

Breyanzi®

(lisokabtagen-maraleucel)

Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal



Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Mer information om rapportering av biverkningar finns i produktresumén, vänligen se [fass.se/vårdpersonal](https://fass.se/vardpersonal) eller lakemedelsverket.se/lmf.

För ytterligare information eller för att få en kopia av detta dokument, vänligen kontakta Bristol Myers Squibb via medinfo.sweden@bms.com alternativt besök fass.se (ingång för vårdpersonal, sök efter Breyanzi®, klicka på "Utbildningsmaterial")

INNEHÅLL

LISTA ÖVER TABELLER	3
LISTA ÖVER FÖRKORTNINGAR	3
1. INTRODUKTION	4
2. YTTERLIGARE RISKMINIMERINGSÅTGÄRDER	4
3. VIKTIGA PUNKTER ATT BEAKTA FÖRE ADMINISTRERING AV BREYANZI	5
4. ÖVERVAKNING AV PATIENTER EFTER ADMINISTRERING AV BREYANZI	6
5. SÄKERHETSRISKER FÖRKNIPPADE MED BREYANZI	6
6. CYTOKINFRISÄTTNINGSSYNDROM	7
6.1 TECKEN OCH SYMTOM PÅ CYTOKINFRISÄTTNINGSSYNDROM	7
6.2 HANTERING AV CYTOKINFRISÄTTNINGSSYNDROM	7
7. NEUROLOGISK TOXICITET INKLUSIVE ICANS	9
7.1 TECKEN OCH SYMTOM PÅ NEUROLOGISK TOXICITET INKLUSIVE ICANS	9
7.2 GRADERING AV NEUROLOGISKA TOXICITETER	9
7.3 HANTERING AV NEUROLOGISK TOXICITET INKLUSIVE ICANS	9
8. TRANSGENA ANALYSTER AV SEKUNDÄRA MALIGNITETER	13
9. PATIENTRÅDGIVNING	14
10. RAPPORTERING AV MISSTÄNKTA BIVERKNINGAR	15
11. KONTAKTINFORMATION	15
12. REFERENSER	15

LISTA ÖVER TABELLER

Tabell 1:	Vägledning om gradering och hantering av cytokinfrisättningssyndrom	8
Tabell 2:	NCI CTCAE (v 4.03) Gradering av individuella neurologiska symtom på neurologisk toxicitet som används för att fastställa grad av neurologisk toxicitet	10
Tabell 3:	Vägledning om gradering och behandling av neurologisk toxicitet inklusive ICANS	11

LISTA ÖVER FÖRKORTNINGAR

ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
ADL	Aktiviteter i dagliga livet
CAR	Chimär antigenreceptor
CD	Differentieringskluster
CRS	Cytokinfrisättningssyndrom
CTCAE	Gemensamma terminologikriterier för biverkningar (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
EBMT	Europeiska blod- och benmärgstransplantationsföreningen
EEG	Elektroencefalogram
EU	Europeiska unionen
FiO2	Fraktion av inandad syrgas
HCP	Hälso- och sjukvårdspersonal
ICANS	Immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom
ICE	Immuneffektorcell-associerad encefalopati
ICP	Intrakraniellt tryck
i.v.	Intravenös användning
mAb	Monoklonal antikropp:
NCI	National Cancer Institute
RfIC	Frisläppningscertifikat för infusion
RMP	Riskhanteringsplan
scFV	Enkelkedjigt variabelt fragment
SmPC	Produktresumé

1. INTRODUKTION

Breyanzi (lisokabtagen-maraleucel) är en genetiskt modifierad autolog cellbaserad produkt riktad mot CD19 (differentieringskluster) som består av renade CD8-positiva och CD4-positiva T-celler. T-cellerna är separat transducerade ex-vivo med en replikationsinkompetent lentiviralvirusvektor, som uttrycker en chimär antigenreceptor (CAR) riktad mot CD19, och som utgörs av en enkel-kedjig variabelt fragment (scFV)-bindande domän från en murin CD19-specifik monoklonal antikropp (mAb; FMC63), en del av den 4 1BB samstimulatoriska endodomänen, CD3-zeta (ζ)-kedjans signaldomäner och en icke-funktionell trunkerad epidermal tillväxtfaktorreceptor.

