREYANZI® erhielten, Pyrexie, Hypotonie, Tachykardie, Schüttelfrost, Hypoxie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Dyspnoe und Fatigue.

6.2 Behandlung eines Zytokinfreisetzungssyndroms

Die Patientinnen und Patienten sind in der ersten Woche nach der Infusion mindestens täglich auf Anzeichen und Symptome eines CRS zu überwachen. Anschliessend sollte die Patientin/der Patient nach Ermessen der Ärztin/des Arztes entsprechend dem Gesamtzustand der Patientin/des Patienten überwacht werden. Die Patientinnen und Patienten sind nach der Infusion mindestens 2 Wochen lang auf Anzeichen und Symptome eines CRS zu überwachen.

- Patientinnen und Patienten sowie die Betreuer sollten über das mögliche verzögerte Auftreten eines CRS informiert und angewiesen werden, umgehend eine Ärztin oder einen Arzt aufzusuchen, wenn bei den Patientinnen/Patienten Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten.
- Ein CRS kann anhand des klinischen Erscheinungsbildes erkannt werden. Andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie sind jedoch in Betracht zu ziehen bzw. entsprechend zu behandeln. Hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagenaktivierungssyndrom sollte bei Patientinnen/Patienten mit schwerem oder nicht ansprechendem CRS in Betracht gezogen werden.
- Bei den ersten Anzeichen eines CRS muss je nach Indikation in Tabelle 1 eine Behandlung mit unterstützenden Massnahmen, Tocilizumab bzw. Tocilizumab und Kortikosteroiden eingeleitet werden.
- Patientinnen und Patienten mit CRS müssen bis zum Abklingen der Symptome hinsichtlich Herz- und Organfunktionen sorgfältig überwacht werden.
- Bei einem schweren oder lebensbedrohlichen CRS sind eine Überwachung auf der Intensivstation und eine unterstützende Therapie zu erwägen.
- Bei einer mutmasslichen neurologischen Nebenwirkung nebst einem Zytokinfreisetzungssyndrom ist wie folgt vorzugehen:
 - Kortikosteroide nach der intensiven Intervention basierend auf dem CRS und den neurologischen Toxizitätsgraden in den Tabellen 1 und 4
 - Tocilizumab gemäss CRS-Grad in Tabelle 1
 - Antiepileptika gemäss neurologischem Toxizitätsgrad in Tabelle 4.

Tabelle 1: Anleitung zur Einstufung und Behandlung bei Zytokinfreisetzungssyndrom

CRS-Grad ¹	Tocilizumab	Kortikosteroide ^a
Grad 1: Fieber	Wenn das Symptom 72 Stunden oder mehr nach der Infusion einsetzt, symptomatisch behandeln – da Tocilizumab nicht empfohlen wird. Wenn das Symptom weniger als 72 Stunden nach der Infusion auftritt, ist Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg) zu erwägen.	Wenn das Symptom 72 Stunden oder mehr nach der Infusion einsetzt, symptomatisch behandeln – da Kortikosteroide nicht empfohlen werden. Wenn das Symptom weniger als 72 Stunden nach der Infusion auftritt, ist Dexamethason 10 mg i.v. alle 24 Stunden zu erwägen.
Grad 2: Die Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen darauf an. Fieber, Sauerstoffbedarf von weniger als 40 % FiO ₂ oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder die niedrige Dosis eines Vasopressors anspricht, oder Organtoxizität 2. Grades.	Gabe von Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde (max. 800 mg).	Falls Symptome 72 Stunden oder mehr nach der Infusion einsetzen, ist Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden zu erwägen. Wenn Symptome weniger als 72 Stunden nach der Infusion auftreten, ist Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden zu verabreichen.
	Bei rascher Progression bzw. ausbleibender Besserung innert 24 Stunden Tocilizumab wiederholen. Nicht mehr als 3 Tocilizumab-Behandlungen innert 24 Stunden bzw. 4 Tocilizumab-Behandlungen gesamthaft überschreiten. Dosis und Häufigkeit von Dexamethason erhöhen (10 mg bis 20 mg i.v. alle 6 bis 12 Stunden). Wenn keine Besserung bzw. fortgesetzte rasche Progression eintritt, maximieren Sie Dexamethason, wechseln Sie bei Bedarf zu hoch dosiertem Methylprednisolon 2 mg/kg. Nach 2 Tocilizumab-Behandlungen sind andere Immunsuppressiva zu erwägen.	
Grad 3: Die Symptome erfordern eine verstärkte Intervention und sprechen darauf an. Fieber, Sauerstoffbedarf 40 % FiO ₂ oder höher oder Hypotonie, die hochdosierte oder mehrere Vasopressoren erfordert, oder Organtoxizität von Grad 3 oder Transaminaseanstieg von Grad 4.	Gemäss Grad 2.	Gabe von Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 Stunden.
	Bei rascher Progression bzw. ausbleibender Besserung innert 24 Stunden Tocilizumab und Kortikosteroide gemäss Grad 2 erhöhen.	
Grad 4: Lebensbedrohliche Symptome. Bedarf für Beatmungsunterstützung, kontinuierliche venöse Hämodialyse oder Organtoxizität von Grad 4 (ausser Transaminitis).	Gemäss Grad 2.	Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden verabreichen.
	Bei rascher Progression bzw. ausbleibender Besserung innert 24 Stunden Tocilizumab und Kortikosteroide gemäss Grad 2 erhöhen.	

