

# Leitfaden

für Angehörige der Gesundheitsberufe

## ▼ **BREYANZI®** (Lisocabtagen Maraleucel)

Dieses Arzneimittel unterliegt zusätzlicher Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, den Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Rubrik «Unerwünschte Wirkungen» in der Schweizer Fachinformation.



# Inhaltsverzeichnis

Liste der Tabellen .....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
<b>1 Indikation.....</b>	<b>6</b>
<b>2 Zusätzliche Massnahmen zur Risikominimierung.....</b>	<b>6</b>
<b>3 Wichtige Punkte vor der Verabreichung von Breyanzi .....</b>	<b>7</b>
<b>4 Patientenüberwachung nach der Verabreichung von Breyanzi .....</b>	<b>7</b>
<b>5 Sicherheitsrisiken in Verbindung mit Breyanzi .....</b>	<b>8</b>
<b>6 Zytokinfreisetzungssyndrom .....</b>	<b>8</b>
6.1 Symptome eines Zytokinfreisetzungssyndroms .....	8
6.2 Behandlung eines Zytokinfreisetzungssyndroms.....	8
<b>7 Neurologische Toxizität .....</b>	<b>10</b>
7.1 Symptome einer neurologischen Nebenwirkung .....	10
7.2 Einstufung neurologischer Toxizitätsereignisse.....	10
7.3 Behandlung einer neurologischen Toxizität.....	10
<b>8 Konsultationen mit Patientinnen und Patienten.....</b>	<b>13</b>
<b>9 Transgen-Assay-Service bei sekundären Malignomen .....</b>	<b>14</b>
<b>10 Meldung von Nebenwirkungen.....</b>	<b>15</b>
<b>11 Kontaktangaben des Unternehmens.....</b>	<b>15</b>
<b>12 Referenzen .....</b>	<b>15</b>

## 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
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation (Europäische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation)
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom
i. v.	intravenös
n. z.	Nicht zutreffend
NCI	National Cancer Institute (Nationales Krebsinstitut)

## 1 Indikation

Breyanzi (Lisocabtagen Maraleucel) ist ein auf den Differenzierungscluster (CD) 19 gerichtetes, genetisch modifiziertes, autologes zellbasiertes Produkt, das aus aufbereiteten 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 einkettiger variabler Fragment-Bindungsdomäne von einem murinen CD19-spezifischen monoklonalen Antikörper (FMC63), ein Teil der 4-1BB co-stimulatorischen Endodomäne und CD3 zeta ( $\zeta$ ) Kettensignaldomänen, und ein nicht-funktioneller verkürzter epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor exprimiert.

Breyanzi enthält CAR-positive lebensfähige T-Zellen, die aus einer definierten Zusammensetzung von CD8+- und CD4+-Zellkomponenten bestehen. Jede 4,6-ml-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 Produkt ist in einer oder mehreren Durchstechflaschen mit einer Zelldispersion von 5,1 bis  $322 \times 10^6$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen ( $1,1$  bis  $70 \times 10^6$  CAR-positiv lebensfähige T-Zellen/ml) für jede in einer Kryokonservierungslösung suspendierte Komponente verpackt.

**Informationen hinsichtlich Indikation und Dosierung sind in der zugelassenen Schweizer Fachinformation unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) zu finden.**



## 2 Zusätzliche Massnahmen zur Risikominimierung

Dieser Informationsleitfaden ist Teil der zusätzlichen Massnahmen zur Risikominimierung für Breyanzi und enthält Informationen über bestimmte mit Breyanzi-assoziierte Nebenwirkungen bezüglich Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und neurologischen Toxizitäten. Diese sind nicht die einzigen mit Breyanzi assoziierten Nebenwirkungen. Weitere Informationen sind in der Breyanzi-Fachinformation zu finden.

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

- Sicherstellung des sofortigen Zugangs vor Ort zu mindestens zwei Dosen Tocilizumab pro Patientin/Patient vor der Breyanzi-Infusion. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorgängigen Behandlung eine weitere Dosis Tocilizumab verfügbar haben.
- Angehörige der Gesundheitsberufe, die an der Behandlung einer Patientin/eines Patienten beteiligt sind, haben das Schulungsprogramm absolviert.

