



**PRZEWODNIK DLA FACHOWYCH PRACOWNIKÓW
OCHRONY ZDROWIA**

**BREYANZI®
LIZOKABTAGEN MARALEUCEL**

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
SPIS TABEL	2
WYKAZ SKRÓTÓW	3
1. WPROWADZENIE	4
2. DODATKOWE ŚRODKI MINIMALIZACJI RYZYKA	5
3. WAŻNE INFORMACJE, KTÓRE NALEŻY WZIĄĆ POD UWAGĘ PRZED PODANIEM LEKU BREYANZI	6
4. MONITOROWANIE PACJENTA PO PODANIU LEKU BREYANZI	7
5. ZAGROŻENIA DLA BEZPIECZEŃSTWA ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM LEKU BREYANZI ...	8
6. ZESPÓŁ UWALNIANIA CYTOKIN	9
6.1 Obraz kliniczny zespołu uwalniania cytokin	9
6.2 Postępowanie w zespole uwalniania cytokin	9
7. TOKSYCZNOŚĆ NEUROLOGICZNA, W TYM ICANS	13
7.1 Objawy przedmiotowe i podmiotowe toksyczności neurologicznej, w tym ICANS	13
7.2 Zarządzanie toksycznością neurologiczną, w tym ICANS	13
8. BADANIE TRANSGENÓW W OCENIE WTÓRNYCH NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH	17
9. KONSULTACJE PACJENTÓW	18
10. ZGŁASZANIE DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH	19
11. DANE KONTAKTOWE FIRMY	19
12. PIŚMIENNICTWO	19

SPIS TABEL

Tabela 1: Klasyfikacja zespołu uwalniania cytokin i wskazówki dotyczące zarządzania	11
Tabela 2: Wytyczne dotyczące oceny stopnia nasilenia i leczenia działania neurotoksycznego, w tym ICANS	14

WYKAZ SKRÓTÓW

Skrót	Definicja
ASTCT	Amerykańskie Towarzystwo ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych
CAR	Chimeryczny receptor antygenowy
CD	Klaster zróżnicowania
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych
CRS	CRS Zespół uwalniania cytokin
EBMT	EBMT Europejskie Towarzystwo Transplantacji Krwi i Szpiku
UE	Unia Europejska
EEG	Elektroencefalogram
FiO2	Frakcja wdychanego tlenu
HCP	Fachowy pracownik ochrony zdrowia
ICANS	Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego
ICE	Encefalopatia związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego
ICP	ciśnienie śródczaszkowe
IV	dożylnie
mAb	przeciwciało monoklonalne
RfIC	Świadectwo zwolnienia do infuzji
RMP	Plan zarządzania ryzykiem
scFv:	pojedynczy łańcuch fragmentu zmiennego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. WPROWADZENIE

Breyanzi (lizokabtagen maraleucel) to produkt na bazie zmodyfikowanych genetycznie komórek autologicznych do terapii ukierunkowanej na antygen CD19, który zawiera żywe limfocyty T CAR⁺ i ma ustalony skład obejmujący składnik z komórkami CD8⁺ oraz składnik z komórkami CD4⁺. Każda fiolka zawiera lizokabtagen maraleucel w zależnym od serii stężeniu autologicznych żywych limfocytów T, zmodyfikowanych genetycznie, by wykazywały ekspresję chimerycznego receptora antygenowego (CAR) anty-CD19 (żywe limfocyty T CAR⁺). Produkt leczniczy jest pakowany w jedną albo większą liczbę fiolek zawierających dyspersję $5,1-322 \times 10^6$ żywych limfocytów T CAR⁺ ($1,1-70 \times 10^6$ żywych limfocytów T CAR⁺/ml) zawieszonych w roztworze do krioprezerwacji.

Lek Breyanzi jest dopuszczony do obrotu w wybranych wskazaniach, jak określono w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

2. DODATKOWE ŚRODKI MINIMALIZACJI RYZYKA

Niniejszy przewodnik edukacyjny jest częścią dodatkowych środków minimalizacji ryzyka dla leku Breyanzi i zawiera informacje dotyczące niektórych działań niepożądanych związanych z zespołem uwalniania cytokin (CRS) związanych z lekiem Breyanzi, toksyczności neurologicznej, w tym zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) oraz wtórnych nowotworów złośliwych z limfocytów T. Nie są to wszystkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Breyanzi. Aby uzyskać więcej informacji, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Breyanzi.

