

Breyanzi® ▼ (LISOCABTAGENE MARALEUCEL)

VEJLEDNING TIL SUNDHEDSPERSONER



Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger.

INDHOLDSFORTEGNELSE

BREYANZI®	1
LISOCABTAGENE MARALEUCEL	1
VEJLEDNING TIL SUNDHEDSPERSONER	1
INDHOLDSFORTEGNELSE	2
OVERSIGT OVER TABELLER	3
OVERSIGT OVER FORKORTELSER	4
1 INTRODUKTION	5
2 YDERLIGERE RISIKOMINIMERINGSFORANSTALTNINGER	5
3 VIGTIGE ASPEKTER, DER SKAL OVERVEJES, FØR ADMINISTRATION AF BREYANZI	6
4 MONITORERING AF PATIENTER EFTER ADMINISTRATION AF BREYANZI	7
5 SIKKERHEDSRISICI FORBUNDET MED BREYANZI	7
6 CYTOKINFRIGØRELSESSYNDROM	8
6.1 Tegn og symptomer på cytokinfrigivelsessyndrom	8
6.2 Håndtering af cytokinfrigivelsessyndrom	8
7 NEUROLOGISK TOKSICITET HERUNDER ICANS	11
7.1 Tegn og symptomer på neurologisk toksicitet herunder ICANS	11
7.2 Gradering af hændelser med neurologisk toksicitet	11
7.3 Håndtering af neurologisk toksicitet herunder ICANS	11
8 TRANSGEN ANALYSE, TEST AF SEKUNDÆRE MALIGNITER	13
9 PATIENTRÅDGIVNING	15
10 INDBERETNING AF BIVIRKNINGER	16
11 FIRMAETS KONTAKTOPLYSNINGER	16
12 REFERENCER	16

OVERSIGT OVER TABELLER

Tabel 1: Cytokinfrigivelsessyndrom-grader og håndteringsvejledning	9
Tabel 2: Neurologiske toksicitetsgrader (NT) herunder ICANSgrader og håndteringsvejledning	12-13

OVERSIGT OVER FORKORTELSER

Forkortelse	Definition
ASTCT	Det amerikanske selskab for transplantation og cellulær terapi (<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>)
CAR	kimærisk antigenreceptor
CD	cluster of differentiation
CTCAE	Fælles terminologikriterier for bivirkninger (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CRS	cytokinfrigivelsessyndrom
EBMT	Det europæiske selskab for blod- og knoglemarvstransplantation (<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>)
EU	Den Europæiske Union
EEG	elektroencefalografi
FiO ₂	inspiratorisk iltfraktion
ICANS	immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom
ICE	immuneffektorcelle-associeret encefalopati
ICP	intrakranielt tryk
i.v.	intravenøs
mAb	monoklonalt antistof
NCI	Det nationale cancerinstitut (<i>National Cancer Institute</i>)
RfIC	infusionsfrigivelsecertifikat
RMP	risikostyringsplan
scFv	variabelt enkeltkædefragment
SmPC	produktresumé

1. INTRODUKTION

Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) er et CD19-måltrettet, genetisk modificeret, autolog celle-baseret produkt bestående af oprenset CD8+ og CD4+ T-celler, i en defineret komposition, der er blevet separat transduceret **ex vivo** ved hjælp af en replikationsinkompetent lentiviral vector, der udtrykker en anti-CD19 kimærisk antigenreceptor (CAR), omfattende et variabelt enkelt-kædefragment (scFv)-bindingsdomæne afledt af et CD19-specifikt murine monoklonalt antistof (mAb; FMC63) og en del af 4-1BB kostimulerende endodomæne og CD3 zeta (ζ) kæde signale-ringsdomæner og en ikke-funktionel, trunkeret, epidermal vækstfaktorreceptor (EGFRt).

Breyanzi indeholder levedygtige CAR-positive T-celler, bestående af en defineret komposition af CD8+- og CD4+-cellekomponenter. Hvert 4,6 ml-hætteglas indeholder lisocabtagene maraleucel ved en batchspecifik koncentration af autolog T-celler, der er genetisk modificeret til at udtrykke anti-CD19 CAR-positive levedygtige T-celler. Lægemidlet er pakket i et eller flere hætteglas indeholdende en celledispersion af $5,1\text{-}322 \times 10^6$ levedygtige CAR-positive T-celler ($1,1\text{-}70 \times 10^6$ levedygtige CAR-positive T-celler/ml) for hver komponent suspenderet i en kryokonservet opløsning.

Breyanzi er godkendt til de indikationer, som specificeret i produktresuméet. Den seneste version af produktresuméet kan findes på EMAs hjemmeside.

2. YDERLIGERE RISIKOMINIMERINGS-FORANSTALTNINGER

Denne vejledning er en del af de yderligere risikominimeringsforanstaltninger for Breyanzi og indeholder oplysninger om de udvalgte bivirkninger, cytokinfrigivelsessyndrom (CRS), neurologiske toksiciteter herunder immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS) og sekundær malignitet af T-celleoprindelse, der er forbundet med Breyanzi. Disse to bivirkninger er ikke de eneste bivirkninger, der er forbundet med Breyanzi. Se produktresuméet for yderligere oplysninger.

Hospitaler og deres tilknyttede centre kan kun dispensere Breyanzi, hvis de er kvalificerede i overensstemmelse med det aftalte kontrollerede distributionsprogram ved:

- Sikring af øjeblikkelig adgang på stedet til en dosis af tocilizumab pr. patient inden Breyanzi-infusion. Behandlingscenteret skal også have adgang til yderligere en dosis tocilizumab inden for 8 timer efter hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, der er opført i Det Europæiske Lægemiddel-agenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS i stedet for tocilizumab være tilgængelige på stedet.
- Sundhedspersoner, der er involveret i behandlingen af en patient, har gennemført uddannelses-programmet.
- Sundhedspersoner, der forventes at ordinere, dispensere og administrere Breyanzi til en patient, skal fuldføre uddannelsesprogrammet ved at modtage information i henhold til det aftalte uddannelsesprogram for sundhedspersoner.

Detaljerede oplysninger om klargørings- og optøningsproceduren for Breyanzi er anført i Vejledning til håndtering og administration af produktet.

