Sikkerhetsinformasjon

Etter krav fra
Direktoratet for
medisinske produkter

▼BREYANZI®
(lisokabtagene maraleucel)

Veiledning for helsepersonell

For mer informasjon, se oppdatert BREYANZI preparatomtale (SmPC) på www.felleskatalogen.no, www.legemiddelsok.no eller www.ema.europa.eu

Se oppdatert opplæringsmateriell på www.felleskatalogen.no

For mer informasjon, kontakt Bristol Myers Squibb Medisinsk informasjon: +47 23120637 eller medinfo.norway@bms.com

Versjon: 2009-NO-2600005_Oktober 2026.
Opplæringsmateriell etter krav fra Direktoratet for medisinske produkter.

▼ Dette legemiddelet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: www.dmp.no/meldeskjema.

INNHOLDSFORTEGNELSE

INTRODUKSJON	3
ANDRE RISIKOMINIMERINGSAKTIVITETER	4
VIKTIGE PUNKTER Å VURDERE FØR ADMINISTRERING AV BREYANZI	5
PASIENTOVERVÅKING ETTER ADMINISTRERING AV BREYANZI	6
SIKKERHETSRISIKOER FORBUNDET MED BREYANZI	7
CYTOKINFRIGJØRINGSSYNDROM	8
NEVROLOGISK TOKSISITET INKLUDERT ICANS	10
TRANSGEN PRØVETESTING AV SEKUNDÆRE MALIGNITETER	14
PASIENTRÅDGIVNING	15
HÅNDTERING OG ADMINISTRERING AV PRODUKTET	16
MELDING AV BIVIRKNINGER	23
KONTAKTINFORMASJON TIL BRISTOL MYERS SQUIBB	23

INTRODUKSJON

Breyanzi (lisokabtagen maraleucel) er et CD19-rettet, genmodifisert autologt cellebasert preparat som inneholder CAR-positive levedyktige T-celler, bestående av en definert komposisjon av cellekomponentene CD8+ og CD4+.

Hvert 4,6 ml hetteglass inneholder lisokabtagen maraleucel i en batchspesifikk konsentrasjon av autologe T-celler som er genmodifisert til å uttrykke anti-CD19 kimær antigenreseptor (CAR-positive levedyktige T-celler).

Legemidlet er pakket i ett eller flere hetteglass som inneholder en celledispersjon på 5,1 – 322 × 10^6 CAR-positive levedyktige T-celler (1,1 – 70 × 10^6 CAR-positive levedyktige T-celler/ml) suspendert i en kryokonserverende oppløsning.

Breyanzi er godkjent innen utvalgte indikasjoner som er angitt i preparatomtalen.

ANDRE RISIKOMINIMERINGSAKTIVITETER

Denne veiledning er en del av de andre risikominimeringsaktiviteter som er gjort for Breyanzi.

Den inneholder informasjon om utvalgte Breyanzi-relaterte bivirkninger av cytokinfrigjøringssyndrom (CRS), nevrologiske toksisiteter (NT) inkludert immuneffektorcelleassosiert nevrotoksisitet syndrom (ICANS) og sekundær malignitet av T-celleopprinnelse. Dette omfatter ikke alle bivirkninger som er forbundet med Breyanzi. Se preparatomtalen for Breyanzi for mer informasjon.

Sykehus og tilhørende sentre vil bare kunne utlevere Breyanzi dersom de er kvalifiserte i henhold til det avtalte kontrollerte distribusjonsprogrammet ved å:

- Sikre at 1 dose tocilizumab per pasient er umiddelbart tilgjengelig på stedet før infusjonen med Breyanzi. Behandlinssenteret må innen 8 timer etter hver foregående dose ha tilgang til ytterligere én dose med tocilizumab. I et unntakstilfelle hvor det ikke er tilgang på tocilizumab som følge av en mangelsituasjon listet opp i katalogen for mangler hos Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), sikre at det på behandlingsstedet er tilgang til et egnet alternativ til tocilizumab for behandling av CRS.
- Sikre at helsepersonell som er involvert i behandlingen av en pasient har fullført opplæringsprogrammet.