Lek Breyanzi jest dostępny wyłącznie w szpitalach i certyfikowanych ośrodkach leczenia, które zostały zakwalifikowane zgodnie z uzgodnionym programem kontrolowanej dystrybucji, jako że:

- zapewniają na terenie ośrodka niezwłoczny dostęp do jednej dawki tocilizumabu na każdego pacjenta przed rozpoczęciem infuzji leku Breyanzi. Ośrodek leczenia musi być w stanie uzyskać dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym wypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków, należy zadbać o to, aby w ośrodku dostępne były odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu;
- zapewniają, że pracownicy ochrony zdrowia zaangażowani w leczenie pacjenta ukończyli program edukacyjny
- wszyscy pracownicy ochrony zdrowia, którzy planują przepisywać, wydawać i podawać lek Breyanzi ukończyli program edukacyjny, otrzymując informacje zgodne z uzgodnionym Programem Edukacyjnym.
- szczegółowe instrukcje dotyczące obchodzenia się z lekiem Breyanzi i procesu rozmrażania znajdują się w Przewodniku obsługi i podawania leku Breyanzi.

3. WAŻNE INFORMACJE, KTÓRE NALEŻY WZIĄĆ POD UWAGĘ PRZED PODANIEM LEKU BREYANZI

Przed zamówieniem leku Breyanzi, w celu ograniczenia ryzyka związanego ze stosowaniem leku Breyanzi, szpitale i ośrodki leczenia muszą przestrzegać środków minimalizacji ryzyka, opisanych w niniejszej broszurze.

Lek Breyanzi musi być podawany w certyfikowanym ośrodku leczenia.

Szpitale i ośrodki leczenia muszą zapewnić, że przed infuzją leku Breyanzi jest dostępna do natychmiastowego użycia jedna dawka tocilizumabu na każdego pacjenta (do stosowania w przypadku CRS). Ośrodek leczenia musi mieć dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym wypadku, gdy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków EMA, przed infuzją muszą być dostępne odpowiednie alternatywne środki leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

Leczenie produktem Breyanzi należy rozpocząć pod kierunkiem i nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu nowotworów hematologicznych i przeszkolonego w zakresie podawania i postępowania z pacjentami leczonymi produktem Breyanzi.

Ośrodek leczenia jest odpowiedzialny za zapewnienie, że niniejszy przewodnik zostanie udostępniony całemu stosownemu personelowi.

Ze względu na ryzyko związane ze stosowaniem leku Breyanzi, infuzję należy opóźnić, jeśli u pacjentów występuje którykolwiek z następujących stanów:

- nieustępujące poważne zdarzenia niepożądane (w szczególności zdarzenia dotyczące płuc, zdarzenia dotyczące serca albo niedociśnienie tętnicze), w tym poważne działania niepożądane występujące po uprzednim zastosowaniu chemioterapii;
- czynne zakażenia albo choroby zapalne (w tym zapalenie płuc, zapalenie mięśnia sercowego albo zapalenie wątroby);
- czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GVHD).

4. MONITOROWANIE PACJENTA PO PODANIU LEKU BREYANZI

W pierwszym tygodniu po podaniu infuzji stan pacjentów należy kontrolować 2–3 razy w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS i (lub) toksyczności neurologicznej.

Częstość kontroli po pierwszym tygodniu powinna być ustalona zgodnie z zaleceniami lekarza, a kontrole należy kontynuować przez co najmniej 2 tygodnie po infuzji.

Pacjentów należy poinstruować, aby przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu infuzji przebywali w pobliżu wykwalifikowanego ośrodka leczenia.

Należy poinformować pacjentów i opiekunów o potencjalnym ryzyku późnego wystąpienia CRS i poinstruować ich, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek przedmiotowych lub podmiotowych objawów CRS natychmiast wezwali pomoc medyczną.

Pacjentów należy monitorować przez całe życie w kierunku wtórnych nowotworów złośliwych.

