

BREYANZI®
(lisokabtagen-maraleucel)

**Utbildningsmaterial för hälso- och
sjukvårdspersonal**

Version 2009-SE-2500022/Januari-2026.

▼ 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 till Läkemedelsverket: www.lakemedelsverket.se

INNEHÅLL

INTRODUKTION	3
YTTERLIGARE RISKMINIMERINGSÅTGÄRDER	4
VIKTIGA PUNKTER ATT BEAKTA FÖRE ADMINISTRERING AV BREYANZI	5
ÖVERVAKNING AV PATIENTER EFTER ADMINISTRERING AV BREYANZI	6
SÄKERHETSRISKER FÖRKNIPPADE MED BREYANZI	7
CYTOKINFRISÄTTNINGSSYNDROM	8
NEUROLOGISK TOXICITET INKLUSIVE ICANS	10
TRANSGENA ANALYSTER AV SEKUNDÄRA MALIGNITETER	14
PATIENTRÅDGIVNING	15
HANTERING OCH ADMINISTRERING AV PRODUKTEN	16
RAPPORTERING AV MISSTÄNKTA BIVERKNINGAR	23
KONTAKTINFORMATION TILL BRISTOL MYERS SQUIBB	23

INTRODUKTION

Breyanzi (lisokabtagen-maraleucel) är en genetiskt modifierad autolog cellbaserad produkt som 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 tillverkningsberoende koncentration av autologa T-celler som har modifierats genetiskt för att koda för en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR-positiva viabla T-celler).

Läkemedlet är förpackat i en eller flera injektionsflaskor som sammanlagt innehåller en celldispersion av $5,1\text{--}322 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler ($1,1\text{--}70 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler/ml) suspenderade i en kryokonserverande lösning.

För godkända indikationer, se produktresumé för Breyanzi (www.fass.se eller www.lakemedelsverket.se/lakemedelsfakta eller www.ema.europa.eu).

YTTERLIGARE RISKMINIMERINGSÅTGÄRDER

Denna guide är en del av de ytterligare riskminimeringsåtgärder som har gjorts för Breyanzi.

Den innehåller information avseende utvalda Breyanzi-relaterade biverkningar som cytokinfrisättningssyndrom (CRS), neurologiska toxiciteter, inklusive immuneffektorcell- associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS), och sekundär malignitet med ursprung från T-celler. Dessa är inte alla de 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 ha genomfört utbildningsprogrammet genom att ha försetts med information i enlighet med det överenskomna utbildningsprogrammet för hälso- och sjukvårdspersonal.

Detaljerade anvisningar om hantering och tining av Breyanzi finns i avsnittet Hantering och administrering av produkten.

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 cytokinfrisättningssyndrom) 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 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 transplantat-mot-värd-sjukdom (Graft Versus Host Disease, GVHD).

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 2 veckor efter infusionen.

Patienterna ska instrueras att hålla sig i närheten av en kvalificerad klinik i minst 2 veckor efter infusionen.

Patienter och anhörigvårdare ska informeras om potentiellt sent debuterande CRS och/eller neurologiska toxiciteter och instrueras att omedelbart uppsöka läkarvård om patienterna får tecken eller symtom på CRS och/eller neurologiska toxiciteter.

Patienterna ska övervakas under resten av livet avseende sekundära maligniteter.

Europeiska blod- och benmärgstransplantationsföreningen (EBMT) upprätthåller ett register för uppföljning av patienter som fått 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.

SÄKERHETSRISKER FÖRKNIPPADE MED BREYANZI

Cytokinfrisättningssyndrom, 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 2.

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.

CYTOKINFRISÄTTNINGSSYNDROM

Tecken och symtom på cytokinfrisättningssyndrom

CRS är en icke-antigenspecifik toxicitet som uppkommer till följd av en kraftig immunaktivering orsakad av verkningsmekanismen för Breyanzi¹. 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, hypoxi, takykardi, frossa, huvudvärk, illamående, dyspné 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.