Helsepersonell som forventes å forskrive, utlevere og administrere Breyanzi må fullføre opplæringsprogrammet ved at de mottar informasjon i henhold til det fastsatte opplæringsprogrammet for helsepersonell.

I avsnittet Håndtering og administrering av produktet finner du mer detaljert informasjon om håndterings- og opptineprosedyren for produktet.

VIKTIGE PUNKTER Å VURDERE FØR ADMINISTRERING AV BREYANZI

For å redusere sikkerhetsrisikoer som er forbundet med Breyanzi, må sykehus og tilknyttede sentre overholde de risikominimerende tiltakene som er beskrevet i denne veiledning for helsepersonell, før bestilling av Breyanzi. Breyanzi skal administreres ved et kvalifisert behandlingssenter.

Sykehus og tilknyttede sentre må sikre at de har en dose med tocilizumab (for umiddelbar bruk ved CRS) tilgjengelig før infusjonen. Behandlingssenteret må ha tilgang til en ytterligere dose av tocilizumab innen 8 timer etter hver foregående dose. I et unntakstilfelle hvor det ikke er tilgang på tocilizumab som følge av en mangelsituasjon listet opp i katalogen for mangler hos Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), sikre at det på behandlingsstedet er tilgang til et egnet alternativ til tocilizumab for behandling av CRS.

Behandlingen skal startes under ledelse av og overvåkes av helsepersonell som har erfaring med behandling av hematologiske maligniteter, og som har fått opplæring i administrering og håndtering av pasienter behandlet med Breyanzi.

Behandlingssenteret er ansvarlig for at denne veiledning gis til alt relevant personell.

På grunn av risikoene forbundet med behandling med Breyanzi bør infusjonen utsettes dersom pasienten har noen av følgende tilstander:

- Pågående alvorlige bivirkninger (spesielt lungereaksjoner, hjertereaksjoner eller hypotensjon), inkludert bivirkninger fra foregående kjemoterapi.
- Aktiv ukontrollert infeksjon eller inflammasjonssykdom.
- Aktiv transplantat-mot-vert-sykdom.

PASIENTOVERVÅKING ETTER ADMINISTRERING AV BREYANZI

Pasienten skal overvåkes 2 til 3 ganger den første uken etter infusjon for tegn og symptomer på potensiell CRS, nevrologiske hendelser og annen toksisitet. Legen skal vurdere sykehusinnleggelse ved første tegn eller symptom på CRS og/eller nevrologiske hendelser.

Frekvens for overvåking etter den første uken utføres i henhold til legens vurdering og skal fortsette i minst 2 uker etter infusjon.

Pasienten skal instrueres om å oppholde seg i nærheten av et kvalifisert behandlingssenter i minst 2 uker etter infusjon.

Pasienter og omsorgspersoner skal informeres om potensielt sen debut av CRS og/eller nevrologisk toksisitet og instrueres til å umiddelbart oppsøke helsehjelp dersom pasienter opplever noen tegn eller symptomer på CRS og/eller nevrologisk toksisitet.

Pasientene skal få livslang overvåking for sekundære maligniteter.

Den europeiske benmargstransplantasjonsforeningen (EBMT) fører et register over oppfølging av pasienter som har fått Breyanzi. Helsepersonell skal informere pasientene om viktigheten av å bidra til et slikt register og skal tilby at pasientene kan registrere seg i dette registeret etter Breyanzi-behandling for langtidsoppfølging av sikkerhet og effekt, i opptil 15 år etter infusjonen.

SIKKERHETSRISIKOER FORBUNDET MED BREYANZI

Cytokinfrigjøringssyndrom, inkludert fatale eller livstruende reaksjoner, kan oppstå etter infusjon med Breyanzi. Ved første tegn på CRS skal støttebehandling, tocilizumab eller tocilizumab og kortikosteroider settes i gang som indisert i tabell 1.