Europejskie Towarzystwo Transplantacji Krwi i Szpiku (EBMT) prowadzi rejestr pacjentów, którzy otrzymali lek Breyanzi. Pracownicy ochrony zdrowia powinni informować swoich pacjentów o znaczeniu udziału w takim rejestrze i zachęcać pacjentów do włączenia się do rejestru prowadzonego przez EBMT po leczeniu produktem Breyanzi w celu długoterminowej obserwacji bezpieczeństwa i skuteczności leczenia w okresie do 15 lat po infuzji.

5. ZAGROŻENIA DLA BEZPIECZEŃSTWA ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM LEKU BREYANZI

Po podaniu infuzji leku Breyanzi występowały przypadki zespołu uwalniania cytokin (CRS), w tym reakcje prowadzące do zgonu albo zagrażające życiu. W momencie wystąpienia pierwszego objawu przedmiotowego CRS należy włączyć leczenie wspomagające, tocilizumab lub tocilizumab i kortykosteroidy, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 1.

Po zastosowaniu produktu leczniczego Breyanzi obserwowano działania neurotoksyczne, w tym zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), które mogą prowadzić do zgonu lub zagrażać życiu i występować jednocześnie z CRS, po ustąpieniu CRS lub w przypadku braku CRS. W przypadku podejrzenia toksyczności neurologicznej należy postępować zgodnie z zaleceniami w Tabeli 2.

Lek Breyanzi nadal zwiększa swoją obecność w organizmie po podaniu tocilizumabu i kortykosteroidów.

Wtórne nowotwory złośliwe pochodzące z limfocytów T, w tym nowotwory z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (CAR-dodatnie), notowano w ciągu kilku tygodni i do kilku lat po leczeniu nowotworów hematologicznych terapią CAR T ukierunkowaną na CD19. Występowały przypadki śmiertelne. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych przez całe życie.

6. ZESPÓŁ UWALNIANIA CYTOKIN

6.1 Obraz kliniczny zespołu uwalniania cytokin

Zespół uwalniania cytokin jest toksycznością niespecyficzną antygenowo, która występuje w wyniku aktywacji immunologicznej z uwagi na mechanizm działania leku Breyanzi¹.

Objawy kliniczne i nasilenie CRS są bardzo zróżnicowane, od łagodnych objawów grypopodobnych do niewydolności wielonarządowej. Gorączka jest cechą charakterystyczną CRS.

Leczenie może być skomplikowane ze względu na współistniejące dolegliwości.

W przypadku poważnego lub zagrażającego życiu CRS należy rozważyć monitorowanie na oddziale intensywnej terapii i leczenie wspomagające.

Do najczęstszych objawów CRS u pacjentów otrzymujących lek Breyanzi należały: gorączka, niedociśnienie tętnicze, tachykardia, dreszcze, niedotlenienie, ból głowy, nudności, duszność i zmęczenie. Patrz punkt 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego produktu Breyanzi. (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) oraz punkt 4.8 (Działania niepożądane).

6.2 Postępowanie w zespole uwalniania cytokin

- Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS 2 do 3 razy w ciągu pierwszego tygodnia po infuzji. Częstość monitorowania po pierwszym tygodniu powinna być prowadzona według uznania lekarza i kontynuowana przez co najmniej 2 tygodnie po infuzji.
- Należy poinformować pacjentów i opiekunów o potencjalnym ryzyku późnego wystąpienia CRS i poinstruować ich, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek przedmiotowych lub podmiotowych objawów CRS natychmiast wezwali pomoc medyczną.
- CRS należy rozpoznać na podstawie obrazu klinicznego. Pacjentów należy poddać ocenie pod kątem innych przyczyn gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia tętniczego oraz zastosować odpowiednie leczenie.
- Przy pierwszych objawach CRS należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, tocilizumab

lub tocilizumab i kortykosteroidy, jak wskazano w Tabeli 1.