3. VIGTIGE ASPEKTER, DER SKAL OVERVEJES, FØR ADMINISTRATION AF BREYANZI

For at formindske de sikkerhedsrisici, der er forbundet med Breyanzi-behandling, skal CAR T-behandlingscentre overholde de risikominimeringsforanstaltninger, som er beskrevet i denne Vejledning til sundhedspersoner, før bestilling af Breyanzi.

Breyanzi skal administreres på et kvalificeret behandlingscenter.

Før infusionen gives, skal hospitaler og deres tilknyttede centre sikre, at der er mindst en dosis af tocilizumab tilgængelig (til brug i tilfælde af CRS) til øjeblikkelig anvendelse på stedet. Behandlingscenteret skal have adgang til yderligere en dosis af tocilizumab inden for 8 timer for hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS i stedet for tocilizumab være tilgængelige før infusion.

Behandlingen skal initieres under anvisning og opsyn af en sundhedsperson, der har erfaring med behandling af hæmatologiske maligniteter og er trænet i administration og håndtering af patienter behandlet med Breyanzi.

Behandlingscenteret er ansvarlig for, at denne vejledning bliver udleveret til alt relevant personale.

På grund af de risici, som er forbundet med behandling med Breyanzi, skal infusion udsættes, hvis en patient har en eller flere af følgende tilstande:

- Uafklarede alvorlige bivirkninger (særligt pulmonale reaktioner, kardielle reaktioner eller hypotension), inklusive dem fra foregående kemoterapier.
- Aktive, ukontrollerede infektioner eller inflammatoriske sygdomme.
- Aktiv graft-versus-host sygdom.

4. MONITORERING AF PATIENTER EFTER ADMINISTRATION AF BREYANZI

Patienter skal monitoreres 2-3 gange i den første uge efter infusion, for tegn og symptomer på potentiel CRS, neurologiske hændelser og andre toksiciteter. Læger bør overveje indlæggelse ved første tegn eller symptomer på CRS og/eller neurologiske hændelser.

Monitoreringshyppighed efter den første uge skal foretages efter lægens skøn og skal fortsætte i mindst 4 uger efter infusion.

Patienter skal instrueres i at opholde sig i nærheden af et kvalificeret behandlingscenter i mindst 4 uger efter infusion.

Patienter skal instrueres i straks at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn og symptomer på CRS og/eller neurologisk toksicitet på ethvert tidspunkt under behandlingen.

Patienter bør monitoreres livslangt for sekundære maligniteter.

Det europæiske selskab for blod- og knoglemarvstransplantation (*European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT*) vedligeholder et register til opfølgning på patienter, der har fået Breyanzi.

Sundhedspersoner skal informere deres patienter om vigtighed af at bidrage til et sådant register, og bør tilskynde deres patienter til at tilmelde sig dette register efter behandlingen med Breyanzi med henblik på langtidsopfølgning af sikkerheden og virkningen i op til 15 år efter infusion.

5. SIKKERHEDSRISICI FORBUNDET MED BREYANZI

Cytokinfrigivelsessyndrom, inklusive dødsfald eller livstruende reaktioner, kan forekomme efter infusion med Breyanzi. Ved det første tegn på CRS skal understøttende behandling, behandling med tocilizumab eller tocilizumab og kortikosteroider iværksættes, som beskrevet i Tabel 1.

Neurologiske toksiciteter, herunder ICANS, der kan være dødelige eller livstruende, er forekommet efter behandling med Breyanzi, inklusive samtidig med CRS, efter CRS-resolution eller under fravær af CRS. Hvis der er formodning om neurologisk toksicitet, skal det håndteres i henhold til anbefalingerne i Tabel 2.

Breyanzi fortsætter med at ekspandere efter administration af tocilizumab og kortikosteroider.

Der er rapporteret sekundære maligniteter af T-celleoprindelse, herunder kimærisk antigenreceptor (CAR) positive maligniteter, inden for få uger og op til flere år efter behandling af hæmatologiske maligniteter med en CD19-måltrettet CAR-T-celleterapi. Der har været dødelige udfald. Patienter bør monitoreres livslangt for sekundære maligniteter.

6. CYTOKINFRIGØRELSESSYNDROM

6.1 Tegn og symptomer på cytokinfrigivelses-syndrom

Cytokinfrigivelsessyndrom er en ikke-antigenspecifik toksicitet, der opstår som et resultat af omfattende immunaktivering forårsaget af Breyanzis virkningsmekanisme¹.

De kliniske symptomer på og sværhedsgraden af CRS varierer meget, lige fra lette influenzalignende symptomer til multiorgansvigt. Feber er et kendetegn ved CRS.

Komorbiditet kan gøre sygdomskontrol og behandling **kompliceret**.

I tilfælde af alvorlig eller livstruende CRS skal monitorering, svarende til den foretaget på intensiv-afdeling, og understøttende behandling overvejes.

I kliniske studier omfattede de mest almindelige CRS-manifestationer hos patienter, der fik Breyanzi, pyreksi, hypotension, takykardi, kulderystelser, hypoksi, hovedpine og træthed. Se produktresuméets pkt. 4.4 (Særlige advarsler og forsigtighedsregler) og pkt. 4.8 (Bivirkninger) for en mere detaljeret beskrivelse af CRS i de kliniske studier med Breyanzi.

6.2 Håndtering af cytokinfrigivelsessyndrom

- Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på CRS 2-3 gange i løbet af den første uge efter infusion. Monitoreringshyppighed efter den første uge skal foretages efter lægens skøn og skal fortsætte i mindst 4 uger efter infusion.
- Patienterne skal instrueres i straks at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn og symptomer på CRS på ethvert tidspunkt.
- CRS skal identificeres baseret på klinisk præsentation. Patienter skal evalueres og behandles for andre årsager til feber, hypoksi og hypotension. Hæmofagocytisk lymfohistiocytose/makrofa-gaktiveringssyndrom bør overvejes hos patienter med svær CRS, eller CRS der ikke reagerer på behandling.
- Ved første tegn på CRS skal understøttende behandling, behandling med tocilizumab eller tocilizu-mab og kortikosteroider iværksættes, som beskrevet i Tabel 1.
- I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskelighe-der, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS anvendes.
- Patienter, der oplever CRS, skal monitoreres tæt for hjerte- og organfunktion indtil symptomresolu-tion.
- I tilfælde af alvorlig eller livstruende CRS skal monitorering, svarende til den foretaget på intensiv-afdeling, og understøttende behandling, overvejes.
- Hvis der er formodning om samtidig neurologisk toksicitet under CRS, administreres:
 - Kortikosteroider svarende til den mere aggressive intervention baseret på graderne af CRS og neurologisk toksicitet i Tabel 1 and Tabel 2;
 - Tocilizumab svarende til graden af CRS i Tabel 1;
 - Lægemidler mod krampeanfald svarende til graden af neurologisk toksicitet i Tabel 2.