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 2 veckor efter infusionen.
- Patienter och anhängigvårdare ska informeras om potentiellt sent debuterande CRS och instrueras att omedelbart uppsöka läkarvård om patienterna får tecken eller symtom på CRS.
- 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 som upplever CRS 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 2
 - » Tocilizumab enligt grad av CRS i Tabell 1
 - » Antiepileptika enligt grad av neurologisk toxicitet i Tabell 2

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).	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.
	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.	
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 transaminet av grad 4.	Administrera tocilizumab 8 mg/kg i.v. under en timme (överstig inte 800 mg).	Administrera dexametason 10 mg i.v. var 12:e timme.
	Om ingen förbättring sker inom 24 timmar eller vid snabb progression av CRS, höj dosen av tocilizumab och administrera kortikosteroider enligt grad 2.	
Grad 4: Livshotande symtom. Kräver ventilatorstöd, kontinuerlig veno-venös hemodialys (CVVHD) eller organtoxicitet av grad 4 (exklusive transaminet).	Administrera tocilizumab 8 mg/kg i.v. under en timme (överstig inte 800 mg).	Administrera dexametason 20 mg i.v. var 6:e timme.
	Om ingen förbättring sker inom 24 timmar eller vid snabb progression av CRS, höj dosen av tocilizumab och administrera kortikosteroider enligt grad 2.	

CRS = cytokinfrisättningssyndrom; FiO₂ = fraktion inandad syrgas; i.v. = intravenös användning.

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.

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

NEUROLOGISK TOXICITET INKLUSIVE ICANS

Tecken och symtom på neurologisk toxicitet inklusive ICANS

I kliniska studier var de vanligaste symtomen på neurologisk toxicitet hos patienter som fick Breyanzi encefalopati, tremor, afasi, delirium, huvudvärk, ataxi, yrsel och krampfall. 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.

Gradering av neurologiska toxiciteter

Patienterna ska övervakas med avseende på neurologiska toxiciteter. Graden av neurologisk toxicitet bedöms efter den allvarigaste neurotoxiska händelsen som inte kan tillskrivas någon annan orsak. Se tabell 2 för en beskrivning av den neurologiska toxicitetsgraden inklusive uppvisande symtom.

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 övervakningen bedömas av läkaren och den ska fortsätta i minst 2 veckor efter infusionen.
- Patienter och anhängigvårdare ska informeras om potentiellt sent debuterande neurologiska toxiciteter och instrueras att omedelbart uppsöka läkarvård om patienterna får tecken eller symtom på neurologiska toxiciteter.
- Om neurologisk toxicitet misstänks, ska den hanteras enligt rekommendationerna i Tabell 2. 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 2.
 - » Tocilizumab enligt grad av CRS i Tabell 1.
 - » Antiepileptika enligt grad av neurologisk toxicitet i Tabell 2.

Tabell 2: Vägledning om gradering och behandling av neurologisk toxicitet inklusive ICANS

Neurologisk toxicitetsgrad 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).

Tabell 2: Vägledning om gradering och behandling av neurologisk toxicitet inklusive ICANS

Neurologisk toxicitetsgrad inklusive uppvisade symtom ^a	Kortikosteroider och antiepileptiska läkemedel
Grad 3* Allvarliga eller medicinskt betydande, men inte omedelbart livshotande; sjukhusinläggning eller förlängning av inläggningen; invalidiserande eller ICE poäng 0 – 2^b <i>Om ICE poängen är 0, men patienten går att väcka (t.ex. vaken med global afasi) och bedömning kan genomföras.</i> 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 enskilda 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 cyklofosamid 1,5 g/m².

Tabell 2: Vägledning om gradering och behandling av neurologisk toxicitet inklusive ICANS

Neurologisk toxicitetsgrad inklusive uppvisade symptom ^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 symptom 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 cyklofosamid 1,5 g/m².

ICE = immuneffektorcell-associerad encefalopati; EEG = elektroencefalogram; ICP = intrakraniellt tryck; IV = intravenös användning.