Angehörige der Gesundheitsberufe, die voraussichtlich Breyanzi verschreiben, aushändigen oder Patientinnen/Patienten verabreichen, haben anhand des vereinbarten entsprechenden Programms das Schulungsprogramm absolviert.

Detaillierte Anweisungen zum Handhabungs- und Auftauprozess für Breyanzi sind im Leitfaden zur Handhabung und Anwendung des Produkts enthalten.

### 3 Wichtige Punkte vor der Verabreichung von Breyanzi

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 zwei Dosen Tocilizumab 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 Dosis Tocilizumab verfügbar haben.

Die Breyanzi-Therapie muss unter Leitung und Aufsicht einer Ärztin/eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen eingeleitet werden und die/der bezüglich Verabreichung und Behandlung von Patientinnen/Patienten, die mit Breyanzi behandelt werden, geschult ist.

Das Behandlungszentrum ist dafür verantwortlich, dass dieser Leitfaden allen zuständigen Personen zur Verfügung gestellt wird.

Aufgrund der mit der Breyanzi-Behandlung verbundenen Risiken sollte die Infusion aufgeschoben werden, wenn bei einer Patientin/einem Patienten einer der folgenden Zustände vorliegt:

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

### 4 Patientenüberwachung nach der Verabreichung von Breyanzi

Patientinnen/Patienten sind mindestens in der ersten Woche nach der Infusion täglich auf Anzeichen eines potenziellen CRS, neurologische Komplikationen und andere Toxizitäten zu überwachen. Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche ist durch die Ärztin/den Arzt zu bestimmen und muss für mindestens 4 Wochen nach der Infusion andauern. Bei ersten Anzeichen eines CRS und/oder schwerwiegenden neurologischen Komplikationen ist die Patientin/der Patient zur Überwachung ins Spital einzuweisen.

Patientinnen/Patienten müssen angewiesen werden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

Die Patientinnen/Patienten sind anzuweisen, umgehend eine Ärztin/einen Arzt aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen von CRS und/oder einer neurologischen Toxizität auftreten.

Die Patientinnen/Patienten sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden.

Die European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT, Europäische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation) führt ein Register bezüglich Nachkontrollen bei Patientinnen/Patienten, die Breyanzi erhalten haben. Angehörige der Gesundheitsberufe müssen die Patientinnen/Patienten informieren, dass es wichtig ist, zu einem solchen Register beizutragen, und 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 durchgeführt wird.

**Weitere Informationen erhalten Sie von [registryhelpdesk@ebmt.org](mailto:registryhelpdesk@ebmt.org)**

## 5 Sicherheitsrisiken in Verbindung mit Breyanzi

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

Neurologische Toxizitäten einschliesslich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS), die schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können, sind nach der Behandlung mit Breyanzi aufgetreten, mit und ohne CRS und auch nach dessen Abklingen. Bei Verdacht auf neurologische Komplikationen ist gemäss den Empfehlungen in Tabelle 3 vorzugehen.

## 6 Zytokinfreisetzungssyndrom

### 6.1 Symptome eines Zytokinfreisetzungssyndroms

Ein Zytokinfreisetzungssyndrom ist eine nicht antigenspezifische Nebenwirkung, die als Folge einer hochgradigen Immunaktivierung aufgrund des Wirkmechanismus von Breyanzi auftritt (Lee, 2014).

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

Die Behandlung könnte 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 waren die häufigsten Manifestationen des CRS Fieber, Hypotonie, Tachykardie, Schüttelfrost und Hypoxie.