Tabel 1: Cytokinfrigivelsessyndrom-grader og håndteringsvejledning

CRS-grad ¹	Tocilizumab	Kortikosteroider ^a
Grad 1: Feber	Hvis 72 timer eller mere efter infusion, behandl symptomatisk. Hvis mindre end 72 timer efter infusion, overvej tocilizumab 8 mg/kg i.v. over 1 time (uden at overskride 800 mg).	Hvis 72 timer eller mere efter infusi-on, behandl symptomatisk. Hvis mindre end 72 timer efter infusi-on, overvej dexamethason 10 mg i.v. hver 24. time.
Grad 2: Symptomer kræver og responderer på mode-rat intervention. Feber, iltbehov på mindre end 40 % inspi-ratorisk iltfraktion (FiO ₂) eller hypotension responderende på væsker eller lav dosis af en vasopressor eller grad 2 organtoksicitet.	Administrer tocilizumab 8 mg/kg i.v. over 1 time (uden at overskride 800 mg). Hvis der ikke er bedring inden for 24 timer eller hurtig progression, gentag tocilizumab og eskalér dosis og frekvens af dexamethason (10-20 mg i.v. hver 6.-12. time). Hvis der ikke er bedring eller fortsat hurtig progression, maksimér dexametha-son, skift til højdosis methylprednisolon 2 mg/kg, hvis nødvendigt. Efter 2 doser af tocilizumab, overvej alternative immunsupprimerende lægemidler, Overskrid ikke 3 doser tocilizumab inden for 24 timer eller 4 doser i alt.	Hvis 72 timer eller mere efter infusion, overvej dexamethason 10 mg i.v. hver 12.-24. time. Hvis mindre end 72 timer efter infusi-on administrér dexamethason 10 mg i.v. hver 12.-24. time.
Grad 3: Symptomer kræver og responderer på aggressiv intervention. Feber, iltbehov på mere end eller lig med 40 % FiO ₂ eller hypotension der kræver højdosis eller flere vasopressorer eller grad 3 organ-toksicitet eller grad 4 transaminitis.	Administrér tocilizumab 8 mg/kg i.v. over 1 time (uden at overskride 800 mg). Hvis der ikke er bedring inden for 24 timer eller hurtig CRS-progression, eskalér tocilizumab- og kortikosteroidbrug som ved grad 2.	Administrér dexamethason 10 mg i.v. hver 12. time.
Grad 4: Livstruende symptomer. Kræver respiratorbehandling eller kontinuerlig veno-venøs hæmodialyse eller grad 4-organ-toksicitet (eksklusive transaminitis).	Administrér tocilizumab 8 mg/kg i.v. over 1 time (uden at overskride 800 mg). Hvis der ikke er bedring inden for 24 timer eller hurtig CRS-progression, eskalér tocilizumab- og kortikosteroidbrug som ved grad 2.	Administrér dexamethason 20 mg i.v. hver 6. time.

^a Hvis kortikosteroider initieres, fortsæt med mindst 3 doser eller indtil fuldstændig symptomresolution og overvej kortikosteroid-aftapning.

Forkortelser: CRS, cytokinfrigivelsessyndrom; FiO₂, inspiratorisk iltfraktion; i.v., intravenøst.

7. NEUROLOGISK TOKSICITET HERUNDER ICANS

7.1 Tegn og symptomer på neurologisk toksicitet herunder ICANS

I de kliniske studier omfattede de mest almindelige manifestationer af neurologisk toksicitet hos patienter, som fik Breyanzi, encefalopati, tremor, afasi, delirium, hovedpine, ataksi og svimmelhed. Krampeanfald og cerebralt ødem (ikke almindeligt) er også forekommet hos patienter behandlet med Breyanzi. Se produktresuméet, pkt. 4.4 (Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen) og pkt. 4.8 (Bivirkninger) for en mere fyldestgørende beskrivelse af præsentationen af neurologisk toksicitet i de kliniske studier med Breyanzi.

Der har været indberetninger om dødelige hændelser relateret til ICANS efter markedsføring

7.2 Gradering af hændelser med neurologisk toksicitet

Patienterne bør monitoreres for neurologiske toksiciteter. Graden af neurologisk toksicitet bestemmes ved den sværeste hændelse med neurologisk toksicitet, der ikke kan tilskrives nogen anden årsag. Se for en beskrivelse af grader af neurologisk toksicitet, herunder præsentation af symptomer

7.3 Håndtering af neurologisk toksicitet herunder ICANS

- Patienterne bør monitoreres for tegn og symptomer på neurologiske toksiciteter 2-3 gange i den første uge efter infusionen. Monitoreringshyppighed efter den første uge skal foretages efter lægens skøn og skal fortsættes i mindst 4 uger efter infusion.
- Instruér patienterne i straks at søge lægehjælp, hvis der, på et hvilket som helst tidspunkt, opstår tegn eller symptomer på neurologisk toksicitet.
- Hvis neurologisk toksicitet formodes, bør det behandles i henhold til anbefalingerne i Tabel 2. Andre neurologiske symptomer bør udelukkes, herunder vaskulære hændelser. Intensiv understøttende behandling bør gives ved alvorlige eller livstruende neurologiske toksiciteter.
- Hvis samtidig CRS er formodet under den neurologiske toksicitet, administreres:
 - Kortikosteroider svarende til den mere aggressive intervention baseret på graderne af CRS og neurologisk toksicitet i Tabel 1 og Tabel 2
 - Tocilizumab svarende til graden af CRS i Tabel 1
 - Lægemidler mod krampeanfald svarende til graden af neurologisk toksicitet i Tabel 2.