^a Wenn Steroide begonnen werden, sind mindestens drei Behandlungen nötig bzw. sie sind bis zu einer vollständigen Abheilung der Symptome fortzusetzen. Ausschleichung erwägen.

Abkürzungen: CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom, FiO₂: inspiratorische Sauerstofffraktion, i.v.: intravenös.

7 Neurologische Toxizität

7.1 Symptome einer neurologischen Toxizität

In klinischen Studien umfassten die häufigsten Manifestationen neurologischer Toxizitäten bei Patientinnen/Patienten, die BREYANZI® erhielten, Enzephalopathie, Tremor, Aphasie, Delirium, Kopfschmerzen, Ataxie und Schwindel. Bei Patientinnen/Patienten, die mit BREYANZI® behandelt wurden, sind zudem Krampfanfälle und in seltenen Fällen ein Hirnödem aufgetreten. Eine ausführlichere Beschreibung der Manifestationen neurologischer Toxizitäten in den klinischen Studien zu BREYANZI® ist in der lokalen Kennzeichnung und den entsprechenden Abschnitten zu finden.

7.2 Einstufung neurologischer Toxizitätsereignisse

Die Gesamtbewertung des Neurotoxizitätsereignisses basiert auf dem höchsten Grad gemäss den CTCAE-Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse) des National Cancer Institute (NCI, Nationales Krebsinstitut) für alle einzelnen neurologischen Symptome, die als Manifestationen von Neurotoxizität an diesem Tag (für den Tagesgrad) und im Verlauf des Ereignisses (für den Höchstgrad; siehe Tabelle 2) gelten.²

7.3 Behandlung einer neurologischen Toxizität

- Die Patientinnen und Patienten sind in der ersten Woche nach der Infusion mindestens täglich auf Anzeichen und Symptome von neurologischen Toxizitäten zu überwachen. Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche ist durch die Ärztin/den Arzt zu bestimmen und muss für mindestens 2 Wochen nach der Infusion andauern.
- Patientinnen und Patienten sowie die Betreuer sollten über das mögliche verzögerte Auftreten neurologischer Toxizitäten informiert und angewiesen werden, umgehend eine Ärztin oder einen Arzt aufzusuchen, wenn bei den Patientinnen/Patienten Anzeichen oder Symptome neurologischer Toxizitäten auftreten.
- Bei Verdacht auf neurologische Toxizitäten ist gemäss den Empfehlungen in Tabelle 3 vorzugehen. Andere Ursachen für neurologische Symptome sollten ausgeschlossen werden, einschliesslich vaskulärer Ereignisse. Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten ist eine unterstützende Intensivtherapie einzuleiten und eine kontinuierliche kardiopulmonale Überwachung muss gewährleistet werden.
- Bei einem mutmasslichen CRS nebst einer neurologischen Toxizität ist wie folgt vorzugehen:
 - Kortikosteroide nach der intensiven Intervention basierend auf dem CRS und den neurologischen Toxizitätsgraden in den Tabellen 1 und 3
 - Tocilizumab gemäss CRS-Grad in Tabelle 1
 - Antiepileptika gemäss neurologischem Toxizitätsgrad in Tabelle 3