Breyanzi innehåller CAR-positiva viabla T-celler och utgörs av en definierad sammansättning av CD8-positiva och CD4-positiva celler. Varje 4,6 ml injektionsflaska innehåller lisokabtagen-maraleucel i en tillverkningsatsspecifik koncentration av autologa T-celler som genetiskt modifierats till att uttrycka CAR-positiva viabla T-celler riktade mot CD19. Läkemedlet är förpackat i en eller flera injektionsflaskor som innehåller en celldispersion av $5,1\ 322 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler ($1,1\ 70 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler/ml) suspenderade i en kryokonserverande lösning. För godkända indikationer, se Breyanzi produktresumé.

2. YTTERLIGARE RISKMINIMERINGSÅTGÄRDER

Detta utbildningsmaterial är en del av ytterligare riskminimeringsåtgärder för Breyanzi och innehåller information avseende utvalda Breyanzi-relaterade biverkningar som cytokinfrisättningsyndrom (CRS), neurologiska toxiciteter, inklusive immuneffektorcell- associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS), och sekundär malignitet med ursprung från T-celler. Dessa är inte alla biverkningar som förknippas med Breyanzi. Se produktresumén för Breyanzi för mer information.

Sjukhus och tillhörande kliniker kan bara dispensera Breyanzi om de är kvalificerade i enlighet med överenskommet kontrollerat distributionsprogram genom att:

- Säkerställa omedelbar tillgång på kliniken till en dos av tocilizumab per patient före infusion av Breyanzi. Behandlande klinik måste ha tillgång till ytterligare en dos av tocilizumab inom 8 timmar efter varje tidigare administrerad dos. I de undantagsfall då tocilizumab inte är tillgängligt, på grund av en bristsituation enligt Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restnoterade läkemedel, måste lämpliga alternativa åtgärder för att behandla CRS (istället för tocilizumab) finnas tillgängligt på behandlingskliniken före infusion;
- Hälso- och sjukvårdspersonal, som är involverad i behandlingen av patienter, har fullföljt utbildningsprogrammet.
- Hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva, dispensera och administrera Breyanzi till en patient måste fullfölja utbildningsprogrammet genom att informeras i enlighet med det överenskomna utbildningsprogrammet för hälso- och sjukvårdspersonal.

Detaljerade anvisningar om hantering och tining av Breyanzi finns i Hanterings- och administreringsguiden.

3. VIKTIGA PUNKTER ATT BEAKTA FÖRE ADMINISTRERING AV BREYANZI

För att minska säkerhetsriskerna förknippade med Breyanzi-behandlingen så måste CAR T-behandlande kliniker följa de riskminimeringsåtgärder som beskrivs i detta utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal innan Breyanzi ordineras och beställs.

Breyanzi måste administreras på en kvalificerad behandlingsklinik.

Före infusionen måste sjukhus och tillhörande kliniker säkerställa att en dos av tocilizumab (för användning vid ett eventuellt cytokinfrisättningsyndrom) finns tillgänglig på behandlingskliniken. Behandlande klinik måste ha tillgång till ytterligare en dos av tocilizumab inom 8 timmar efter varje tidigare administrerad dos. I de undantagsfall då tocilizumab inte är tillgängligt, på grund av en bristsituation enligt Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restnoterade läkemedel, måste behandlingskliniken se till att lämpliga alternativa åtgärder (istället för tocilizumab) finns tillgängligt för att behandla CRS innan infusionen startas.

Breyanzi-behandlingen ska initieras under ledning av och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och som utbildats i att administrera och hantera patienter som behandlas med Breyanzi.

Behandlande klinik ansvarar för att säkerställa att all berörd personal har fått detta utbildningsmaterial.

På grund av riskerna förknippade med behandling med Breyanzi ska infusionen skjutas upp om patienten har något av följande tillstånd:

- Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lung- eller hjärtpåverkan eller hypotoni), inklusive de från tidigare kemoterapibehandlingar.
- Aktiva okontrollerade infektioner eller inflammatoriska sjukdomar.
- Aktiv transplanterat-mot-värd-sjukdom (Graft Versus Host Disease, GVHD).