- W wyjątkowym przypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny, a jego niedostępność jest ujęta w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków, ośrodek leczniczy musi mieć dostęp do odpowiednich alternatywnych środków zamiast tocilizumabu do leczenia CRS.
- U pacjentów, u których występuje CRS, należy ściśle monitorować czynność serca i narządów do czasu ustąpienia objawów.
- W przypadku poważnego lub zagrażającego życiu CRS należy rozważyć monitorowanie i leczenie wspomagające na poziomie odpowiadającym oddziałowi intensywnej terapii.
- W przypadku podejrzenia jednoczesnej toksyczności neurologicznej podczas CRS, należy podać:
 - Kortykosteroidy - zastosować bardziej agresywną interwencję spośród opisanych w Tabeli 1. i 2. dla poszczególnych stopni CRS i toksyczności neurologicznej;
 - Tocilizumab w zależności od stopnia CRS wg Tabeli 1.;
 - Leki przeciwpadaczkowe w zależności od stopnia toksyczności neurologicznej w Tabeli 2.

Tabela 1: Klasyfikacja zespołu uwalniania cytokin i wskazówki dotyczące zarządzania

Klasa CRS ¹	Tocilizumab	Kortykosteroidy ^a
Stopień 1 Gorączka	Jeśli wystąpi po upływie 72 godzin lub więcej od podania infuzji, leczyć objawowo. Jeśli wystąpi przed upływem 72 godzin od podania infuzji, rozważyć podanie tocilizumabu w dawce 8 mg/kg mc. dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczać 800 mg).	Jeśli wystąpi po upływie 72 godzin lub więcej od podania infuzji, leczyć objawowo. Jeśli wystąpi przed upływem 72 godzin od podania infuzji, rozważyć podawanie deksametazonu w dawce 10 mg dożylnie co 24 godziny
Stopień 2 Objawy wymagają umiarkowanej interwencji i wykazują odpowiedź na nią. Gorączka, zapotrzebowanie na tlen mniejsze niż 40% frakcji wdychanego tlenu (FiO ₂), lub niedociśnienie tętnicze wykazujące odpowiedź na podaż płynów lub małą dawkę jednego leku wazopresyjnego, lub toksyczność narządowa stopnia 2.	Podać tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. dożylnie przez godzinę (nie przekraczać 800 mg).	Jeśli wystąpią po upływie 72 godzin lub więcej od podania infuzji, rozważyć podawanie deksametazonu w dawce 10 mg dożylnie co 12-24 godziny. Jeśli wystąpią przed upływem 72 godzin od podania infuzji, podawać deksametazon w dawce 10 mg dożylnie co 12-24 godziny.
	W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin lub gwałtownej progresji podać ponownie tocilizumab oraz zwiększyć dawkę i częstość podawania deksametazonu (10–20 mg dożylnie co 6-12 godzin). W przypadku braku poprawy lub dalszej gwałtownej progresji zwiększyć do maksimum dawkę deksametazonu, w razie potrzeby zastosować duże dawki metyloprednizolon wynoszące 2 mg/kg mc. Po podaniu 2 dawek tocilizumabu rozważyć podanie alternatywnych leków immunosupresyjnych. Nie podawać więcej niż 3 dawek tocilizumabu w ciągu 24 godzin lub 4 dawek łącznie.	

Tabela 1: Klasyfikacja zespołu uwalniania cytokin i wskazówki dotyczące zarządzania

Klasa CRS ¹	Tocilizumab	Kortykosteroidy ^a
Stopień 3 Objawy wymagają agresywnej interwencji i wykazują odpowiedź na nią. Gorączka, zapotrzebowanie na tlen większe niż lub równe 40% FiO ₂ , niedociśnienie tętnicze wymagające zastosowania dużych dawek albo wielu leków wazopresyjnych, toksyczność narządowa stopnia 3. lub zwiększona aktywność aminotransferaz stopnia 4.	Podać tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. dożylnie przez godzinę (nie przekraczać 800 mg).	Podawać deksametazon w dawce 10 mg dożylnie co 12 godzin.
	W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin lub szybkiej progresji CRS zwiększyć dawkę tocilizumabu i kortykosteroidów jak w przypadku stopnia 2.	
Stopień 4 Objawy zagrażające życiu. Konieczność wspomagania oddychania lub zastosowania ciągłej żyłno-żylnej hemodializy, CVVHD), lub toksyczność narządowa stopnia 4. (z wyjątkiem zwiększonej aktywności aminotransferaz).	Podać tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. dożylnie przez godzinę (nie przekraczać 800 mg).	Podawać deksametazon w dawce 20 mg dożylnie co 6 godzin.
	W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin lub szybkiej progresji CRS zwiększyć dawkę tocilizumabu i kortykosteroidów jak w przypadku stopnia 2.	