Nevrologiske toksisiteter inkludert ICANS, som kan være alvorlige eller livstruende, har oppstått etter behandling med Breyanzi, inkludert samtidig med CRS, etter at CRS opphørte eller i fravær av CRS. Dersom nevrologisk toksisitet mistenkes, skal det håndteres i henhold til anbefalingene i tabell 2.

Breyanzi fortsetter å ekspandere etter administrering av tocilizumab og kortikosteroider.

Sekundære maligniteter av T-celleopprinnelse, inkludert kimære antigenreseptorer (CAR)-positive maligniteter, er rapportert i løpet av uker og opptil flere år etter behandling av hematologiske maligniteter med en CD19-rettet CAR T-celleterapi. Det har vært dødelige utfall. Pasienter bør overvåkes hele livet for sekundære maligniteter.

CYTOKINFRIGJØRINGSSYNDROM

Tegn og symptomer på cytokinfrigjøringssyndrom

Cytokinfrigjøringssyndrom er en ikke-antigen spesifikk toksisitet som er et resultat av høynivå av immunaktivering på grunn av Breyanzis virkningsmekanismen[1]. Kliniske symptomer og alvorlighetsgrad av CRS varierer i stor grad, fra milde, influensalignende symptomer til multiorgansvikt. Feber er en markør på CRS.

Behandlingen kan kompliseres av samtidige sykdommer.

Ved alvorlig eller livstruende CRS skal overvåking på intensivavdeling og støttebehandling vurderes.

I kliniske studier var de vanligste manifestasjonene av CRS hos patienter som fikk Breyanzi pyreksi, hypotensjon, hypoksi, takykardi, frysninger, hodepine, kvalme, dyspné og fatigue. For en mer fullstendig beskrivelse av presentasjonen av CRS i kliniske studier for Breyanzi, se preparatomtalen seksjon 4.4 (Advarsler og forsiktighetsregler) og seksjon 4.8 (Bivirkninger).

Behandling av cytokinfrigjøringssyndrom

- Pasienten skal overvåkes for tegn og symptomer på CRS 2 – 3 ganger i løpet av den første uken etter infusjon med Breyanzi. Frekvens for overvåking etter den første uken utføres i henhold til legens vurdering og skal fortsette i minst 2 uker etter infusjon.
- Pasienter og omsorgspersoner skal informeres om potensielt sen debut av CRS og instrueres til å umiddelbart oppsøke helsehjelp dersom pasienter opplever noen tegn eller symptomer på CRS.
- CRS skal identifiseres basert på klinisk presentasjon. Pasienter skal evalueres for og behandles for andre årsaker til feber, hypoksi og hypotensjon. Evaluering for hemofagocytisk lymfohistiocytose / makrofagaktiveringssyndrom bør vurderes hos pasienter med alvorlig eller ikke-responderende CRS.
- Ved første tegn på CRS skal støttebehandling, tocilizumab eller tocilizumab og kortikosteroider settes i gang som indisert i tabell 1.
- I unntakstilfeller hvor det ikke er tilgang på tocilizumab som følge av en mangelsituasjon listet opp i katalogen for mangler hos Det europeiske legemiddelkontoret, må behandlingsstedet ha tilgang til egnede alternativer til tocilizumab for behandling av CRS.
- Pasienter som opplever CRS skal overvåkes nøye for hjerte- og organfunksjon til symptomene forsvinner.
- For alvorlig eller livstruende CRS skal overvåking på intensivavdeling og støttebehandling vurderes.
- Hvis nevrologisk toksisitet mistenkes samtidig med CRS, administrer:
    - » kortikosteroider i henhold til den mer aggressive intervensjonen basert på grad av CRS og nevrologisk toksisitet i tabell 1 og 2;
    - » tocilizumab i henhold til grad av CRS i tabell 1;
    - » antiepileptika i henhold til grad av nevrologisk toksisitet i tabell 2.