### 6.2 Behandlung eines Zytokinfreisetzungssyndroms

- Die Patientinnen/Patienten sind mindestens in der ersten Woche nach der Infusion täglich auf Anzeichen eines CRS zu überwachen. Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche ist durch die Ärztin/den Arzt zu bestimmen und muss für mindestens 4 Wochen nach der Infusion andauern.
- Die Patientinnen/Patienten sind anzuweisen, umgehend eine Ärztin oder einen Arzt aufzusuchen, falls zu irgendeinem Zeitpunkt Symptome eines CRS auftreten.
- Ein CRS kann anhand des klinischen Erscheinungsbildes erkannt werden. Andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie sind in Betracht zu ziehen und 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 ist eine Behandlung mit unterstützenden Massnahmen, Tocilizumab bzw. Tocilizumab und Kortikosteroiden gemäss Tabelle 1 einzuleiten.
- Patientinnen/Patienten, bei denen ein CRS auftritt, sollten bis zum Abklingen der Symptome hinsichtlich Herz- und Organfunktionen sorgfältig überwacht werden.
- Bei schwerem oder lebensbedrohlichem CRS sollten eine Überwachung auf der Intensivstation und eine unterstützende Therapie in Erwägung gezogen werden.



- Wenn während dem CRS eine begleitende neurologische Toxizität vermutet wird, ist Folgendes zu verabreichen:
  - Kortikosteroide entsprechend der aggressiveren Intervention auf der Grundlage der CRS- und neurologischen Toxizitätsgrade in den Tabellen 1 und 3
  - Tocilizumab entsprechend dem CRS-Grad in Tabelle 1
  - Medikamente gegen Krampfanfälle entsprechend dem Grad der neurologischen Toxizität in Tabelle 3.

**Tabelle 1: Anleitung zur Einstufung und Behandlung bei Zytokinfreisetzungssyndrom**

CRS-Grad (Lee, 2014)	Tocilizumab	Kortikosteroide <sup>a</sup>
<b>Grad 1:</b> Fieber	Wenn das Symptom 72 Stunden oder mehr nach der Infusion auftritt, behandeln Sie es symptomatisch. Wenn das Symptom weniger als 72 Stunden nach der Infusion auftritt, ist die Gabe von Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde (max. 800 mg) zu erwägen.	Wenn das Symptom 72 Stunden oder mehr nach der Infusion auftritt, behandeln Sie es symptomatisch. Wenn das Symptom weniger als 72 Stunden nach der Infusion auftritt, ist Dexamethason 10 mg i.v. alle 24 Stunden zu erwägen.
<b>Grad 2:</b> Die Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen darauf an. Fieber, Sauerstoffbedarf von weniger als 40% FiO <sub>2</sub> oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder eine niedrige Dosis eines Vasopressors anspricht, oder Organtoxizität 2. Grades.	Gabe von Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde (max. 800 mg).	Wenn die Symptome 72 Stunden oder mehr nach der Infusion auftreten, ist Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden zu erwägen. Wenn die Symptome weniger als 72 Stunden nach der Infusion auftreten, muss Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden verabreicht werden.
	Wenn eine rasche Progression der Symptome bzw. innerhalb von 24 Stunden keine Besserung eintritt, ist die Gabe von Tocilizumab zu wiederholen. Es sollten nicht mehr als 3 Tocilizumab-Behandlungen innerhalb von 24 Stunden bzw. total 4 Tocilizumab-Behandlungen überschritten werden. Zudem ist die Dosis und Häufigkeit von Dexamethason zu erhöhen (10 bis 20 mg i.v. alle 6 bis 12 Stunden). Wenn keine Verbesserung eintritt bzw. sich ein rasches Vorschreiten fortsetzt, maximieren Sie Dexamethason, und wechseln Sie bei Bedarf zu hoch dosiertem Methylprednisolon 2 mg/kg. Nach zwei Tocilizumab-Behandlungen sind andere Immunsuppressiva zu erwägen.	
<b>Grad 3:</b> Die Symptome erfordern eine aggressive Intervention und sprechen darauf an. Fieber, Sauerstoffbedarf von mehr als oder gleich 40% FiO <sub>2</sub> oder Hypotonie, die hoch dosierte oder multiple Vasopressoren erfordern, oder Organtoxizität 3. Grades oder Transaminaseanstieg 4. Grades	Gabe von Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde (max. 800 mg).	Gabe von Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 Stunden.
	Wenn eine rasche Progression der Symptome bzw. innerhalb von 24 Stunden keine Besserung eintritt, erhöhen Sie die Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden gemäss Grad 2.	
<b>Grad 4:</b> Lebensbedrohliche Symptome. Notwendigkeit einer Beatmungsunterstützung oder kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse oder Organtoxizität 4. Grades (ausgenommen Transaminitis).	Gabe von Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde (max. 800 mg).	Gabe von Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden.
	Wenn eine rasche Progression der Symptome bzw. innerhalb von 24 Stunden keine Besserung eintritt, erhöhen Sie die Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden gemäss Grad 2.	