Tabel 2: Neurologiske toksicitetsgrader (NT) herunder ICANS-grader og håndteringsvejledning

Grad af neurologisk toksicitet, herunder tilstedeværende symptomer ^a	Kortikosteroider og lægemidler mod kramper
Grad 1* Let eller asymptomatisk eller ICE-score 7-9 ^b eller nedsat bevidsthedsniveau ^c : vågner spontant.	 Påbegynd ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) for krampeanfaldsprofylakse. Hvis 72 timer eller mere efter infusion, observér. Hvis mindre end 72 timer efter infusion, dexamethason 10 mg i.v. hver 12.-24. time i 2-3 dage
Grad 2* Moderat eller ICE-score 3-6 ^b eller nedsat bevidsthedsniveau ^c : vågner ved lyden af stemmer.	 Påbegynd ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) for krampeanfaldsprofylakse. Dexamethason 10 mg i.v. hver 12. time i 2-3 dage eller længere ved vedvarende symptomer. Overvej aftrapning ved total kortikosteroideksponering på mere end 3 dage. Hvis der ikke er bedring inden for 24 timer eller forværring af neurologisk toksicitet, øg dosen og/eller frekvensen af dexamethason op til maksimalt 20 mg i.v. hver 6. time. Hvis der ikke er bedring inden for yderligere 24 timer, hurtigt forværrende symptomer eller livstruende komplikationer opstår, giv methylprednisolon (2 mg/kg støddosis efterfulgt af 2 mg/kg opdelt til 4 gange dagligt; aftrap inden for 7 dage).
Grad 3* Svær eller medicinsk signifikant, men ikke umiddelbart livstruende; hospitalsindlæggelse eller forlængelse; invaliderende eller ICE-score 0-2 ^b <i>hvis ICE-scoren er 0, men patienten kan vækkes (f.eks. vågen med global afasi) og er i stand til at udføre vurderingen</i> eller nedsat bevidsthedsniveau ^c : vågner kun ved taktil stimulering eller krampeanfald ^c , enten: - ethvert klinisk krampeanfald, fokalt eller generaliseret, der forsvinder hurtigt, eller - ikke-convulsive krampeanfald på EEG, der forsvinder ved intervention eller forhøjet ICP ^c : fokalt/lokalt ødem på neurobilleddannelse.	 Påbegynd ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) for krampeanfaldsprofylakse. Dexamethason 10 til 20 mg i.v. hver 8.-12. time. Kortikosteroider anbefales ikke ved isolerede grad 3-hovedpiner. Hvis der ikke er bedring inden for 24 timer eller forværring af neurologisk toksicitet, eskalér til methylprednisolon (2 mg/kg støddosis efterfulgt af 2 mg/kg opdelt til 4 gange dagligt; aftrap inden for 7 dage). Hvis cerebralt ødem formodes, overvej hyperventilation og hyperosmolær behandling. Giv højdosis methylprednisolon (1-2 g, gentag hver 24. time hvis nødvendigt; aftrapning som klinisk indiceret) og cyclophosphamid 1,5 g/m ² .

Grad af neurologisk toksicitet, herunder tilstedeværende symptomer ^a	Kortikosteroider og lægemidler mod kramper
Grad 4* Livstruende eller ICE-score 0 ^b eller nedsat bevidsthedsniveau ^c , enten: - Patienten kan ikke vækkes eller kræver kraftig eller gentagen stimulering for at vågne, eller - stupor eller koma eller krampeanfald ^c , enten: - livstruende længerevarende krampeanfald (> 5 min.), eller - gentagne kliniske eller elektriske krampeanfald uden tilbagevenden til <i>baseline</i> imellem eller motoriske fund ^c : - dyb fokal motorisk svaghed såsom hemiparese eller paraparese eller forhøjet IPC/cerebralt ødem ^c , med tegn/symptomer såsom: - diffust cerebralt ødem på neurobilleddannelse, eller - decerebreret eller dekortikeret position, eller - parese af kranienerve VI, eller - papilødem, eller - Cushings triade.	 Påbegynd ikke-sederende, lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) for krampeanfaldsprofylakse. Dexamethason 20 mg i.v. hver 6 time. Hvis der ikke er bedring inden for 24 timer eller forværring af neurologisk toksicitet, eskalér til methylprednisolon (2 mg/kg støddosis efterfulgt af 2 mg/kg opdelt til 4 gange dagligt; aftrap inden for 7 dage). Hvis cerebralt ødem formodes, overvej hyperventilation og hyperosmolær behandling. Giv højdosis methylprednisolon (1-2 g, gentag hver 24. time hvis nødvendigt; aftrapning som klinisk indiceret) og cyclophosphamid 1,5 g/m ² .

Forkortelser: ICE = Immuneffektorcelle-associeret encefalopati, EEG = Elektroencefalografi, ICP = Intrakranielt tryk, i.v. = intravenøst.
* Klassificering i henhold til NCI CTCAE eller ASTCT/ICANS

^a Behandlingen bestemmes af den sværeste hændelse, som ikke kan tilskrives nogen anden årsag.

^b Hvis patienten kan vækkes og er i stand til at udføre ICE-vurderingen, skal følgende vurderes: Orientering (kender år, måned, by, hospital = 4 point), identificering (sæt navn på 3 genstande, peg f.eks. på ur, pen, knap = 3 point), evne til at følge instrukser (f.eks. "vis mig to fingre" eller "luk øjnene, og ræk tunge" = 1 point), skriveevne (i stand til at skrive en almindelig sætning = 1 point) og fokus (tæl ned fra 100 i tiere = 1 point). Hvis patienten ikke kan vækkes og ikke er i stand til at udføre ICE-vurderingen (Grad 4 ICANS) = 0 point.

^c Kan ikke tilskrives en anden årsag.

8. TRANSGEN ANALYSE, TEST AF SEKUNDÆRE MALIGNITER

Patienter behandlet med Breyanzi kan udvikle sekundære maligniteter. Patienter bør monitoreres livs-langt for sekundære maligniteter.

I tilfælde af sekundære maligniteter med T-celle-oprindelse, eller hvis der er formodning om, at maligni-teten har en årsagssammenhæng med Breyanzi, skal firmaet kontaktes for at få instruktioner til indsam-ling af tumorprøver til transgen-test. Sundhedspersoner bør informere deres patienter om vigtighed af, at deres prøver overføres til transgen-test.