^aW przypadku rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów kontynuować podawanie przez co najmniej 3 dawki lub do czasu ustąpienia objawów i rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów.

Skróty: CRS, zespół uwalniania cytokin; FiO₂, frakcja wdychanego tlenu; IV, dożylnie.

7. TOKSYCZNOŚĆ NEUROLOGICZNA, W TYM ICANS

7.1 Objawy przedmiotowe i podmiotowe toksyczności neurologicznej, w tym ICANS

W badaniach klinicznych najczęstszymi objawami toksyczności neurologicznej u pacjentów otrzymujących lek Breyanzi były: encefalopatia, drżenie, afazja, majaczenie, ból głowy, ataksja i zawroty głowy. Napady drgawkowe i niezbyt często, obrzęk mózgu występowały również u pacjentów leczonych lekiem Breyanzi. Patrz sekcja 4.4 charakterystyki produktu leczniczego. (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) oraz punkt 4.8 (Działania niepożądane) w celu uzyskania bardziej szczegółowego opisu objawów toksyczności neurologicznej w badaniach klinicznych produktu Breyanzi.

7.2 Zarządzanie toksycznością neurologiczną, w tym ICANS

- W pierwszym tygodniu po podaniu infuzji stan pacjentów należy kontrolować 2–3 razy w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS. Częstość kontroli po pierwszym tygodniu powinna być ustalona zgodnie z zaleceniami lekarza, a kontrole należy kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.
- Należy poinformować pacjentów i opiekunów o potencjalnym ryzyku późnego wystąpienia toksyczności neurologicznej i poinstruować ich, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek przedmiotowych lub podmiotowych objawów toksyczności neurologicznej natychmiast wezwali pomoc medyczną.
- W razie podejrzenia wystąpienia działania neurotoksycznego należy wdrożyć leczenie zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 2. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych, w tym zdarzenia naczyniowe. W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu działań neurotoksycznych należy zapewnić leczenie wspomagające w warunkach intensywnej opieki.
- W razie podejrzenia wystąpienia CRS równocześnie z działaniem neurotoksycznym należy podawać:
 - kortykosteroidy zgodnie z zaleceniami według bardziej agresywnej interwencji spośród określonych w Tabelach 1. i 2.;
 - tocilizumab, zależnie od stopnia nasilenia CRS wg Tabeli 1.;
 - leki przeciwdrgawkowe, w zależności od stopnia nasilenia działań neurotoksycznych wg Tabeli 2.

Tabela 2: Wytyczne dotyczące oceny stopnia nasilenia i leczenia działania neurotoksycznego, w tym ICANS

Stopień nasilenia działania neurotoksycznego, w tym występujące objawy ^a	Kortykosteroidy i leki przeciwpadaczkowe
Stopień 1.* Łagodne albo bezobjawowe lub Wynik ICE 7-9^b lub Obniżony poziom świadomości: pacjent budzi się spontanicznie.	Rozpocząć podawanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. W przypadku wystąpienia po upływie 72 godzin lub więcej od podania infuzji obserwować pacjenta. W przypadku wystąpienia przed upływem 72 godzin od podania infuzji, podawać deksametazon w dawce 10 mg dożylnie co 12–24 godziny przez 2 do 3 dni.
Stopień 2.* Umiarkowane lub Wynik ICE 3-6^b lub Obniżony poziom świadomości: pacjent budzi się po usłyszeniu głosu.	Rozpocząć podawanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. Podawać deksametazon w dawce 10 mg dożylnie co 12 godzin przez 2 do 3 dni albo dłużej w przypadku utrzymywania się objawów. W przypadku łącznej ekspozycji na kortykosteroidy dłuższej niż 3 dni rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki. W przypadku braku poprawy po 24 godzinach lub zaostrzenia działania neurotoksycznego zwiększyć dawkę i (lub) częstość podawania deksametazonu do maksymalnie 20 mg dożylnie co 6 godzin. W przypadku braku poprawy po kolejnych 24 godzinach, szybkiej progresji objawów lub wystąpienia zagrażających życiu powikłań podawać metyloprednizolon (dawka nasycająca 2 mg/kg mc., a następnie dawka 2 mg/kg mc. podzielona na 4 dawki w ciągu doby; zmniejszać dawkę stopniowo w ciągu 7 dni).