<sup>a</sup> Wenn Kortikosteroide eingesetzt werden, sind diese für mindestens drei Dosen oder bis zum vollständigen Abklingen der Symptome fortzusetzen. Erwägen Sie anschliessend das Ausschleichen der Kortikosteroide.

Abkürzungen: CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom, FiO<sub>2</sub>: 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 und Schwindel.

Bei Patientinnen/Patienten, die mit Breyanzi behandelt wurden, sind zudem Krampfanfälle und in seltenen Fällen Hirnödeme aufgetreten.

- Eine ausführlichere Beschreibung der Manifestationen von neurologischen Toxizitäten in klinischen Studien zu Breyanzi ist in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation zu finden.

### 7.2 Einstufung neurologischer Toxizitätsereignisse

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

### 7.3 Behandlung einer neurologischen Toxizität

- Die Patientinnen/Patienten sind mindestens in der ersten Woche nach der Infusion täglich auf Anzeichen 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 4 Wochen nach der Infusion andauern.
- Die Patientinnen/Patienten sind anzuweisen, umgehend eine Ärztin oder einen Arzt aufzusuchen, falls zu irgendeinem Zeitpunkt Symptome einer neurologischen Toxizität auftreten.
- Wenn Verdacht auf eine neurologische Toxizität besteht, ist diese gemäss den Empfehlungen in Tabelle 3 zu behandeln. Andere Ursachen für die neurologischen Symptome sind auszuschliessen, einschliesslich vaskulärer Ereignisse. Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten ist eine kontinuierliche kardiopulmonale Überwachung zu gewährleisten und eine Intensivmedizinische unterstützende Therapie einzuleiten.
- Bei Verdacht auf gleichzeitiges CRS während der neurologischen Toxizität ist Folgendes zu verabreichen:
  - Kortikosteroide entsprechend der aggressiveren Intervention auf Grundlage der CRS- und den neurologischen Toxizitätsgraden in Tabellen 1 und 3
  - Tocilizumab entsprechend dem CRS-Grad in Tabelle 1
  - Medikamente gegen Krampfanfälle entsprechend dem Grad der neurologischen Toxizität 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)	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hirnödem	n. z.	n. z.	n. z.	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert
Verwirrung	Leichte Desorientierung	Moderate Desorientierung; Einschränkung von instrumentellen Alltagsaktivitäten	Starke Desorientierung; Einschränkung von Alltagsaktivitäten und Selbstversorgung	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert
Delirium	Leichter akuter Verwirrtheitszustand	Moderater und akuter Verwirrtheitszustand; Einschränkung der instrumentellen Alltagsaktivitäten	Schwerer und akuter Verwirrtheitszustand; Einschränkung der Selbstversorgung; Spitalaufenthalt indiziert	Lebensbedrohliche Folgen, potenziell schädliche Auswirkungen auf sich selber oder andere; Spitalaufenthalt indiziert
Getrübler 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 Empfindung von Bewegungen, Einschränkung von Alltagsaktivitäten	n. z.
Dysphasie <sup>a</sup>	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 von instrumentellen 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
Tremor	Leichte Symptome	Mittelschwere Symptome; Einschränkung instrumenteller Alltagsaktivitäten	Schwere Symptome; Einschränkung von Alltagsaktivitäten und Selbstversorgung	n. z.

<sup>a</sup> Umfasst auch Aphasie.

Abkürzungen: n. z.: nicht zutreffend.