Der vil blive taget en prøve af tumoren med bekræftet involvering af aktiv sygdom for at teste for tilste-deværelse af Breyanzi-transgen. Den bedst egnede prøve til test er den originale diagnostiske tumor-prøve, der tidligere er blevet indsamlet og brugt til diagnosticering af den sekundære malignitet. Hvis den originale diagnostiske tumorprøve ikke er tilgængelig, er det acceptabelt at anvende en tumorprøve, der er indsamlet efter diagnosticering og med bekræftet involvering af den sekundære malignitet. I tilfælde af en sekundær malignitet med involvering af knoglemarven, er den foretrukne prøve til test knoglemarv-saspirat (hvis tilgængelig) frem for knoglemarvsbiopsi. Ud over tumorprøver kan perifert blod indsamlet under diagnosticeringen af den sekundære malignitet også være påkrævet til test.

Hvis der påvises kvalificerende niveauer af Breyanzi-transgen i tumorprøven, vil der blive udført analyse af insertionsstedet for at vurdere klonaliteten af den transducerede cellepopulation ved at identificere frekvensen og lokationen af insertionssteder, for at fastslå, om der er formodning om insertionsmuta-genese i udviklingen af maligniteten. Hvis der er formodning om insertionsmutagenese, kan der udføres yderligere tests for at undersøge involveringen af den genmodificerede celleterapi med den sekundære malignitet.

Der kan findes oplysninger om typen og mængden af tumor og blodprøver, der er acceptable til test, samt information om de tests, der vil blive udført, i observationsprotokollen CA082085 Transgen Analyse Service på webstedet clinicaltrials.gov under studiet NCT06357754.

Testresultaterne kan udleveres til den indberettende sundhedsperson efter anmodning herom.

Hvis der forekommer sekundære maligniteter efter behandling med Breyanzi, bedes sundhedspersoner kon-takte firmaet direkte ved at ringe på tlf. +45 45 28 01 28 eller sende en e-mail til medinfo.denmark@bms.com.

9. PATIENTRÅDGIVNING

Instruér patienten i at læse indlægssedlen.

Tal med patienten om risikoen for CRS, neurologisk toksicitet herunder ICANS og sekundær malignitet af T-celleoprindelse. Instruér dem i at søge øjeblikkelig lægehjælp hvis noget af følgende forekommer:

Neurologiske bivirkninger	Cytokinfrigivelsessyndrom
Følgende kan være symptomer på ICANS:	
• Konfusion	• Feber
• Nedsat opmærksomhedsniveau (nedsat bevidsthed)	• Kulderystelser eller rystelser
• Talebesvær eller sløret tale	• Træthed
• Rysten (tremor)	• Hurtig eller uregelmæssig hjerterytme
• Angst	• Ørhed (ør i hovedet) eller åndenød
• Svimmelhed	
• Hovedpine	

Instruér patienterne i at tale med lægen, hvis de oplever nye hævelser i kirtlerne (lymfeknuderne) eller ændringer i huden, f.eks. nye udslæt eller knuder, da det kan være tegn på en ny type cancer.

Udlever patientkortet til patienten, og informér dem om:

- Symptomerne, som de skal være opmærksomme på, er også angivet på patientkortet.
- De skal altid have patientkortet på sig, og de skal altid vise patientkortet til lægen eller sygeple-jersken, når de ser dem, eller hvis de skal på hospitalet.
- Batchnummer og kontaktoplysninger på patientkortet vil blive udfyldt af den læge, der varetager behandlingen med Breyanzi.

Instruér patienten i nødvendigheden af:

- At opholde sig i nærheden af et kvalificeret behandlingscenter i mindst 4 uger efter infusion.
- At undgå at føre motorkøretøj eller betjene kraftige eller potentielt farlige maskiner i mindst 8 uger efter infusionen med Breyanzi.

10. INDBERETNING AF BIVIRKNINGER

Indberetning af formodede bivirkninger efter administration af Breyanzi er vigtig, da det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for behandlingen.

Sundhedspersoner anmodes om at indberette bivirkninger, som er opstået under anvendelsen af Breyanzi, på tilstrækkelig og passende vis.

Alle formodede bivirkninger skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen i henhold til de lokale retningslinjer for indrapportering af bivirkninger.

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

Læger og andre sundhedspersoner kan også med patientens udtrykkelige samtykke indberette formodede bivirkninger til: Bristol Myers Squibb på tlf. +45 28 01 28 / e-mail: medinfo.denmark@bms.com.

11. FIRMAETS KONTAKTOPLYSNINGER

Hvis du ønsker at få information om uddannelsesmateriale til sundhedspersoner, produktresumé eller vejledning til patienter, eller hvis du har nogen andre spørgsmål, kan du ringe på tlf. +45 45 28 01 28 eller sende en e-mail til medinfo.denmark@bms.com.

12. REFERENCER

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.

Breyanzi® ▼

LISOCABTAGENE MARALEUCEL

VEJLEDNING TIL HÅNDTERING OG ADMINISTRATION AF PRODUKTET



Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger.

INDHOLDSFORTEGNELSE

INDHOLDSFORTEGNELSE	2
OVERSIGT OVER FORKORTELSER	3
1 INTRODUKTION	4
2 FORHOLDSREGLER, DER SKAL TAGES, FØR HÅNDBLÆR OG ADMINISTRATION AF BREYANZI	4
3 KLARGØRING INDEN ADMINISTRATION	5
4 SÅDAN SKAL BREYANZI ADMINISTRERES	10
5 BORTSKAFFELSE OG UTILSIGTET EKSPONERING	11
6 FIRMAETS KONTAKTOPPLYSNINGER	11
7 INDBERETNING AF BIVIRKNINGER	11

OVERSIGT OVER FORKORTELSER

CAR	Kimærisk antigenreceptor
CD	Cluster of differentiation
HCP	Healthcare professional (Læger og andre sundhedspersoner)
RfIC	Infusionsfrigivelsescertifikat
SmPC	Produktresumé

1. INTRODUKTION

Denne vejledning indeholder oplysninger om håndtering, optøning, klargøring og administration af Breyanzi for at minimere den potentielle risiko for nedsat levedygtighed af Breyanzi på grund af u hensigtsmæssig håndtering af produktet. Se produkt-resumeet for Breyanzi for fuldstændig information om håndtering og administration.

Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) er et CD19-måleret, genetisk modificeret, autolog cellebaseret produkt bestående af oprenset CD8+ og CD4+ T-celler, i en defineret komposition, der er blevet separat transduceret ex vivo ved hjælp af en replikations-inkompetent lentiviral vector, der udtrykker en anti-CD19 kimærisk antigenreceptor (CAR). Breyanzi er udelukkende beregnet til autolog anvendelse via intravenøs infusion.

For yderligere information om Breyanzi, herunder godkendte indikationer, henvises til produktresumet for Breyanzi.

2. FORHOLDSREGLER, DER SKAL TAGES, FØR HÅNTERING OG ADMINISTRATION AF BREYANZI

Breyanzi skal opbevares og transporteres frossent i dampfasen af flydende nitrogen ($\leq -130^\circ\text{C}$) og skal forblive nedfrosset, indtil patienten er klar til behandling for at sikre, at levedygtige celler er til rådighed til patientadministration. Optøet lægemiddel bør ikke genfryses.

Breyanzi skal transporteres inden for behandlingscentret i lukkede, brudsikre, lækagesikre beholdere.

Breyanzi indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Breyanzi, skal træffe passende forholdsregler (bære handsker, beskyttelsesdragt og øjenværn) for at undgå potentiel overførsel af infektionssygdomme.

Breyanzi er udelukkende beregnet til autolog anvendelse og må under ingen omstændigheder administreres til andre patienter. Breyanzi må ikke administreres, hvis patientoplysningerne på kartonerne, hætteglassene og infusionsfrigivelsescertifikatet (RfIC) ikke stemmer overens med patientens identitet. Firmaet skal straks kontaktes, hvis der er uoverensstemmelser mellem etiketterne og patientoplysningerne.

3. KLARGØRING INDEN ADMINISTRATION

Inden optøning af hætteglassene:

- Bekræft patientens identitet med patientidentifikatorerne på transportbeholderen.
- Hætteglassene **må ikke** fjernes fra kartonerne, hvis oplysningerne på den patientspecifikke etiket ikke stemmer overens med patientens identitet. **Firmaet skal straks kontaktes, hvis der er nogen som helst uoverensstemmelse mellem etiketterne, RfIC og patientoplysningerne.**
- Breyanzi består af CAR-positive levedygtige T-celler formuleret som separate CD8+ og CD4+ cellekomponenter. Der er et separat RfIC for hver cellekomponent. Læs RfIC'et (anbragt inde i transportbeholderen) for at få oplysninger om antallet af sprøjter, du har brug for, og den mængde, der skal administreres af CD8+ og CD4+ cellekomponenterne (sprøjteetiketter leveres sammen med RfIC'et).
- Bekræft infusionstiden på forhånd og juster starttidspunktet for Breyanzi-optøning, så den vil være tilgængelig til infusion, når patienten er klar.

Bemærk: Når hætteglassene med CAR-positive levedygtige T-celler (CD8+ cellekomponenter og CD4+ cellekomponenter) er fjernet fra frossen opbevaring, skal optøningen afsluttes, og cellerne administreres inden for 2 timer.

Optøning af hætteglas:

- Bekræft patientens identitet med patientidentifikatorerne på den ydre karton og RfIC.
- Fjern CD8+ cellekomponent-kartonen og CD4+ cellekomponent-karton fra den ydre karton.
- Åbn hver indre karton, og inspicér hætteglasset/hætteglassene visuelt for skader. Hvis hætteglassene er beskadiget, skal du kontakte firmaet.
- Fjern hætteglassene forsigtigt fra kartonerne, anbring hætteglassene på en beskyttelsespudding og optø ved stuetemperatur. Optø alle hætteglas på samme tid. **Sørg for at holde CD8+ og CD4+ cellekomponenterne adskilt.**

Klargøring af dosis:

- Baseret på koncentrationen af CAR-positive levedygtige T-celler for hver komponent kan der kræves mere end et hætteglas af hver af CD8+ og CD4+ cellekomponenterne for at udføre en dosis. En separat sprøjte skal forberedes til hvert CD8+ eller CD4+ cellekomponenthætteglas, der modtages.

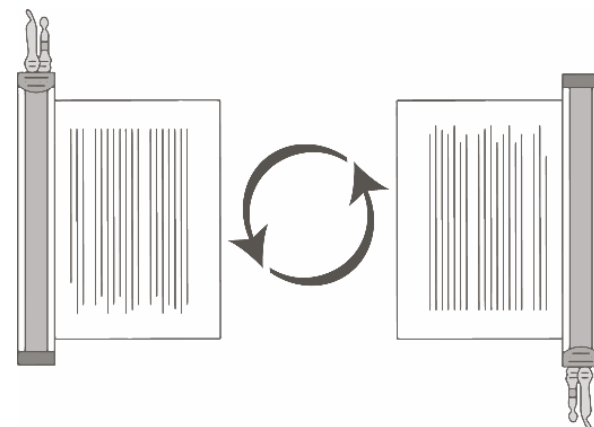
Bemærk: Det volumen, der skal trækkes op og infunderes, kan variere for hver komponent.

- Hvert 5 ml hætteglas indeholder et samlet ekstraherbart volumen på 4,6 ml CD8+ eller CD4+ cellekomponent T-celler. RfIC for hver komponent angiver volumen (ml) af celler, der skal trækkes op i hver sprøjte. Brug den mindste Luer-lock-sprøjte, der er nødvendig (1 ml til 5 ml) til at trække det specificerede volumen op fra hvert hætteglas. En 5 ml sprøjte bør ikke bruges til volumener mindre end 3 ml.
- **Forbered først sprøjten(sprøjterne) med CD8+ cellekomponenten.** Bekræft, at patientoplysningerne på CD8+ cellekomponentens sprøjteetiket stemmer overens med patientoplysningerne på CD8+ cellekomponentens hætteglasetiket. Anbring CD8+ cellekomponentens sprøjteetiketter på sprøjten/sprøjterne, inden den nødvendige mængde trækkes ind i sprøjten/sprøjterne.
- Gentag processen for CD4+cellekomponenten.