Tabell 1: Cytokinfrigjøringssyndrom-gradering og behandlingsveiledning

<table>
<tr><th>CRS-grad[1]</th><th>Tocilizumab</th><th>Kortikosteroider[a]</th></tr>
<tr><td>Grad 1:
Feber</td><td>Symptomatisk behandling hvis det er 72 timer eller mer siden infusjon.
Hvis det er mindre enn 72 timer etter infusjon, vurder tocilizumab 8 mg/kg i.v. over 1 time (skal ikke overgå 800 mg).</td><td>Symptomatisk behandling hvis det er 72 timer eller mer siden infusjon.
Hvis det er mindre enn 72 timer etter infusjon, vurder deksametason 10 mg i.v. hver 24. time.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Grad 2:
Symptomene krever og responderer på moderat intervensjon.
Feber, oksygenbehov lavere enn 40% FiO_2 eller hypotensjon som responderer på væsketilførsel eller lav dose av en vasopressor eller grad 2 organtoksisitet.</td><td>Administrer tocilizumab 8 mg/kg i.v. over 1 time (skal ikke overgå 800 mg).</td><td>Hvis det er 72 timer eller mer siden infusjon, vurder deksametason 10 mg i.v. hver 12. – 24. time.
Hvis det er mindre enn 72 timer etter infusjon, administrer deksametason 10 mg i.v. hver 12. – 24. time.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ved ingen bedring innen 24 timer eller rask progresjon, gjenta tocilizumab og øk dose og frekvens med deksametason (10 – 20 mg i.v. hver 6. – 12. time).
Ved ingen bedring eller fortsatt rask progresjon, maksimer deksametason, bytt til høydose metylprednisolon 2 mg/kg ved behov. Etter to doser med tocilizumab, vurder alternative immunsuppressiva. Ikke gi mer enn 3 doser tocilizumab over 24 timer, eller 4 doser totalt.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Grad 3:
Symptomene krever og responderer på aggressiv intervensjon.
Feber, oksygenbehov større enn eller lik 40 % FiO_2 eller hypotensjon som krever høydose eller flere vasopressorer eller grad 3 organtoksisitet eller grad 4 transaminitt.</td><td>Administrer tocilizumab 8 mg/kg i.v. over 1 time (skal ikke overgå 800 mg).</td><td>Administrer deksametason 10 mg i.v. hver 12. time.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ved ingen bedring innen 24 timer eller rask progresjon av CRS, øk bruken av tocilizumab og kortikosteroider som ved grad 2.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Grad 4:
Livstruende symptomer.
Behov for respirator eller kontinuerlig venovenøs hemodialyse (CVVHD) eller grad 4 organtoksisitet (ekskludert transaminitt).</td><td>Administrer tocilizumab 8 mg/kg i.v. over 1 time (skal ikke overgå 800 mg).</td><td>Administrer deksametason 20 mg i.v. hver 6. time.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ved ingen bedring innen 24 timer eller rask progresjon av CRS, øk bruken av tocilizumab og kortikosteroider som ved grad 2.</td></tr>
</table>

Forkortelser: CRS = cytokinfrigjøringssyndrom; FiO_2 = fraksjon av inspirert oksygen; i.v. = intravenøst.

[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] Hvis kortikosteroider blir initiert, fortsett med minst 3 doser, eller til symptomer opphører fullstendig, og vurder gradvis nedtrapping av kortikosteroider.

NEVROLOGISK TOKSISITET INKLUDERT ICANS

Tegn og symptomer på nevrologisk toksisitet inkludert ICANS

I kliniske studier var de vanligste manifestasjonene av nevrologisk toksisitet for pasienter som fikk Breyanzi inkluderte encefalopati, tremor, afasi, delirium, hodepine, ataksi og svimmelhet. Anfall og cerebralt ødem, en mindre vanlig bivirkning, har også forekommet hos pasienter behandlet med Breyanzi. For en mer fullstendig beskrivelse av presentasjonen av nevrologisk toksisitet i kliniske studier for Breyanzi, se preparatomtalen seksjon 4.4 (Advarsler og forsiktighetsregler) og seksjon 4.8 (Bivirkninger).