* 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.

TRANSGENA ANALYSTESTER 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 orsakslaterad 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 tumörensagerad 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 benmargengagemang är benmargaspirat, om det finns tillgängligt, att föredra för testning framför benmargsbopsi. 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 cellterapin 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 +46 8 58507304.

PATIENTRÅDGIVNING

Uppmana patienten att läsa bipacksedeln.

Informera patienten om riskerna för CRS, neurologisk toxicitet inklusive ICANS och sekundär malignitet med ursprung från T-celler.

Patienter och anhörigvårdare ska informeras om potentiellt sent debuterande CRS och/eller neurologiska toxiciteter och instrueras att omedelbart uppsöka läkarvård om patienterna får tecken eller symtom på CRS och/eller neurologiska toxiciteter. Uppmana patienten att omedelbart uppsöka sjukvård vid något av följande:

Neurologiska biverkningar	Cytokinfrisättningssyndrom
Följande kan vara symtom på ICANS: • Förvirring • Mindre alert (sänkt medvetandegrad) • Talsvårigheter eller sluddrigt tal • Skakningar (tremor) • Oro • Yrsel • Huvudvärk	• Feber • Frossa eller skakningar • Trötthetskänsla • Snabba eller ojämnt hjärtslag • Svindelekänsla och andfåddhet

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.

Förse patienten med patientkortet samt informera hen om:

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

Informera patienten om behovet av att:

- Stanna kvar nära en kvalificerad behandlingsklinik i minst 2 veckor efter infusionen, eller längre enligt läkarens bedömning.
- Avstå från att framföra fordon eller använda tunga eller potentiellt farliga maskiner i minst 4 veckor efter Breyanzi-infusionen, eller längre enligt läkarens bedömning.

HANTERING OCH ADMINISTRERING AV PRODUKTEN

Detta avsnitt innehåller information om hantering, upptining, beredning och administrering av Breyanzi, för att minimera den potentiella risken för reducerad viabilitet av Breyanzi till följd av inkorrekt hantering.

Breyanzi (lisokabtagen-maraleucel) är en produkt baserad på genetiskt modifierade autologa celler som riktar sig mot CD19 (differentieringskluster) och som består av renade CD8-positiva och CD4-positiva T-celler i en definierad sammansättning. T-cellerna är separat transducerade *ex-vivo* med hjälp av en replikationsinkompetent lentiviralvirusvektor som uttrycker en chimär antigenreceptor (CAR) riktad mot CD19. Breyanzi är endast avsett för autolog användning genom intravenös infusion.

För fullständig information om hantering och administrering av Breyanzi, vänligen se produktresumén.

FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER ATT VIDTA FÖRE HANTERING ELLER ADMINISTRERING AV BREYANZI

Breyanzi måste förvaras och transporteras i gasfasen av flytande kväve ($\leq -130\text{ °C}$) och måste förbli fruset tills patienten är redo för behandling för att tillse att det finns viabla celler som kan administreras till patienten. Upptinat läkemedel får inte frysas ned på nytt.

Breyanzi måste transporteras inom enheten i förslutna, okrossbara, läckagesäkra behållare.

Detta läkemedel innehåller humana blodceller. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Breyanzi måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika en potentiell överföring av infektionssjukdomar.

Breyanzi är endast avsett för autolog användning och får under inga omständigheter ges till andra patienter. Breyanzi får inte administreras om patientuppgifterna på produktetiketterna och frisläppningscertifikat för infusion (RfIC) inte överensstämmer med patientens identitet, i vilka fall företaget måste kontaktas omedelbart.