Stopień nasilenia działania neurotoksycznego, w tym występujące objawy ^a	Kortykosteroidy i leki przeciwpadaczkowe
Stopień 3.* Poważne lub istotne z medycznego punktu widzenia, ale niezagrożające bezpośrednio życiu; wymagające hospitalizacji albo przedłużenia hospitalizacji; powodujące niepełnosprawność lub Wynik ICE 0-2^b <i>Jeśli wynik ICE wynosi 0, ale pacjent jest w stanie wybudzenia (np. obudzony z afazją całkowitą) i jest w stanie wykonać ocenę</i> lub Obniżony poziom świadomości^c: pacjent budzi się tylko po zastosowaniu bodźca dotykowego, lub napady drgawkowe^c, albo: • jakiegokolwiek kliniczny napad drgawkowy, ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje, albo • napady niedrgawkowe widoczne w EEG, które ustępują po interwencji, lub zwiększone ICP^c: ogniskowy/miejscowy obrzęk w badaniu neuroobrazowym.	Rozpocząć podawanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. Podawać deksametazon w dawce od 10 do 20 mg dożylnie co 8 do 12 godzin. Nie zaleca się stosowania kortykosteroidów w przypadku izolowanych bólów głowy stopnia 3. W przypadku braku poprawy po 24 godzinach lub zaostrzenia działania neurotoksycznego zmienić lek na metyloprednizolon (dawkowanie i częstość podawania jak w przypadku stopnia 2.). W razie podejrzenia obrzęku mózgu rozważyć hiperwentylację i leczenie z zastosowaniem leków hiperosmolarnych. Podać metyloprednizolon w dużej dawce (1–2 g, w razie potrzeby powtarzać podanie dawki co 24 godziny; zmniejszać dawkę stopniowo według wskazań klinicznych) i cyklofosfamid w dawce 1,5 g/m² pc.

Stopień nasilenia działania neurotoksycznego, w tym występujące objawy ^a	Kortykosteroidy i leki przeciwpadaczkowe
Stopień 4.* Zagrażające życiu. lub Wynik ICE^b 0 lub Obniżony poziom świadomości^c, albo: • pacjent nie reaguje na bodźce lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych, aby się obudzić, albo • stupor lub śpiączka, lub napady drgawkowe^c, albo: • zagrażający życiu przedłużający się napad (>5 min), albo • powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do stanu wyjściowego pomiędzy nimi, lub zaburzenia ruchowe^c: • głębokie ogniskowe osłabienie ruchowe, takie jak niedowład połowiczny lub niedowład kończyn dolnych, lub zwiększone ICP/obrzęk mózgu^c, z objawami, takimi jak: • rozlany obrzęk mózgu w badaniu neuroobrazowym lub • pozycja ciała w odmóżdzeniu lub odkorowaniu, lub • porażenie VI nerwu czaszkowego lub • tarcza zastoinowa lub • triada Cushinga.	Rozpocząć podawanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. Podawać deksametazon w dawce 20 mg dożylnie co 6 godzin. W przypadku braku poprawy po 24 godzinach lub zaostrzenia działania neurotoksycznego zmienić lek na metyloprednizolon (dawkowanie i częstość podawania jak w przypadku stopnia 2.). W razie podejrzenia obrzęku mózgu rozważyć hiperwentylację i leczenie z zastosowaniem leków hiperosmolarnych. Podać metyloprednizolon w dużej dawce (1–2 g, w razie potrzeby powtarzać podanie dawki co 24 godziny; zmniejszać dawkę stopniowo według wskazań klinicznych) i cyklofosfamid w dawce 1,5 g/m² pc.