Det har vært rapportert om fatale hendelser med ICANS etter markedsføring.

Gradering av nevrologisk toksisitet

Pasienter bør overvåkes for nevrologiske toksisiteter. Den nevrologiske toksisitetsgraden bestemmes av den alvorligste nevrotoksisitetshendelsen som ikke kan tilskrives noen annen årsak. Se tabell 2 for en beskrivelse av nevrologisk toksisitetsgrad, inkludert presentasjon av symptomer.

Behandling av nevrologisk toksisitet inkludert ICANS

- Pasienter skal overvåkes 2 – 3 ganger i løpet av den første uken etter infusjon, for tegn og symptomer på nevrologiske toksisiteter. Overvåkingsfrekvens etter den første uken utføres i henhold til legens vurdering, og fortsettes i minst 2 uker etter infusjon.
- Pasienter og omsorgspersoner skal informeres om potensielt sen debut av nevrologisk toksisitet og instrueres til å umiddelbart oppsøke helsehjelp dersom pasienter opplever noen tegn eller symptomer på nevrologisk toksisitet.
- Dersom nevrologisk toksisitet mistenkes, skal det håndteres i henhold til anbefalingene i tabell 2. Andre årsaker til nevrologiske symptomer skal utelukkes, inkludert vaskulære hendelser. Intensiv støttebehandling skal gis ved alvorlig eller livstruende nevrologiske toksisiteter.
- Dersom samtidig CRS mistenkes ved nevrologisk toksisitet, administrer:
  - » kortikosteroider i henhold til mer aggressiv intervensjon basert på grad av CRS og nevrologisk toksisitet i tabell 1 og 2.
  - » tocilizumab i henhold til grad av CRS i tabell 1.
  - » antiepileptika i henhold til grad av nevrologisk toksisitet i tabell 2.

Tabell 2: Nevrologisk toksisitet (NT) inkludert ICANS-gradering og behandlingsveiledning

Nevrologisk toksisitetgrad inkludert presenterende symptomer[a]	**Kortikosteroider og antiepileptika**
Grad 1* Mild eller asymptomatisk eller ICE-score 7 – 9[b] eller Nedsatt bevissthetsnivå[c]: våkner spontant.	Start ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse. Hvis det er 72 timer eller mer siden infusjon, observer pasienten. Dersom det er 72 timer eller mindre siden infusjonen gis deksametason 10 mg i.v. hver 12. – 24. time i 2 – 3 dager.
Grad 2* Moderat eller ICE-score 3 – 6[b] eller Nedsatt bevissthetsnivå[c]: våkner til stemme.	Start ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse. Deksametason 10 mg i.v. hver 12. time i 2 – 3 dager, eller lenger ved vedvarende symptomer. Vurder nedtrapping ved total kortikosteroideksponering på mer enn 3 dager. Ved ingen bedring innen 24 timer eller forverring av nevrologisk toksisitet, øk dosen og/eller frekvensen av deksametason opp til maksimalt 20 mg i.v. hver 6. time. Ved ingen bedring etter ytterligere 24 timer, raskt progredierende symptomer eller dersom livstruende komplikasjoner oppstår, gi metylprednisolon (2 mg/kg metningsdose etterfulgt av 2 mg/kg fordelt på 4 ganger per dag, nedtrapping innen 7 dager).