FÖRBEREDELSE FÖRE ADMINISTRERING

Innan injektionsflaskorna tinas:

- Bekräfta att patientens identitet motsvarar patientuppgifterna på transportbehållaren.
- Injektionsflaskorna **får inte** tas ut ur kartongerna om patientuppgifterna på den patientspecifika etiketten inte motsvarar den avsedda patienten. Företaget måste kontaktas omedelbart om det finns några skillnader mellan etikett, RfIC och patientuppgifterna.
- Breyanzi består av CAR-positiva viabla T celler formulerade som separata CD8-positiva respektive CD4-positiva celler. Det finns ett separat frisläppningscertifikat för infusion (RfIC) för varje celltyp. Läs RfIC (finns inuti transportbehållaren) för information om hur många sprutor du behöver och vilken volym av CD8-positiva respektive CD4-positiva celler som ska administreras (sprutetiketter tillhandahålls med RfIC).
- Bekräfta tidpunkten för infusion i förväg och anpassa start för upptining av Breyanzi så att det är tillgängligt för infusion när patienten är redo.

Observera: När injektionsflaskorna med CAR-positiva viabla T-celler (CD8-positiva och CD4-positiva celler) har tagits ut från frysförvaringen, måste upptining slutföras och cellerna administreras inom 2 timmar.

Upptining av injektionsflaskorna:

- Bekräfta att patientens identitet motsvarar patientuppgifterna på ytterkartongen och frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC).
- Ta ut kartongen med CD8-positiva celler och kartongen med CD4-positiva celler ur ytterkartongen.
- Öppna varje innerkartong och inspektera injektionsflaskan/-flaskorna visuellt för att upptäcka eventuell skada. Kontakta företaget om injektionsflaskorna är skadade.
- Ta försiktigt ut injektionsflaskorna från kartongerna, placera dem på ett skyddsunderlag och tina vid rumstemperatur. Tina alla injektionsflaskor samtidigt. **Var noga med att hålla isär de CD8-positiva och CD4-positiva cellerna.**

Beredning av dos:

- Beroende på koncentrationen av CAR-positiva viabla T-celler för respektive celltyp, kan fler än en injektionsflaska med CD8-positiva celler respektive CD4-positiva celler krävas för en fullständig dos. En separat spruta ska förberedas för varje injektionsflaska med CD8-positiva celler och CD4-positiva celler som mottagits.

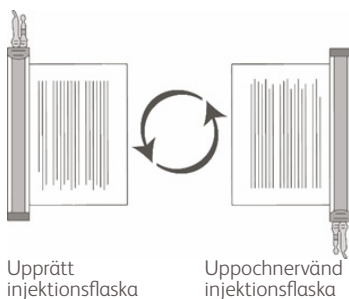
Observera: Volymen som ska dras upp och ges som infusion kan skilja sig för respektive celltyp.

- Varje 5 ml injektionsflaska innehåller en totalt extraherbar volym på 4,6 ml CD8-positiva T-celler eller CD4-positiva T-celler. Frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC) för respektive celltyp anger volymen (ml) av celler som ska dras upp i varje spruta. Använd en spruta med minsta möjliga luer-lockspets (1 ml till 5 ml) för att dra upp den specificerade volymen från varje injektionsflaska. En 5 ml-spruta bör inte användas till volymer under 3 ml.
- **Förbered sprutan/sprutorna till de CD8-positiva cellerna först.** Bekräfta att patientuppgifterna på sprutetiketten för CD8-positiva cellerna motsvarar patientuppgifterna på etiketten på injektionsflaskan för de CD8-positiva cellerna. Fäst sprutetiketterna för de CD8-positiva cellerna på sprutan/sprutorna innan erforderlig volym dras upp i sprutan/sprutorna.
- Upprepa proceduren för de CD4-positiva cellerna.

Observera: Det är viktigt att bekräfta att volymen av varje celltyp som dras upp stämmer med volymen som specificerats i respektive frisläppningscertifikat för infusion (RfIC).