4. ÖVERVAKNING AV PATIENTER EFTER ADMINISTRERING AV BREYANZI

Patienter ska kontrolleras 2-3 gånger under den första veckan efter infusion avseende tecken och symtom på potentiell CRS, neurologiska händelser och andra toxiciteter. Läkare bör överväga inläggning på sjukhus vid de första tecknen eller symtomen på CRS och/eller neurologiska händelser.

Efter den första veckan ska frekvensen av övervakningen bedömas av läkaren och den ska fortsätta i minst 4 veckor efter infusionen.

Patienterna ska instrueras att hålla sig i närheten av en kvalificerad klinik i minst 4 veckor efter infusionen.

Patienterna ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkarvård närhelst tecken och symtom på CRS eller neurologisk toxicitet uppstår, och behandlas omgående.

Patienterna ska övervakas under resten av livet avseende sekundära maligniteter.

Europeiska blod- och benmärgstransplantationsföreningen (EBMT) upprätthåller ett register för uppföljning av patienter som får Breyanzi. Hälso- och sjukvårdspersonal ska informera patienterna om vikten av att bidra till registret och uppmuntra dem att delta för långtidsuppföljning av säkerhet och effekt av Breyanzi i upp till 15 år efter behandling.

5. SÄKERHETSRISKER FÖRKNIPPADE MED BREYANZI

Cytokinfrysättningssyndrom inklusive dödliga eller livshotande reaktioner kan förekomma efter infusion av Breyanzi. Vid första tecknet på CRS ska understödjande behandling med tocilizumab eller tocilizumab och kortikosteroider sättas in enligt anvisningar i Tabell 1.

Neurologiska toxiciteter, inklusive ICANS, som kan vara dödliga eller livshotande, inträffade efter behandling med Breyanzi, både samtidigt med CRS, efter att CRS gått tillbaka och vid frånvaro av CRS. Om neurologisk toxicitet misstänks, ska den hanteras enligt rekommendationerna i Tabell 3.

Breyanzi fortsätter att expandera efter administrering av tocilizumab och kortikosteroider.

Sekundära maligniteter av T-cellsursprung inklusive CAR-positiva maligniteter har rapporterats inom veckor och upp till flera år efter behandling av hematologiska maligniteter med CD19-riktad CAR-T-cellterapi. Det har förekommit dödlig utgång. Patienterna ska övervakas under resten av livet avseende sekundära maligniteter.

6. CYTOKINFRISÄTTNINGSSYNDROM

6.1 Tecken och symtom på cytokinfrisättningsyndrom

CRS är en icke-antigenspecifik toxicitet som uppkommer till följd av en kraftig immunaktivering orsakad av verkningsmekanismen för Breyanzi.¹

Kliniska symtom och svårighetsgrad av CRS varierar mycket, från lindriga influensaliknande symtom till multiorgansvikt. Feber är ett kännetecken på CRS.

Behandlingen kan kompliceras av samtidig sjukdom.

För svår och livshotande CRS ska övervakning på intensivvårdsavdelning och understödjande behandling övervägas.

I kliniska studier var de vanligaste manifestationerna av CRS hos patienter som fick Breyanzi feber, hypotoni, takykardi, frossa, hypoxi, huvudvärk och trötthet.

Se avsnitt 4.4 i produktresumén (Varningar och försiktighet) och avsnitt 4.8 (Biverkningar) för en fullständig beskrivning av symtom på CRS i kliniska prövningar med Breyanzi.