Tabelle 2: Einstufung gemäss CTCAE v4.03 einzelner Symptome einer neurologischen Toxizität zur Bestimmung des entsprechenden übergreifenden Schweregrads

Bezeichnung der Nebenwirkung/ Domäne Neurotoxizitäten (NCI CTCAE Version 4.03) ²	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hirnödem ^a	n. z.	n. z.	n. z.	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert
Verwirrtheit	Leichte Desorientierung	Moderate Desorientierung; Einschränkung von instrumentellen Alltagsaktivitäten	Starke Desorientierung; Einschränkung von Alltagsaktivitäten und Selbstversorgung	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert
Delirium	Leichter akuter Verwirrheitszustand	Moderater und akuter Verwirrheitszustand; Einschränkung der instrumentellen Alltagsaktivitäten	Schwerer und akuter Verwirrheitszustand; Einschränkung von Alltagsaktivitäten und Selbstversorgung; Spitalaufenthalt indiziert	Lebensbedrohliche Folgen, potenziell schädliche Auswirkungen auf sich selber oder andere; Spitalaufenthalt indiziert
Getrübter Bewusstseinszustand	Verminderte Aufmerksamkeit	Sedierung, verlangsamte Reaktion auf Reize, Einschränkung von instrumentellen Alltagsaktivitäten	Schwer aufzuwecken	Lebensbedrohliche Folgen
Schwindelgefühl	Leichte Unsicherheit oder Empfindung von Bewegungen	Moderate Unsicherheit oder Empfindung von Bewegungen, Einschränkung von instrumentellen Alltagsaktivitäten	Schwere Unsicherheit oder Bewegungsempfindung, Einschränkung von Alltagsaktivitäten und Selbstversorgung	n. z.
Dysphasie ^b	Gewahrsein von rezeptiven oder expressiven Merkmalen, keine Einschränkung der Fähigkeit zu kommunizieren	Moderate rezeptive oder expressive Merkmale, eingeschränkte Fähigkeit spontan zu kommunizieren	Schwere rezeptive oder expressive Merkmale; eingeschränkte Fähigkeit zu lesen, zu schreiben oder verständlich zu kommunizieren	n. z.
Enzephalopathie	Leichte Symptome	Mittelschwere Symptome; Einschränkung instrumenteller Alltagsaktivitäten	Schwere Symptome; Einschränkung von Alltagsaktivitäten und Selbstversorgung	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert
Kopfschmerzen	Leichte Schmerzen	Moderate Schmerzen, Einschränkung instrumenteller Alltagsaktivitäten	Starke Schmerzen; Einschränkung von Alltagsaktivitäten und Selbstversorgung	n. z.
Krampfanfall	Kurzer partieller Krampfanfall ohne Bewusstlosigkeit	Kurzer generalisierter Krampfanfall	Mehrere Krampfanfälle trotz medizinischer Intervention	Lebensbedrohlich; anhaltende wiederholte Krampfanfälle
Zittern	Leichte Symptome	Mittelschwere Symptome; Einschränkung instrumenteller Alltagsaktivitäten	Schwere Symptome; Einschränkung von Alltagsaktivitäten und Selbstversorgung	n. z.

^a Die Nebenwirkungsbezeichnung gemäss NCI CTCAE Version 4.03 lautet «Hirnödem».

^b Umfasst auch Aphasie.

Abkürzungen: ADL: Alltagsaktivitäten; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events [Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse]; n. z.: nicht zutreffend; NCI: National Cancer Institute.