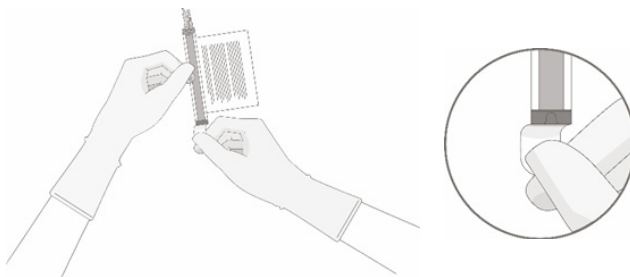
Erforderlig volym av celler från varje injektionsflaska dras upp i separata sprutor enligt följande instruktioner:

1. Håll den/de tinade injektionsflaskan/-flaskorna upprätt och vänd försiktigt injektionsflaskan/-flaskorna uppochnervänd för att blanda cellprodukten. Vid synliga klumpar, fortsätt att vända injektionsflaskan/-flaskorna tills klumparna har finfördelats och cellerna verkar vara jämnt resuspenderade.



2. Inspektera den/de tinade injektionsflaskan/-flaskorna visuellt för att upptäcka skador eller läckage. Använd inte injektionsflaskan om skada upptäcks eller om klumparna inte finfördelas: kontakta företaget. Vätskan i injektionsflaskorna ska vara lätt ogenomskinlig till ogenomskinlig, färglös till gul eller brungulaktig.
3. Ta bort aluminiumskyddet från botten av injektionsflaskan (om skyddet sitter på) och rengör membranet med en alkoholtork. Låt lufttorka innan förberedelserna återupptas.

Observera: Avsaknad av aluminiumskydd påverkar inte injektionsflaskans sterilitet.



4. Håll injektionsflaskan/ -flaskorna upprätt och klipp av förseglingen på slangen på toppen av injektionsflaskan, alldeles ovanför filtret, för att öppna luftventilen på injektionsflaskan.

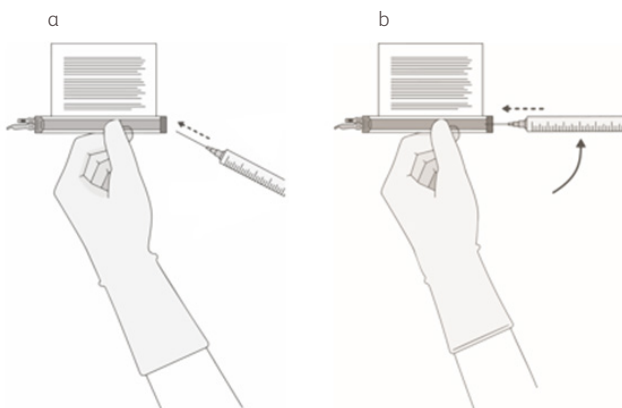
Observera: Var noga med att välja rätt slang med filter. Klipp **ENDAST** den slang som har ett filter.



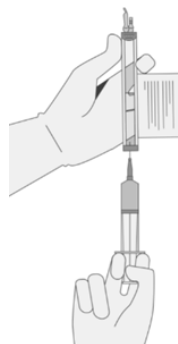
5. Håll en 20 G, 25–40 mm (1–1½ tum) nål, med nålöppningen framför portmembranet där läkemedlet tas ut.

a) För in nålen i membranet med 45°–60° vinkel för att punktera portmembranet.

b) Öka vinkeln på nålen gradvis allteftersom nålen förs in i injektionsflaskan.



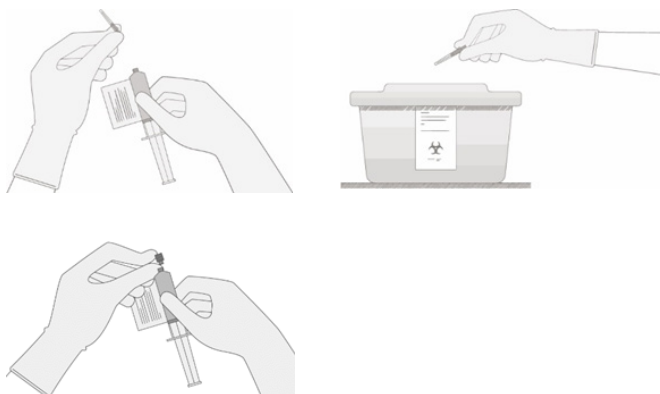
6. Dra långsamt ut målvolymen (enligt specifikation i frisläppningscertifikatet för infusion, RfIC) **UTAN** att dra in luft i sprutan.