6.2 Hantering av cytokinfrisättningssyndrom

- Under den första veckan efter infusionen ska patienterna kontrolleras 2–3 gånger avseende tecken och symtom på CRS. Efter den första veckan ska frekvensen av övervakningen bedömas av läkaren och den ska fortsätta i minst 4 veckor efter infusionen.
- Patienterna ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkarvård närhelst tecken och symtom på CRS uppstår.
- CRS ska identifieras baserat på patientens kliniska symtombild. Patienterna ska utvärderas och behandlas för andra orsaker till feber, hypoxi och hypotoni. Utvärdering avseende hemofagocyterande lymfohistiocytos/makrofagaktiveringssyndrom ska övervägas hos patienter med svår CRS eller CRS som inte svarar på behandling.
- Vid första tecken på CRS ska understödjande behandling, tocilizumab eller tocilizumab och kortikosteroider sättas in enligt beskrivning i Tabell 1.
- I de undantagsfall då tocilizumab inte är tillgängligt, på grund av en bristsituation enligt Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restnoterade läkemedel, måste lämpliga alternativa åtgärder till tocilizumab för behandling av CRS användas.
- Patienter ska övervakas noga avseende hjärt- och organfunktion till dess att symtomen gått tillbaka.
- För svår och livshotande CRS ska övervakning på intensivvårdsnivå och understödjande behandling övervägas.
- Om samtidig neurologisk toxicitet misstänks under CRS, administrera:
 - Kortikosteroider enligt den mer aggressiva interventionen baserad på grad av CRS och neurologisk toxicitet i Tabell 1 och Tabell 3
 - Tocilizumab enligt grad av CRS i Tabell 1
 - Antiepileptika enligt grad av neurologisk toxicitet i Tabell 3

Tabell 1: Vägledning om gradering och hantering av cytokinfrisättningssyndrom

CRS-grad ¹	Tocilizumab	Kortikosteroider ^a
Grad 1: Feber	Vid 72 timmar eller mer efter infusion, behandla symtomatiskt. Vid mindre än 72 timmar efter infusion, överväg tocilizumab 8 mg/kg i.v. under en timme (överstig inte 800 mg).	Vid 72 timmar eller mer efter infusion, behandla symtomatiskt. Vid mindre än 72 timmar efter infusion, överväg dexametason 10 mg i.v. var 24:e timme.
Grad 2: Symtomen kräver och svarar på måttlig intervention. Feber, syrgaskrav mindre än 40 % fraktion inandad syrgas (FiO ₂) eller hypotoni som svarar på vätska eller låg dos av en vasopressor, eller organtoxicitet av grad 2.	Administrera tocilizumab 8 mg/kg i.v. under en timme (överstig inte 800 mg). Om ingen förbättring sker inom 24 timmar eller vid snabb progression, upprepa tocilizumab och höj dosen och frekvensen av dexametason (10 mg till 20 mg i.v. var 6:e till 12:e timme). Om ingen förbättring sker inom 24 timmar, eller vid fortsatt snabb progression, maximera dexametason, byt till hög dos av metylprednisolon 2 mg/kg vid behov. Efter 2 doser av tocilizumab, överväg alternativa immunosuppressiva. Överskrid inte 3 doser tocilizumab på 24 timmar eller 4 doser totalt.	Vid 72 timmar eller mer efter infusion, överväg dexametason 10 mg i.v. var 12:e till 24:e timme. Vid mindre än 72 timmar efter infusion, administrera dexametason 10 mg i.v. var 12:e till 24:e timme.
Grad 3: Symtomen kräver och svarar på aggressiv intervention. Feber, syrekrav större än eller lika med 40 % FiO ₂ eller hypotoni som kräver hög dos eller flera vasopressorer, eller organtoxicitet av grad 3 eller transaminitt av grad 4.	Administrera tocilizumab 8 mg/kg i.v. under en timme (överstig inte 800 mg). Om ingen förbättring sker inom 24 timmar eller vid snabb progression av CRS, höj dosen av tocilizumab och administrera kortikosteroider enligt grad 2.	Administrera dexametason 10 mg i.v. var 12:e timme.
Grad 4: Livshotande symtom. Kräver ventilatorstöd, kontinuerlig veno-venös hemodialys (CVVHD) eller organtoxicitet av grad 4 (exklusive transaminitt).	Administrera tocilizumab 8 mg/kg i.v. under en timme (överstig inte 800 mg). Om ingen förbättring sker inom 24 timmar eller vid snabb progression av CRS, höj dosen av tocilizumab och administrera kortikosteroider enligt grad 2.	Administrera dexametason 20 mg i.v. var 6:e timme.