Tabelle 3: Einstufung von neurologischen Toxizitäten und Behandlungsleitfaden

Grad der neurologischen Toxizität (NCI CTCAE Version 4.03) ²	Kortikosteroide und Antikonvulsiva
Grad 1: Leicht oder asymptomatisch	Einleitung von nicht sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen. Falls Symptome weniger als 72 Stunden oder mehr nach der Infusion, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden über 2 bis 3 Tage erwägen. Wenn 72 Stunden oder mehr nach der Infusion, weiter überwachen.
Grad 2: Moderat	Einleitung von nicht sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen. Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 Stunden über 2 bis 3 Tage, bei anhaltenden Symptomen auch länger. Bei einer Kortikosteroidexposition von gesamthaft über 3 Tagen ist ein Ausschleichen zu erwägen. Wenn nach 24 Stunden keine Besserung oder eine Verschlechterung der neurologischen Toxizität eintritt, die Dosis bzw. Häufigkeit von Dexamethason bis zu einem Maximum von 20 mg i.v. alle 6 Stunden erhöhen. Falls nach weiteren 24 Stunden keine Besserung, rasch fortschreitende Symptome bzw. lebensbedrohliche Komplikationen auftreten, ist Methylprednisolon zu verabreichen (2 mg/kg Initialdosis, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf 4 Mal täglich; innert 7 Tagen ausschleichen).
Grad 3: Schwer bzw. medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Spitaleinweisung bzw. Verlängerung indiziert; Behinderung	Einleitung von nicht sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen. Dexamethason 10 bis 20 mg i.v. alle 8 bis 12 Stunden. Kortikosteroide werden bei isolierten Kopfschmerzen vom Grad 3 nicht empfohlen. Wenn nach 24 Stunden eine Verschlechterung der neurologischen Toxizität oder keine Besserung eintritt, Eskalation auf Methylprednisolon (2 mg/kg Aufsattdosis, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf 4 Mal täglich; innert 7 Tagen ausschleichen). Bei Verdacht auf ein Hirnödem Hyperventilation und hyperosmolare Therapie erwägen. Hochdosiertes Methylprednisolon verabreichen (Dosis und Häufigkeit gemäss Grad 2) Bei Verdacht auf ein Hirnödem Hyperventilation und hyperosmolare Therapie erwägen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, bei Bedarf alle 24 Stunden wiederholen; je nach klinischer Indikation ausschleichen) und Cyclophosphamid 1,5 g/m ² .
Grad 4: Lebensbedrohlich	Einleitung von nicht sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen. Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden. Wenn nach 24 Stunden eine Verschlechterung der neurologischen Toxizität oder keine Besserung eintritt, zu Methylprednisolon wechseln (Dosis und Häufigkeit gemäss Grad 2). Bei Verdacht auf ein Hirnödem Hyperventilation und hyperosmolare Therapie erwägen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, bei Bedarf alle 24 Stunden wiederholen; je nach klinischer Indikation ausschleichen) und Cyclophosphamid 1,5 g/m ² .

Abkürzungen: i. v., intravenös

8 Transgen-Assay-Service bei Zweitmalignomen

Patientinnen und Patienten, die mit BREYANZI® behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. Die Patientinnen/Patienten sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden.

Wenn festgestellt wird, dass ein sekundäres Malignom T Zell-Ursprung hat oder wenn ein kausaler Zusammenhang mit BREYANZI® vermutet wird, ist das Unternehmen bezüglich Anweisungen für eine Entnahme von Tumorproben für Transgentests zu kontaktieren. Ärztinnen und Ärzte sollten ihre Patientinnen/Patienten darüber informieren, wie wichtig es ist, ihre Einwilligung zur Weitergabe ihrer Proben an BMS für Transgentests zu erteilen.

Eine Probe des Tumors mit bestätigter Krankheitsaktivität wird angefordert, um auf 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 eine Beteiligung am sekundären Malignom bestätigt wurde, akzeptabel. Im Falle eines sekundären Malignoms mit Knochenmarkbeteiligung ist ein Knochenmarkaspirat zur Untersuchung die bevorzugte Probe gegenüber einer Knochenmarkbiopsie, sofern verfügbar. Zusätzlich zu den Tumorproben kann auch peripheres Blut, das während der Diagnose des sekundären Malignoms entnommen wurde, zur Untersuchung angefordert werden.

Wenn BREYANZI®-Transgenspiegel in der Tumorprobe auf qualifizierenden Niveaus nachgewiesen werden, wird eine Analyse der Einstichstelle durchgeführt, um die Klonalität der transduzierten Zellpopulation zu beurteilen, indem die Häufigkeit und Stelle der Einstichstellen identifiziert werden, um festzustellen, ob bei der Entwicklung des Malignoms eine Insertionsmutagenese vermutet wird. Wenn eine Insertionsmutagenese vermutet wird, können weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um die Beteiligung der genmodifizierten Zelltherapie am sekundären Malignom zu untersuchen.