Skróty: ICE = encefalopatia związana z komórkami efektorowymi układu immunologicznego; EEG = elektroencefalogram; ICP=Ciśnienie wewnątrzczaszkowe; IV=dożylnie.

* Ocena według NCI CTCAE lub ASTCT/ICANS

^a Postępowanie zależy od najcięższego zdarzenia, którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

^b Jeśli pacjent jest wybudzony i jest w stanie wykonać ocenę ICE, należy wziąć pod uwagę: orientację (orientuje się co do roku, miesiąca, miasta, szpitala = 4 punkty); nazewnictwo (potrafi nazwać 3 przedmioty, np. wskazać na zegar, długopis, guzik = 3 punkty); wykonywanie poleceń (np. „pokaż mi 2 palce” lub „zamknij oczy i wystaw język” = 1 punkt); umiejętność pisania (umiejętność pisania standardowego zdania = 1 punkt) oraz uwagę (odlicza w dół od 100 co dziesięć = 1 punkt). Jeśli pacjent jest nieprzytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (stopień 4 ICANS) = 0 punktów.

^c Nie można przypisać do żadnej innej przyczyny.

8. BADANIE TRANSGENÓW W OCENIE WTÓRNYCH NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH

U pacjentów leczonych lekiem Breyanzi mogą rozwinąć się wtórne nowotwory złośliwe. Pacjentów należy monitorować przez całe życie w kierunku wtórnych nowotworów złośliwych. W przypadku stwierdzenia, że wtórny nowotwór złośliwy pochodzi z limfocytów T lub jeśli istnieje podejrzenie, że jest on przyczynowo związany z lekiem Breyanzi, należy skontaktować się z firmą Bristol-Myers Squibb w celu uzyskania instrukcji dotyczących pobierania próbek guza do badań transgenów. Pracownicy ochrony zdrowia powinni informować pacjentów o tym, jak ważne jest wyrażenie zgody na przekazanie ich próbek do BMS w celu przeprowadzenia badań transgenów.

Do przeprowadzenia testów na obecność transgenu Breyanzi będzie konieczna próbka guza z potwierdzonym aktywnym zajęciem chorobowym. Najbardziej odpowiednią próbką do badania jest oryginalna próbka diagnostyczna guza pobrana wcześniej i wykorzystana do postawienia rozpoznania wtórnego nowotworu złośliwego. Jeśli pierwotna próbka diagnostycznego guza nie jest dostępna, dopuszczalne jest wykorzystanie próbki guza pobranej już po rozpoznaniu, w której potwierdzono związek z wtórnym nowotworem złośliwym. W przypadku wtórnego nowotworu złośliwego z zajęciem szpiku kostnego, aspirat szpiku kostnego, jeśli jest dostępny, jest preferowaną próbką do badań zamiast biopsji szpiku kostnego. Oprócz próbek nowotworu do badań może być również wymagana krew obwodowa pobrana podczas diagnozy wtórnego nowotworu złośliwego.

Jeśli stężenia transgenu Breyanzi zostaną wykryte powyżej wartości kwalifikujących w próbce guza, zostanie przeprowadzona analiza miejsca insercji w celu oceny klonalności transdukowanej populacji komórek poprzez określenie częstości i lokalizacji miejsc insercji w celu ustalenia, czy podejrzewa się mutagenезę insercyjną w rozwoju nowotworu. W przypadku podejrzenia mutagenезy insercyjnej można przeprowadzić dalsze badania w celu zbadania udziału terapii komórkami zmodyfikowanymi genetycznie we wtórnym nowotworze złośliwym.

Szczegółowe informacje na temat rodzajów i ilości próbek guza i krwi dopuszczalnych do badań oraz informacje na temat testów, które zostaną wykonane, można znaleźć w Protokole Obserwacyjnym CA082085 Usłudze Testów Transgenowych na clinicaltrials.gov stronie internetowej pod NCT06357754 badania.

Wyniki badań mogą zostać dostarczone na żądanie do zgłaszającego HCP.