^a Om kortikosteroider initieras, fortsätt med minst 3 doser eller tills symtomen har gått tillbaka helt och överväg nedtrappning av kortikosteroiderna.

CRS = cytokinfrisättningssyndrom

FiO₂ = fraktion inandad syrgas

i.v. = intravenös användning

7. NEUROLOGISK TOXICITET INKLUSIVE ICANS

7.1 Tecken och symtom på neurologisk toxicitet inklusive ICANS

I kliniska studier var de vanligaste symptomen på neurologisk toxicitet hos patienter som fick Breyanzi encefalopati, tremor, afasi, delirium, huvudvärk, ataxi, yrsel och krampanfall. Cerebralt ödem, en mindre vanlig biverkning, har också inträffat hos patienter som behandlats med Breyanzi.

Se avsnitt 4.4 i produktresumén (Varningar och försiktighet) och avsnitt 4.8 (Biverkningar) för en fullständig beskrivning av symtom på neurologisk toxicitet i kliniska prövningar med Breyanzi.

Det har förekommit rapporter om dödliga ICANS-händelser efter godkännande för försäljning.

7.2 Gradering av neurologiska toxiciteter

Patienterna ska övervakas med avseende på neurologiska toxiciteter. Graden av neurologisk toxicitet bedöms efter den allvarligaste neurotoxiska händelsen som inte kan tillskrivas någon annan orsak. Se tabell 3 för en beskrivning av den neurologiska toxicitetsgraden inklusive uppvisande symtom.

7.3 Hantering av neurologisk toxicitet inklusive ICANS

- Patienter ska kontrolleras 2–3 gånger under den första veckan efter infusion avseende tecken och symtom på neurologiska toxiciteter. Efter den första veckan ska frekvensen av övervakning bedömas av läkaren och den ska fortsätta i minst 4 veckor efter infusionen.
- Patienterna ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkarvård närhelst tecken och symtom på neurologisk toxicitet uppstår.
- Om neurologisk toxicitet misstänks, ska den hanteras enligt rekommendationerna i Tabell 3. Andra orsaker till neurologiska symtom ska uteslutas, inklusive vaskulära händelser. Understödjande intensivvårdsbehandling ska ges för allvarliga eller livshotande neurologiska toxiciteter.
- Om samtidig CRS misstänks vid neurologisk toxicitet, administrera:
 - Kortikosteroider enligt den mer aggressiva interventionen baserad på grad av CRS och neurologisk toxicitetsgrad i Tabell 1 och Tabell 3;
 - Tocilizumab enligt grad av CRS i Tabell 1;
 - Antiepileptika enligt grad av neurologisk toxicitet i Tabell 3.

Tabell 2: Gradering av individuella neurologiska symtom på neurologisk toxicitet som används för att fastställa grad av neurologisk toxicitet CTCAE (v.4.03)

Biverkningsterm/ neuro toxicitetsdomän (NCI-CTCAE v 4.03)	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Cerebralt ödem	–	–	–	Livshotande konsekvenser, akut åtgärd indikeras
Förvirring	Lätt desorientering	Måttlig desorientering, begränsar instrumentell ADL	Allvarlig desorientering, begränsar ADL gällande egenvård	Livshotande konsekvenser, akut åtgärd indikeras
Delirium	Lindrigt akut förvirringstillstånd	Måttligt och akut förvirringstillstånd, begränsar instrumentell ADL	Allvarligt och akut förvirringstillstånd, begränsar ADL gällande egenvård, sjukhusvård indikeras	Livshotande konsekvenser, hotar att skada sig själv eller andra, sjukhusvård indikeras
Sänkt medvetandegrad	Sänkt uppmärksamhetsgrad	Sedering, långsamt svar på stimuli, begränsar instrumentell ADL	Svår att väcka	Livshotande konsekvenser
Yrsel	Lätt ostadighet eller känsla av rörelse	Måttlig ostadighet eller känsla av rörelse, begränsar instrumentell ADL	Allvarlig ostadighet eller känsla av rörelse, begränsar ADL gällande egenvård	–
Dysfasi ^a	Medvetenhet om receptiva eller expressiva kännetecken, försämrar inte förmågan att kommunicera	Måttliga receptiva eller expressiva kännetecken, försämrar förmågan att kommunicera spontant	Allvarliga receptiva eller expressiva kännetecken, försämrar förmågan att läsa, skriva eller kommunicera begripligt	–
Encefalopati	Lindriga symtom	Måttliga symtom, begränsar instrumentell ADL	Allvarliga symtom, begränsar ADL gällande egenvård	Livshotande konsekvenser, akut åtgärd indikeras
Huvudvärk	Lindrig smärta	Måttlig smärta, begränsar instrumentell ADL	Allvarlig smärta, begränsar ADL gällande egenvård	–
Krampanfall	Kort partiellt krampanfall; utan medvetandeförlust	Kort generaliserat krampanfall	Multipla krampanfall trots medicinsk åtgärd	Livshotande; utdragna upprepade krampanfall
Tremor	Lindriga symtom	Måttliga symtom, begränsar instrumentell ADL	Allvarliga symtom, begränsar ADL gällande egenvård	–