Einzelheiten zu den Arten und Mengen von Tumor- und Blutproben, die für die Untersuchungen akzeptabel sind, sowie Informationen zu den Untersuchungen, die durchgeführt werden, finden Sie im Beobachtungsprotokoll CA082085 Transgene Assay Service auf der englischen Website clinicaltrials.gov unter der Studie NCT06357754.

Die Untersuchungsergebnisse können der/dem berichtenden Ärztin/Arzt auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden.

Falls nach der Behandlung mit BREYANZI® ein sekundäres Malignom auftritt, werden Angehörige der Gesundheitsberufe gebeten, sich direkt über einen der folgenden Wege mit dem Unternehmen in Verbindung zu setzen:

E-Mail: medinfo.switzerland@bms.com

Telefon: 041 767 72 55

9 Beratung von Patientinnen und Patienten

Legen Sie der Patientin/dem Patienten nahe, die Patienteninformation zu lesen.

Sprechen Sie mit der Patientin/dem Patienten über die Risiken des CRS, neurologischer Toxizitäten, einschliesslich ICANS, und eines sekundären Malignoms mit T-Zell-Ursprung.

Patientinnen und Patienten sowie die Betreuer sollten über das mögliche verzögerte Auftreten eines CRS und/oder neurologischer Toxizitäten informiert und angewiesen werden, umgehend eine Ärztin oder einen Arzt aufzusuchen, wenn bei den Patientinnen/Patienten Anzeichen oder Symptome eines CRS und/oder neurologischer Toxizitäten auftreten. Weisen Sie sie darauf hin, sich in einem der folgenden Fälle sofort in ärztliche Behandlung zu begeben:

Neurologische Nebenwirkungen

Folgende Symptome können bei ICANS auftreten:

- Verwirrtheit
- Desorientierung in Zeit und/oder Ort
- verringerte Aufmerksamkeit (vermindertes Bewusstsein)
- Schwierigkeiten beim Sprechen oder undeutliches Sprechen
- Gedächtnisstörung
- Zittern (Tremor)
- Schwindelgefühl
- Kopfschmerzen
- Koordinations- und Gleichgewichtsstörung
- Schwäche oder Schwierigkeiten bei Bewegungen
- Lähmung

Zytokinfreisetzungssyndrom

- Fieber
- Schüttelfrost oder Zittern
- Müdigkeitsgefühl
- Schneller oder unregelmässiger Herzschlag
- Benommenheit und Kurzatmigkeit
- Schwierigkeiten beim Atmen

Allen Patientinnen und Patienten ist eine Patientenkarte auszuhändigen und sie sind über Folgendes zu informieren:

- Die Symptome, auf die zu achten ist, sind auch auf der Patientenkarte vermerkt.
- Die Patientenkarte muss immer bei sich getragen werden und ist allen Angehörigen der Gesundheitsberufe bei Terminen oder im Spital vorzuzeigen.
- Die Chargennummer und die Kontaktdaten werden von der Ärztin oder vom Arzt, die/der für die BREYANZI®-Behandlung zuständig ist, auf der Patientenkarte eingetragen.

Patientinnen und Patienten sind auf folgende Pflichten hinzuweisen:

- Für mindestens 2 Wochen nach der Infusion in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.
- Für mindestens 2 Wochen nach der Infusion von BREYANZI® sind das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen zu unterlassen.

10 Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung von Nebenwirkungen nach der Verabreichung von BREYANZI® ist sehr wichtig und ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Therapie. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer Nebenwirkung anzuzeigen.

Meldung von Nebenwirkungen an die Zulassungsinhaberin:

E-Mail: medinfo.switzerland@bms.com

Telefon: 041 767 72 55

11 Kontaktangaben des Unternehmens

Für Informationen zu Schulungsmaterial für Ärztinnen und Ärzte, die Schweizer Fachinformationen und Patienteninformationen oder bei Fragen wenden Sie sich bitte an:

E-Mail: medinfo.switzerland@bms.com

Telefon: 041 767 72 55

12 Quellenangaben

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 und Blood 2016;128(11):1533.

² National Cancer Institute, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03.

³ Schweizer Fachinformation zu BREYANZI® (www.swissmedicininfo.ch)