Tabell 2: Nevrologisk toksisitet (NT) inkludert ICANS-gradering og behandlingsveiledning

Nevrologisk toksisitetgrad inkludert presenterende symptomer[a]	**Kortikosteroider og antiepileptika**
Grad 3* Alvorlig eller medisinsk signifikant, men ikke umiddelbart livstruende: krever sykehusinnleggelse eller forlengelse; invalidiserende eller ICE-score 0 – 2[b] *Hvis ICE-score er 0, men pasienten kan vekkes (f.eks. våken med global afasi) og i stand til å utføre vurdering* eller nedsatt bevissthetsnivå[c]; våkner bare til taktil stimulans eller anfall[c], enten: • ethvert klinisk anfall, fokalt eller generalisert, som opphører raskt, eller • ikke-konvulsive anfall som vises på EEG som går over med intervensjon eller forhøyet ICP[c]: fokalt/lokalt ødem som vises på nevroimaging.	Start ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse. Deksametason 10 – 20 mg i.v. hver 8. – 12. time. Kortikosteroider anbefales ikke for isolerte hodepiner av grad 3. Ved ingen bedring innen 24 timer eller forverring av nevrologisk toksisitet, trapp opp til metylprednisolon (2 mg/kg metningsdose, etterfulgt av 2 mg/kg fordelt på 4 ganger per dag, nedtrapping innen 7 dager). Hvis cerebralt ødem mistenkes, vurder hyperventilering og hyperosmolær terapi. Gi høydose metylprednisolon (1 – 2 g, gjenta hver 24. time ved behov, nedtrapping som klinisk indisert) og syklofosfamid 1,5 g/m^2.

Tabell 2: Nevrologisk toksisitet (NT) inkludert ICANS-gradering og behandlingsveiledning

Nevrologisk toksisitetgrad inkludert presenterende symptome[a]	**Kortikosteroider og antiepileptika**
Grad 4* Livstruende eller ICE-score[b] 0 eller nedsatt bevissthetsnivå[c], enten: • Pasienten kan ikke vekkes eller krever kraftige eller repeterende taktile stimuli for å vekkes, eller • Stupor eller koma eller anfall[c], enten: • Livstruende langvarig anfall (> 5 min), eller • Gjentatte kliniske eller elektriske anfall uten at det går tilbake til baseline i mellom eller motoriske funn[c]: • Dyp fokal motorisk svekkelse som hemiparese eller paraparese eller forhøyet ICP/cerebraltødem[c], med tegn/symptomer som: • Diffust cerebraltødem på nevroimaging, eller • Decerebrert eller dekortikert posisjon, eller • Paralyse av VI hjernenerve, eller • Papilløedem, eller • Cushings triade.	Start ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse. Deksametason 20 mg i.v. hver 6. time. Ved ingen bedring innen 24 timer eller forverring av nevrologisk toksisitet, trapp opp til metylprednisolon (2 mg/kg metningsdose, etterfulgt av 2 mg/kg fordelt på 4 ganger per dag, nedtrapping innen 7 dager). Hvis cerebralt ødem mistenkes, vurder hyperventilering og hyperosmolær terapi. Gi høydose metylprednisolon (1– 2 g, gjenta hver 24. time ved behov, nedtrapping som klinisk indisert) og syklofosfamid 1,5 g/m^2.

Forkortelser: ICE = Immuneffektorcelle-assosiert encefalopati; EEG = Elektroencefalogram; ICP = Intrakranielt trykk; IV = intravenøst.

* Gradering i henhold til NCI CTCAE eller ASTCT/ICANS.

[a] Behandlingen bestemmes av den mest alvorlige hendelsen, som ikke kan tilskrives noen annen årsak.

[b] Hvis pasienten kan vekkes og kan utføre ICE-vurdering, vurder følgende: Orientering (kan nevne år, måned, by, sykehus = 4 poeng); navngivning (navngi 3 objekter, f.eks, pek på klokke, penn, knapp = 3 punkter); følge kommandoer (f.eks. "vis meg 2 fingre" eller "lukk øynene og stikk ut tungen" = 1 poeng); skriving (evne til å skrive en standardsetning = 1 poeng); og oppmerksomhet (tell bakover fra 100 i intervall 10 = 1 poeng). Hvis pasienten ikke kan vekkes og ikke kan utføre ICE-vurdering (grad 4 ICANS) = 0 poeng.