^a Innefattar även afasi.

ADL, aktiviteter i dagliga livet

Tabell 3: Vägledning om gradering och behandling av neurologisk toxicitet inklusive ICANS

Neurologisk toxicitets-grad inklusive uppvisade symtom ^a	Kortikosteroider och antiepileptiska läkemedel
Grad 1* Lindriga eller asymtomatiska. eller ICE poäng 7–9 ^b eller Sänkt medvetande ^c ; vaknar spontant.	Initiera icke-sederande, antiepileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för krampprofylax. Vid 72 timmar eller mer efter infusion: observera patienten. Vid mindre än 72 timmar efter infusion, dexametason 10 mg i.v. var 12:e till 24:e timme i 2 till 3 dagar.
Grad 2* Måttliga eller ICE poäng 3–6 ^b eller Sänkt medvetande ^c ; vaknar av tilltal.	Initiera icke-sederande, antiepileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för krampprofylax. Sätt in dexametason 10 mg i.v. var 12:e timme i 2–3 dagar eller längre vid kvarstående symtom. Överväg nedtrappning vid en sammanlagd exponering av kortikosteroider på mer än 3 dagar. Om ingen förbättring sker inom 24 timmar eller vid förvärrad neurologisk toxicitet, höj dosen och/eller frekvensen av dexametason upp till högst 20 mg i.v. var 6:e timme. Om ingen förbättring sker efter ytterligare 24 timmar, snabb progression av symtomen eller om livshotande komplikationer uppstår, ge metylprednisolon (2 mg/kg laddningsdos, följt av 2 mg/kg uppdelat på 4 tillfällen per dag, trappa ner inom 7 dagar).
Grad 3* Allvarliga eller medicinskt betydande, men inte omedelbart livshotande; sjukhusinläggning eller förlängning av inläggningen; invalidiserande. eller ICE poäng 0–2 ^b Om ICE poängen är 0, men patienten går att väcka (t.ex. vaken med global afasi) och bedömning kan genomföras. eller Sänkt medvetande ^c ; vaknar enbart av taktilt stimulus eller anfall ^c , antingen: • kliniskt anfall, fokalt eller generaliserat, som är snabbt övergående eller • icke konvulsiva anfall på EEG som går tillbaka med intervention eller förhöjt ICP ^c ; fokalt/lokalt ödem vid neuroavbildning.	Initiera icke-sederande, antiepileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för krampprofylax. Sätt in dexametason 10 mg till 20 mg i.v. var 8:e till 12:e timme. Kortikosteroider rekommenderas inte för enstaka fall av huvudvärk av grad 3. Om ingen förbättring sker efter 24 timmar eller vid förvärrad neurologisk toxicitet, eskalera till metylprednisolon (2 mg/kg laddningsdos, följt av 2 mg/kg uppdelat på 4 tillfällen per dag, trappa ner inom 7 dagar). Om cerebralt ödem misstänks, överväg hyperventilation och hyperosmolär behandling. Ge metylprednisolon i hög dos (1 g till 2 g, upprepa var 24:e timme vid behov, trappa ner som kliniskt indicerat) och cyklofosfamid 1,5 g/m ² .