**Tabelle 3: Einstufung von neurologischen Toxizitäten und Behandlungsleitfaden**

Grad der neurologischen Toxizität <sup>a</sup>	Kortikosteroide und Antikonvulsiva
<p><b>Grad 1:</b> Leicht oder asymptomatisch</p>	<p>Einleitung von nicht sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen. Wenn die Symptome weniger als 72 Stunden nach der Infusion auftreten, ist Dexamethason 10 mg i. v. alle 12 bis 24 Stunden für 2 bis 3 Tage zu erwägen. Wenn die Symptome 72 Stunden oder mehr nach der Infusion auftreten, sollten die Patientinnen/Patienten weiter beobachtet werden.</p>
<p><b>Grad 2:</b> Moderat</p>	<p>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 eine Verschlechterung der neurologischen Toxizität bzw. nach 24 Stunden keine Besserung eintritt, ist die Dosis bzw. Häufigkeit von Dexamethason bis zu einem Maximum von 20 mg i. v. alle 6 Stunden zu erhöhen. Wenn nach weiteren 24 Stunden keine Besserung eintritt, oder falls rasch fortschreitende Symptome oder lebensbedrohliche Komplikationen auftreten, ist Methylprednisolon zu verabreichen (2 mg/kg Initialdosis, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf viermal täglich; Ausschleichung innerhalb von 7 Tagen).</p>
<p><b>Grad 3:</b> Schwer bzw. medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Spitaleinweisung bzw. Verlängerung indiziert; behindernd</p>	<p>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 sich eine neurologische Toxizität verschlimmert oder nach 24 Stunden keine Besserung eintritt, steigen Sie auf Methylprednisolon um (Dosis und Häufigkeit gemäss Grad 2). Bei Verdacht auf ein Hirnödem ist eine Hyperventilation und hyperosmolare Therapie zu erwägen. Verabreichen Sie hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, bei Bedarf alle 24 Stunden wiederholen; ausschleichen nach klinischem Ermessen) und Cyclophosphamid 1,5 g/m<sup>2</sup>.</p>
<p><b>Grad 4:</b> Lebensbedrohlich</p>	<p>Einleitung von nicht sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen. Dexamethason 20 mg i. v. alle 6 Stunden. Wenn sich eine neurologische Toxizität verschlimmert oder nach 24 Stunden keine Besserung eintritt, steigen Sie auf Methylprednisolon um (Dosis und Häufigkeit gemäss Grad 2). Bei Verdacht auf ein Hirnödem ist eine Hyperventilation und hyperosmolare Therapie zu erwägen. Verabreichen Sie hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, bei Bedarf alle 24 Stunden wiederholen; ausschleichen nach klinischem Ermessen) und Cyclophosphamid 1,5 g/m<sup>2</sup>.</p>

<sup>a</sup> NCI CTCAE (Version 4.03) Kriterien zur Einstufung neurologischer Toxizitäten.

Abkürzungen: i. v., intravenös

## 8 Konsultationen mit Patientinnen und Patienten

Legen Sie den Patientinnen/Patienten nahe, die Packungsbeilage zu lesen.

Besprechen Sie mit der Patientin/dem Patienten die Risiken für ein CRS und neurologische Toxizität, inklusive ICANS und ihn anweisen, sich bei den folgenden Anzeichen sofort in ärztliche Behandlung zu begeben:

Neurologische Nebenwirkungen	Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)
<p>Folgende Symptome können bei ICANS auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Verwirrung</li><li>• Desorientierung in Zeit und/oder Ort</li><li>• Verringerte Aufmerksamkeit (vermindertes Bewusstsein)</li><li>• Schwierigkeiten oder undeutliche Sprache</li><li>• Störung des Gedächtnisses</li><li>• Zittern (Tremor)</li><li>• Schwindelgefühl</li><li>• Kopfschmerzen</li><li>• Koordinations- und Gleichgewichtsstörung</li><li>• Schwäche oder Schwierigkeiten bei Bewegungen</li><li>• Lähmung</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fieber</li><li>• Schüttelfrost oder Zittern</li><li>• Schneller oder ungleichmässiger Herzschlag</li><li>• Müdigkeit</li><li>• Benommenheit und Kurzatmigkeit</li><li>• Atemnot</li></ul>

Allen Patientinnen/Patienten ist eine Patientenkarte auszuhändigen und sie sind zu informieren, dass:

- Die Symptome, auf die zu achten sind, auf der Patientenkarte vermerkt sind.
- Sie die Patientenkarte immer bei sich tragen und diese allen Angehörigen der Gesundheitsberufe bei Terminen oder im Spital vorzeigen.
- Die Chargennummer und die Kontaktdaten werden von ihrer Ärztin oder ihrem Arzt, die/der für die Breyanzi-Behandlung zuständig ist, auf der Patientenkarte eingetragen werden.