Bemærk: Det er vigtigt at bekræfte, at volumen af hver cellekomponent svarer til det volumen, der er specificeret i det respektive RfIC.

Optrækning af det krævede volumen celler fra hvert hætteglas i en separat sprøjte skal udføres ved hjælp af følgende instruktioner:

- 1) Hold det/de optøede hætteglas lodret, og vend forsigtigt hætteglasset/hætteglassene for at blande celleproduktet. Hvis der er synlig sammenklumpning, skal du fortsætte med at vende hætteglasset/hætteglassene, indtil klumperne er opblandet, og cellerne ser ud til at være jævnt resuspenderet.

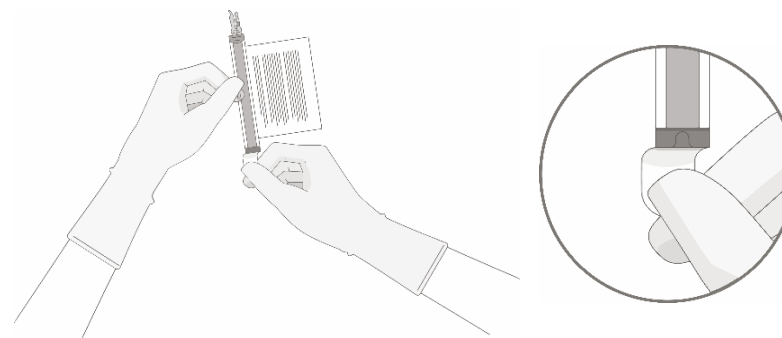


Hætteglas lodret op

Hætteglas omvendt

- 2) Undersøg visuelt det/de optøede hætteglas for skader eller lækager. Brug ikke produktet, hvis hætteglasset er beskadiget, eller hvis klumperne ikke opblandes, kontakt firmaet. Væsken i hætteglassene skal være let uigennemsigtig til uigennemsigtig, farveløs til gul eller brunlig-gul.
- 3) Fjern polyaluminium-dækslet (hvis det findes) fra bunden af hætteglasset, og aftør skillevæggen med en spritserviet. Lad lufttørre, inden du fortsætter.

BEMÆRK: Fraværet af polyaluminium-dækslet påvirker ikke hætteglassets sterilitet.

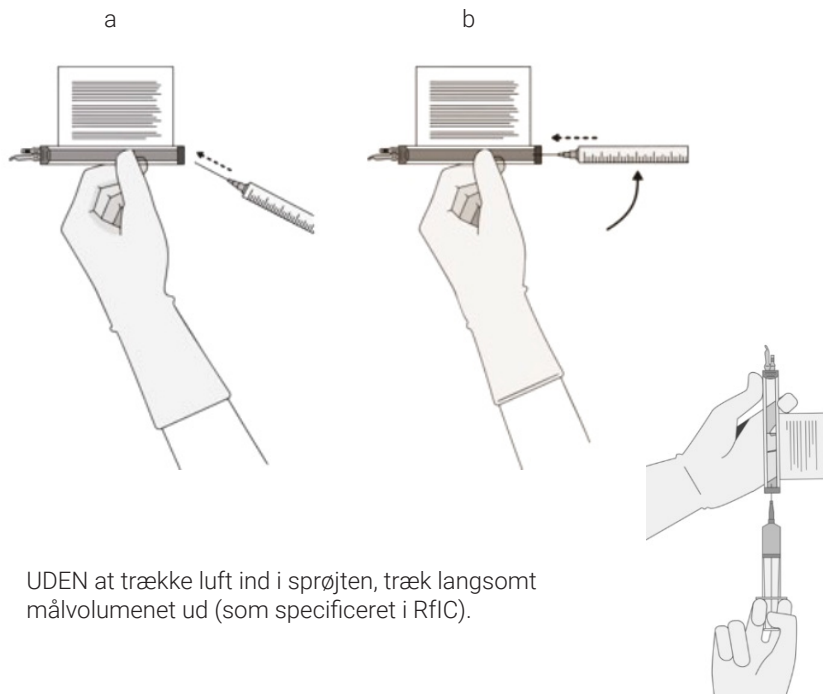


- 4) Hold hætteglasset/hætteglassene lodret, og skær forseglingen på slangen øverst på hætteglasset, umiddelbart over filteret, for at åbne lufthullet på hætteglasset.

BEMÆRK: Vær omhyggelig med at vælge den rigtige slang med filteret.
Klip KUN slangen med et filter.



- 5) Hold en gauge 20, 1-1½ tomme nål, med åbningen af nålespiden væk fra udskillelsesportens skillevæg.
- a) Indsæt nålen i skillevæggen i en vinkel på 45° - 60° for at punktere udskillelsesportens skillevæg.
 - b) Forøg nålens vinkel gradvist, når nålen kommer ind i hætteglasset.

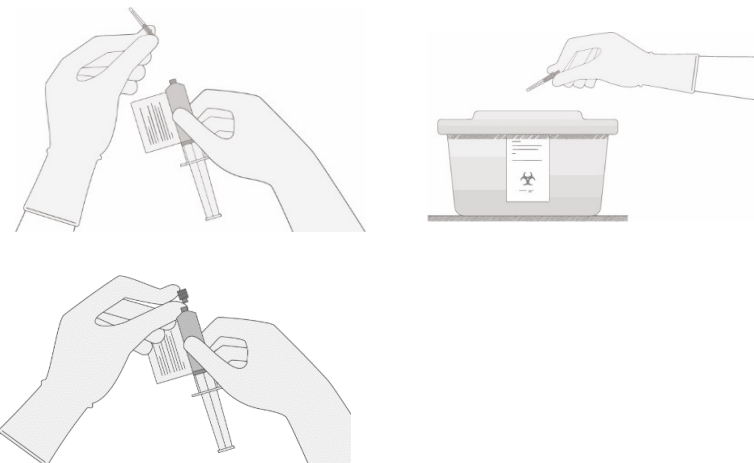


- 6) UDEN at trække luft ind i sprøjten, træk langsomt målvolumenet ud (som specificeret i RfIC).

- 7) Undersøg omhyggeligt sprøjten for tegn på bundfald, inden du fortsætter. Kontakt firmaet, hvis der er bundfald.
- 8) Kontroller, at volumen af CD8+/CD4+ cellekomponent svarer til det volumen, der er angivet for den relevante komponent i RfIC.