Neurologisk toxicitets-grad inklusive uppvisade symtom^a	Kortikosteroider och antiepileptiska läkemedel
Grad 4* Livshotande eller ICE poäng^b 0 eller Sänkt medvetande^c; antingen: • patienten går inte att väcka eller behöver kraftfulla eller upprepade taktila stimuli för att väckas eller • stupor eller koma eller anfall^c; antingen: • livshotande långvarigt anfall (>5 min) eller • upprepade kliniska eller elektriska anfall utan återgång till utgångsnivån mellan händelserna eller motoriska fynd^c: • djup fokal motorisk svaghet såsom hemipares eller parapares eller förhöjt ICP/cerebralt ödem^c med symtom såsom: • diffust cerebralt ödem vid neuroavbildning • decerebrering eller dekortikering • paralys av kranialnerv VI • papillödem eller • Cushings triad.	Initiera icke-sederande, antiepileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för krampprofylax. Sätt in dexametason 20 mg i.v. var 6:e timme. Om ingen förbättring sker efter 24 timmar eller vid förvärrad neurologisk toxicitet, eskalera till metylprednisolon (2 mg/kg laddningsdos, följt av 2 mg/kg uppdelat på 4 tillfällen per dag, trappa ner inom 7 dagar). Om cerebralt ödem misstänks, överväg hyperventilation och hyperosmolär behandling. Ge metylprednisolon i hög dos (1 g till 2 g, upprepa var 24:e timme vid behov, trappa ner som kliniskt indicerat) och cyklofosfamid 1,5 g/m².

^a NCI CTCAE (Version 4.03) vanliga terminologikriterier för biverkningar.

i.v. = intravenös användning

EEG = elektroencefalogram; ICE = immuneffektorcell-associerad encefalopati; ICP = intrakraniellt tryck

* Gradering enligt NCI CTCAE eller ASTCT/ICANS

^a Hanteringen bestäms efter den allvarigaste händelsen som inte kan tillskrivas någon annan orsak

^b Om patienten går att väcka och ICE-bedömning kan genomföras, bedöm: orientering (orienterad till år, månad, stad, sjukhus = 4 poäng); benämning (namnge 3 föremål, t.ex. peka på klocka, penna, knapp = 3 poäng); förmåga att följa instruktioner (t.ex. "håll upp två fingrar" eller "blunda och räck ut tungan" = 1 poäng); skrivförmåga (förmåga att skriva en vanlig mening = 1 poäng) och uppmärksamhet (räkna baklänges från 100 genom att dra bort 10 = 1 poäng). Om patienten inte går att väcka och inte kan genomföra ICE-bedömningen (ICANS grad 4) = 0 poäng.

^c Kan inte hänföras till någon annan orsak.

8. TRANSGENA ANALYSTER AV SEKUNDÄRA MALIGNITETER

Patienter som behandlas med Breyanzi kan utveckla sekundära maligniteter. Patienterna ska övervakas under resten av livet avseende sekundära maligniteter.

Om en sekundär malignitet med ursprung från T-celler skulle uppstå, eller misstänks vara orsakrelaterad till Breyanzi, ska företaget kontaktas för att få anvisningar om insamling av tumörprover för transgen testning. Hälso- och sjukvårdspersonal bör informera sina patienter om vikten av att ge sitt samtycke till att deras prover överförs till BMS för testning av transgener.

Ett prov av tumören, med bekräftad tumöregagerad vävnad, kommer att krävas för att testa förekomsten av Breyanzi-transgenen.

Det lämpligaste provet för testning är det ursprungliga diagnostiska tumörprovet som tidigare samlats in och använts för diagnos av den sekundära maligniteten.

Om det ursprungliga diagnostiska tumörprovet inte finns tillgängligt, kan ett tumörprov som samlats in efter diagnos och som bekräftats vara engagerat i den sekundära maligniteten godtas.