7. Innan du fortsätter, inspektera sprutan noggrant med avseende på skräppartiklar. Kontakta företaget om det finns skräppartiklar.
8. Verifiera att volymen av CD8-positiva /CD4-positiva celler motsvarar volymen som specificerats för respektive celltyp i frisläppningscertifikatet för infusion (RFIC).

När volymen verifierats, vänd injektionsflaskan och sprutan till horisontalläge och dra ut sprutan/nålen från injektionsflaskan.

Ta försiktigt bort nålen från sprutan och förslut sprutan.



9. Fortsätt att hålla injektionsflaskan i horisontellt läge och lägg tillbaka den i kartongen för att undvika läckage från injektionsflaskan.
10. Kassera eventuell oanvänd dispersion av Breyanzi.

HUR BREYANZI SKA ADMINISTRERAS

- Använd **INTE** leukocytreducerande filter.
- Säkerställ att tocilizumab och akututrustning finns tillgängligt före infusion och under återhämtningsperioden. I de undantagsfall då tocilizumab inte är tillgängligt, på grund av en bristsituation som är upptagen på Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restnoterade läkemedel, måste kliniken se till att lämpliga alternativa åtgärder (istället för tocilizumab) finns tillgängliga för att behandla CRS.
- Bekräfta att patientens identitet stämmer med patientuppgifterna på sprutetiketten som tillhandahålls på respektive RFI-certifikat.
- När de två typerna av Breyanzi-celler har dragits upp i sprutorna, ska administrering ske så snart som möjligt. Den totala tiden från uttag av Breyanzi från frysförvaring till administrering till patient ska inte överskrida 2 timmar.
- Använd natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att spola infusions slangarna före och efter varje administrering av CD8-positiva eller CD4-positiva celler.
- Administrera de CD8-positiva cellerna först. Hela volymen av CD8-positiva celler administreras intravenöst med en infusionshastighet på cirka 0,5 ml/minut i den närmaste infusionsporten eller Y-kopplingen (piggyback).
- Om mer än en spruta behövs för att erhålla en hel dos av CD8-positiva celler, administrera volymen i varje spruta efter varandra utan något uppehåll mellan administreringarna av sprutinnehållet (såvida det inte finns en klinisk anledning att avvaka med dosen, t.ex. en infusionsreaktion). Efter att de CD8-positiva cellerna har administrerats, spola slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
- Administrera de CD4-positiva cellerna omedelbart efter att administrering av de CD8-positiva cellerna är avslutad. Använd samma steg och infusionshastighet som beskrevs för de CD8-positiva cellerna. Efter administrering av de CD4-positiva cellerna, spola slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Använd tillräcklig mängd spolvätska för att rensa slangen och hela i.v.-katetern. Infusionstiden kommer att variera och är vanligtvis mindre än 15 minuter för varje celltyp.

KASSERING OCH OAVSIKTIG EXPONERING

- Oanvänt läkemedel och allt material som har varit i kontakt med Breyanzi (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.
- Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för hantering av humant ursprung följas. Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med Breyanzi måste saneras med lämpligt desinfektionsmedel.

RAPPORTERING AV MISSTÄNKTA BIVERKNINGAR

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter administrering av Breyanzi. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning som har förekommit under användning av Breyanzi till Läkemedelsverket: www.lakemedelsverket.se

KONTAKTINFORMATION TILL BRISTOL MYERS SQUIBB

För ytterligare information eller frågor om Breyanzi, vänligen kontakta Bristol Myers Squibb på:

medinfo.sweden@bms.com eller +46 8 58507304.

För mer information, se produktresumé för Breyanzi (www.fass.se eller www.lakemedelsverket.se/lakemedelsfakta eller www.ema.europa.eu).