Når volumen er verificeret, skal du flytte hætteglasset og sprøjten til vandret position og fjerne sprøjten/nålen fra hætteglasset.

Fjern forsigtigt nålen fra sprøjten og sæt hæften på sprøjten.



- 9) Fortsæt med at holde hætteglasset vandret og returner det til kartonen for at undgå, at det lækker fra hætteglasset.
- 10) Bortskaf enhver ubrugt del af Breyanzi.

4. SÅDAN SKAL BREYANZI ADMINISTRERES

- Brug **IKKE** et leukocytdepleterende filter.
- Sørg for at tocilizumab eller passende alternativer, i det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, og genoplivningsudstyr er tilgængeligt inden infusion og under restitutionsperioden.
- Bekræft at patientens identitet svarer til patientidentifikatorerne på injektionssprøjtes etiket, leveret på det dertilhørende RfIC.
- Påbegynd administration så hurtigt som muligt, efter Breyanzi er trukket op i injektionssprøjterne. Den sammenlagte tid fra fjernelse fra nedfrosset opbevaring til patientadministration må ikke overskride 2 timer.
- Anvend intravenøs natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion til at skylle alle infusionsslangerne før og efter hver administration med CD8+ eller CD4+ cellekomponent.
- Administrer CD8+ cellekomponenten først. Hele volumen af CD8+ cellekomponenten administreres intravenøst med en infusionshastighed på ca. 0,5 ml/minut under anvendelse af den nærmeste port eller Y-arm (piggyback).
- Hvis mere end en injektionssprøjte er nødvendig for en komplet dosis af CD8+ cellekomponenten skal volumen i hver injektionssprøjte administreres fortløbende uden tid imellem administrering af injektionssprøjternes indhold (medmindre der er en klinisk årsag til at tilbageholde dosen, f.eks. infusionsreaktion). Efter CD8+ cellekomponenten er administreret skal slangerne skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion.
- Administrer CD4+ cellekomponenten straks efter administration af CD8+ cellekomponenten er tilendebragt, under anvendelse af de samme trin og infusionshastighed beskrevet for CD8+ cellekomponenten. Efter administration af CD4+ cellekomponenten skal slangerne skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion, under anvendelse af nok gennemskylning til at rense slangerne og hele det intravenøse kateter. Infusionstiden vil variere og vil sædvanligvis være mindre end 15 minutter for hver komponent.

5. BORTSKAFFELSE OG UTILSIGTET EKSPONERING

- Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Breyanzi (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt infektiøst affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer om håndtering af humant materiale.
- I tilfælde af utilsigtet eksponering skal de lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges. Arbejdsflader og materialer, der potentielt har været i kontakt med Breyanzi, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

6. FIRMAETS KONTAKTOPLYSNINGER

Hvis du ønsker at få information om uddannelsesmateriale til sundhedspersoner, produktresumé eller vejledning til patienter, eller hvis du har nogen andre spørgsmål, kan du ringe på tlf. +45 45 28 01 28 eller sende en e-mail til medinfo.denmark@bms.com.

7. INDBERETNING AF BIVIRKNINGER

Indberetning af alle formodede bivirkninger efter administration af Breyanzi er vigtig, da det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for behandlingen. Sundhedspersoner anmodes om at indberette bivirkninger, som er opstået under anvendelsen af Breyanzi, på tilstrækkelig og passende vis.

Alle formodede bivirkninger skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen i henhold til de lokale retningslinjer for indrapportering af bivirkninger.

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

Læger og andre sundhedspersoner kan også med patientens udtrykkelige samtykke indberette formodede bivirkninger til: Bristol Myers Squibb på tlf. +45 28 01 28 / e-mail: medinfo.denmark@bms.com.

Breyanzi®

(lisocabtagene maraleucel)

PATIENTKORT

Du skal altid have dette kort på dig. Vis det til alle læger/ sundhedspersoner, som du ser, også hvis du skal på hospitalet.

- Fortæl alle sundhedspersoner, som du ser, at du får behandling med Breyanzi.
- Bliv tæt på behandlingscentret, hvor du fik Breyanzi, i mindst 4 uger efter, du har fået behandlingen.

Jeg har fået behandling med Breyanzi®

Vigtige kontaktoplysninger

Mit navn: _____

Navn på lægen, der forestår behandlingen med Breyanzi (skriv med blokbogstaver):

Center/hospital telefonnummer: _____

Telefonnummer uden for åbningstid: _____

Hospitalets navn: _____

Dato for infusion af Breyanzi (dd-mm-åååå):

Batchnummer (skriv med blokbogstaver): _____

Information til sundhedspersonen

Denne patient har fået et CAR-T celle produkt (Breyanzi). Breyanzi er en kimærisk antigenreceptor (CAR)-positiv T-celle-behandling, som er et cluster of differentiation (CD)19-måltrettet genetisk modificeret, autolog, cellebaseret produkt. Det består af oprenset CD8+ og CD4+ T-celler, i en defineret komposition, der er blevet separat transduceret *ex vivo* ved hjælp af en replikationsinkompetent lentiviral vector, der udtrykker en anti-CD19 CAR.

Efter behandlingen med Breyanzi kan der forekomme cytokinfrigivelses-syndrom (CRS) og/eller neurologiske toksiciteter, herunder immuneffektor-celle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS), som kan være dødelige eller livstruende. Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) kan involvere alle organsystemer.

Kontakt omgående den læge, der forestår behandlingen med Breyanzi, for at få mere information.

Information til patienten

Breyanzi® kan forårsage bivirkninger, der er alvorlige eller livstruende.

Ring omgående til din behandlingsansvarlige læge, eller tag direkte på skadestuen, hvis et eller flere af følgende symptomer forekommer:

Neurologiske bivirkninger

Følgende kan være symptomer på ICANS:

- Forvirring
- Nedsat opmærksomhedsniveau (nedsat bevidsthed)
- Talebesvær eller sløret tale
- Rysten (tremor)
- Angst
- Svimmelhed
- Hovedpine

Cytokinfrigørelsessyndrom (CRS)

- Feber
- Kulderystelser eller rystelser
- Træthed
- Hurtig eller ujævn hjerterytme
- Svimmelhed, ørhed eller åndenød