Jeśli po stosowaniu leku Breyanzi wystąpi wtórny nowotwór złośliwy, pracownicy ochrony zdrowia proszeni są o bezpośredni kontakt z Informacją Medyczną pod numer +48 22 260 6404 lub drogą elektroniczną: informacja.medyczna@bms.com

9. KONSULTACJE PACJENTÓW

Należy poradzić pacjentowi zapoznanie się z ulotką dołączoną do opakowania.

Należy poinformować pacjentów i opiekunów o potencjalnym ryzyku późnego wystąpienia CRS i/lub działań neurotoksycznych i poinstruować ich, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek przedmiotowych lub podmiotowych objawów CRS i/lub działań neurotoksycznych natychmiast wezwali pomoc medyczną.

Należy porozmawiać z pacjentem o ryzyku CRS, toksyczności neurologicznej, w tym ICANS i wtórnych nowotworach złośliwych z komórek T. Należy poinformować pacjenta, aby natychmiast zwrócił się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia któregoś z poniższych objawów:

Neurologiczne działania niepożądane	Zespół uwalniania cytokin
Następujące objawy mogą być objawami ICANS: • Splątanie • Zmniejszona czujność (zaburzenia świadomości) • Trudności w mówieniu lub niewyraźna mowa • Drgawki (drżenie) • Uczucie niepokoju • Zawroty głowy • Ból głowy	• Gorączka • Dreszcze lub drżenie • Zmęczenie • Przyspieszone lub nierówne bicie serca • Uczucie oszołomienia i trudności w oddychaniu

Należy poinformować pacjentów, aby zwrócili się do lekarza, jeśli wystąpi jakikolwiek nowy obrzęk gruczołów (węzłów chłonnych) lub wystąpią zmiany skórne, takie jak nowa wysypka lub guzki, które mogą być objawami nowego rodzaju raka.

Należy przekazać pacjentowi Kartę Pacjenta i poinformować, że:

- Objawy, na które należy zwrócić uwagę, są również wymienione w Karcie Pacjenta.
- Przez cały czas należy mieć Kartę Pacjenta przy sobie i zawsze pokazywać ją lekarzowi lub pielęgniarce, w przypadku wizyty lub hospitalizacji.
- Numer serii i dane kontaktowe zostaną wpisane na Karcie Pacjenta przez lekarza prowadzącego terapię lekiem Breyanzi.

Należy poinformować pacjentów, że:

- przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu infuzji należy przebywać w pobliżu (w odległości maksymalnie 2 godzin podróży) wykwalifikowanego ośrodka leczenia lub dłużej, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- Należy powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji leku Breyanzi i lub dłużej, zgodnie z zaleceniem lekarza.

10. ZGŁASZANIE DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych po podaniu leku Breyanzi jest ważne i umożliwia ciągłe monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka leczenia.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny odpowiednio zgłaszać przypadki działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania leku Breyanzi.

Wszelkie przypadki podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego związanego ze stosowaniem leku Breyanzi należy zgłaszać do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, korzystając z następujących danych kontaktowych:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ul. Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa,
tel: 22 49 21 301,
faks: 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Jakiegokolwiek podejrzenie wystąpienia działania niepożądanego leku Breyanzi można również zgłaszać telefonicznie pod numer +48 22 260 6404 lub drogą elektroniczną na adres informacja.medyczna@bms.com

11. DANE KONTAKTOWE FIRMY

Aby uzyskać informacje na temat materiałów edukacyjnych dla pracowników ochrony zdrowia i pacjentów, a także w razie jakichkolwiek pytań, należy skontaktować się z Informacją Medyczną pod numerem +48 22 260 6404 lub drogą elektroniczną: informacja.medyczna@bms.com

12. PIŚMIENNICTWO

1. Lee DW, Gardner R, Porter DL i wsp. Aktualne koncepcje w diagnostyce i leczeniu zespołu uwalniania cytokin. Krew 2014; 124(2):188-95. Errata we krwi: 2015; 126(8):1048 i Krew 2016; 128(11):1533.

Niniejszy materiał minimalizujący ryzyko spełnia warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i został zatwierdzony przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

© [2024] Juno Therapeutics, Inc., spółka należąca do Bristol Myers Squibb Breyanzi® jest znakiem towarowym firmy Juno Therapeutics, Inc.