Vid en sekundär malignitet med benmärgengagemang är benmärgsaspirat, om det finns tillgängligt, att föredra för testning framför benmärgsbiopsi.

Förutom tumörprover kan även blodprov som samlats in för diagnos av den sekundära maligniteten begäras in för analys.

Om kvalificerande nivåer av Breyanzi-transgener detekteras i tumörprovet, kommer analys av insertionsstället att utföras för att bedöma klonaliteten hos den transducerade cellpopulationen genom att identifiera frekvensen och placeringen av insertionsställena för att fastställa om insertionsmutagenes misstänks vid utvecklingen av maligniteten.

Om insertionsmutagenes misstänks kan ytterligare tester genomföras för att undersöka inblandningen av den genmodifierade cellterapien med den sekundära maligniteten.

Information om vilka typer och vilket antal tumör- och blodprover som krävs för testning samt information om de tester som kommer att utföras finns beskrivet i protokollet till observationsstudien CA082085, Protocol for Transgene Service Assay, som finns på webbplatsen clinicaltrials.gov under id-numret NCT06357754.

På begäran kan testresultat lämnas ut till rapporterande sjukvårdspersonal.

Om en sekundär malignitet uppstår efter behandling med Breyanzi ombes hälso- och sjukvårdspersonal att omgående kontakta Bristol Myers Squibb på: medinfo.sweden@bms.com eller 08-585 073 04.

9. PATIENTRÅDGIVNING

Rekommendera patienten att läsa bipacksedeln.

Informera patienten om riskerna för CRS, neurologisk toxicitet inklusive ICANS och sekundär malignitet med ursprung från T-celler. Uppmana patienten att omedelbart uppsöka sjukvård vid något av följande:

Neurologiska biverkningar	Cytokinfrisättningssyndrom
Följande kan vara symtom på ICANS:	Feber
Förvirring	Frossa eller skakningar
Mindre alert (sänkt medvetandegrad)	Trötthetskänsla
Talsvårigheter eller sluddrigt tal	Snabb eller ojämn puls
Skakningar (tremor)	Svimmningskänsla och andnöd
Oroskänsla	
Yrsel	
Huvudvärk	

Rådge patienter att prata med sin läkare om de upplever ny svullnad av körtlar (lymfkörtlar) eller förändringar i huden, såsom nya utslag eller knölar, vilket kan vara tecken på en ny typ av cancer.

Patienten ska få patientkortet samt uppmanas att läsa det noga och följa anvisningarna.

- Symtomen man ska vara uppmärksam på som också anges också i patientkortet.
- Alltid ta med sig patientkortet och alltid visa det för läkare eller sjuksköterska vid sjukhusbesök.
- Tillverkningssatsnummer och kontaktuppgifter fylls i på patientkortet av läkaren som ger Breyanzi-behandlingen.

Informera patienten om behovet av att:

- Stanna kvar nära en kvalificerad behandlingsklinik i minst 4 veckor efter infusionen.
- Avstå från att framföra fordon eller använda tunga eller potentiellt farliga maskiner i minst 8 veckor efter Breyanzi-infusionen.

10. RAPPORTERING AV MISSTÄNKTA BIVERKNINGAR

Rapportering av misstänkta biverkningar efter administrering av Breyanzi är viktigt och möjliggör fortsatt övervakning av behandlingens nytta-riskförhållande.

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att på ett adekvat och korrekt sätt rapportera misstänkta biverkningar som har förekommit under användning av Breyanzi.

Biverkningar ska rapporteras till Läkemedelsverket i enlighet med de nationella riktlinjerna, mer information om rapportering av biverkningar finns i produktresumén. Biverkningar kan också rapporteras till Bristol Myers Squibb via medinfo.sweden@bms.com eller 08-585 073 04.

11. KONTAKTINFORMATION

För ytterligare information eller frågor om utbildningsmaterial till hälso- och sjukvårdspersonal, produktresumén samt patientinformation, vänligen kontakta Bristol Myers Squibb på: medinfo.sweden@bms.com eller 08-585 073 04.

12. REFERENSER

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 and *Blood* 2016;128(11):1533.