Weisen Sie Patientinnen/Patienten auf folgende Pflichten hin:

- Für mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums bleiben.
- Für mindestens 8 Wochen nach der Infusion mit Breyanzi sind das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen zu unterlassen.

## 9 Transgen-Assay-Service bei sekundären Malignomen

Patientinnen/Patienten, die mit Breyanzi behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln und müssen lebenslang diesbezüglich überwacht werden.

Wenn festgestellt wird, dass eine sekundäre Malignität 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. Angehörige der Gesundheitsberufe sollten die Patientinnen/Patienten über die Wichtigkeit informieren, eine Einwilligung zur Weitergabe ihrer Proben an BMS für Transgentests zu erteilen.

Eine Probe des Tumors mit bestätigter aktiver Krankheitsbeteiligung wird angefordert, um auf das Vorhandensein des Breyanzi-Transgens zu testen. Die am besten geeignete Probe für das Testing ist die ursprünglich entnommene Tumorprobe, welche zur Diagnose des sekundären Malignoms verwendet wurde. Steht die ursprüngliche diagnostische Tumorprobe nicht zur Verfügung, kann eine nach der Diagnose entnommene Tumorprobe verwendet werden, die nachweislich an dem sekundären Malignom beteiligt ist. Im Falle eines sekundären Malignoms mit Knochenmarksbeteiligung ist eine Knochenmarkspunktion die bevorzugte Probe gegenüber einer Knochenmarksbiopsie, sofern diese zur Verfügung steht. Zusätzlich zu den Tumorproben kann auch peripheres Blut, welches bei der Diagnose des sekundären Malignoms entnommen wurde, zur Untersuchung angefordert werden.

Wenn in der Tumorprobe eine Breyanzi-Transgenkonzentration in qualifizierter Menge nachgewiesen wird, wird eine Analyse der Insertionsstelle durchgeführt, um die Klonalität der transduzierten Zellpopulation zu bewerten, indem die Häufigkeit und die Lage der Insertionsstellen ermittelt werden. So kann festgestellt werden, ob bei der Entstehung des sekundären Malignoms eine Insertionsmutagenese vermutet wird. Wenn der Verdacht auf Insertionsmutagenese besteht, können weitere Tests durchgeführt werden, um die Beteiligung der gentechnisch veränderten Zelltherapie an der sekundären Malignität zu untersuchen.

Weitere Informationen über die Art und Menge der für die Tests zulässigen Tumor- und Blutproben, sowie Informationen über die durchzuführenden Tests finden Sie im Beobachtungsprotokoll CA082-085 Transgene Assay Service auf der Website [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) unter der Studie NCT06357754.

Ergebnisse der Tests können dem meldenden Angehörigen des Gesundheitsberufes 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](mailto:medinfo.switzerland@bms.com)**

**Telefon: 041 767 72 55**

## 10 Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung von Nebenwirkungen nach der Verabreichung von Breyanzi ist von grosser Wichtigkeit und ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Therapie. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

Meldung von Nebenwirkungen an die Zulassungsinhaberin:

**E-Mail: [medinfo.switzerland@bms.com](mailto:medinfo.switzerland@bms.com)**

**Telefon: 041 767 72 55**

## 11 Kontaktangaben des Unternehmens

Für Informationen zum Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe, die Schweizer Fachinformationen und Patienteninformationen oder bei Fragen wenden Sie sich bitte an:

**[medinfo.switzerland@bms.com](mailto:medinfo.switzerland@bms.com) oder rufen Sie an unter 041 767 72 55.**

## 12 Referenzen

Schweizer Fachinformation zu Breyanzi ([www.swissmedicininfo.ch](http://www.swissmedicininfo.ch))

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.

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