[c] Kan ikke tilskrives noen annen årsak.

TRANSGEN PRØVETESTING AV SEKUNDÆRE MALIGNITETER

Pasienter som behandles med Breyanzi kan utvikle sekundære maligniteter. Pasientene skal få livslang overvåking for sekundære maligniteter.

I tilfelle sekundær malignitet med opphav i T-celler oppstår, eller dersom det mistenkes at den har sammenheng med Breyanzi, skal produsenten kontaktes for å få instruksjoner om innhenting av tumorprøver for testing. Det vil bli bedt om en prøve av tumorvevet for transgen testing.

Helsepersonell bør informere sine pasienter om viktigheten av å gi samtykke til å overføre prøvene til BMS for transgen testing.

En prøve av svulsten med bekreftet aktiv sykdomsinvolvering vil bli bedt om for å teste for tilstedeværelse av Breyanzi-transgen. Den mest hensiktsmessige prøven for testing er den originale diagnostiske tumorprøven som tidligere er samlet inn og brukt til diagnostisering av sekundær malignitet. Hvis den opprinnelige diagnostiske tumorprøven ikke er tilgjengelig, er en tumorprøve tatt etter diagnose og bekreftet å ha involvering med sekundær malignitet akseptabel. Ved sekundær malignitet med benmargsaffeksjon er benmargsaspirat, hvis tilgjengelig, den foretrukne prøven for testing fremfor benmargsbiopsi. I tillegg til tumorprøver, kan perifert blod som ble tatt under diagnosen av sekundær malignitet også bli forespurt for testing.

Hvis Breyanzi-transgennivåer oppdages på kvalifiserende nivåer i tumorprøven, vil innsettingsstedsanalyse bli utført for å vurdere klonaliteten til den transduserte cellepopulasjonen ved å identifisere frekvensen og plassering av innsetningssteder for å fastslå om det er mistanke om innsetting av mutagenese i utviklingen av maligniteten. Hvis det er mistanke om insersjonsmutagenese, kan ytterligere testing utføres for å undersøke involveringen av genmodifisert celleterapi med sekundær malignitet.

Detaljer om typer og mengder svulster og blodprøver som er akseptable for testing, og informasjon om testene som skal utføres, finner du i Observational Protocol CA082085 Transgene Assay Service på clinicaltrials.gov nettside under studien NCT06357754.

Resultater av testing kan gis til rapporterende helsepersonell på forespørsel.

Hvis sekundær malignitet oppstår etter behandling med Breyanzi bes helsepersonell rapportere til Bristol Myers Squibb direkte via medinfo.norway@bms.com eller +47 23120637.

PASIENTRÅDGIVNING

Pasienten skal rådes til å lese pakningsvedlegget.

Snakk med pasienten om risikoene ved CRS, nevrologisk toksisitet inkludert ICANS, og sekundær malignitet av T-celleopprinnelse.

Pasienter og omsorgspersoner skal informeres om potensielt sen debut av CRS og/eller nevrologisk toksisitet og instrueres til å umiddelbart oppsøke helsehjelp dersom pasienter opplever noen tegn eller symptomer på CRS og/eller nevrologisk toksisitet. Oppfordre pasienten om å søke øyeblikkelig legehjelp ved følgende:

Nevrologiske bivirkninger	**Cytokinfrigjøringssyndrom**
Følgende kan kan være symptomer på ICANS: • Forvirring • Mindre årvåken (redusert bevissthet) • Vanskeligheter med å snakke eller slurvete tale • Risting (tremor) • Føler deg engstelig • Føler deg svimmel • Hodepine	• Feber • Frysninger eller risting • Tretthetsfølelse • Rask eller ujevn hjerterytme • Ørhet og kortpustethet

Råd pasienter til å snakke med legen sin hvis de opplever ny hevelse i kjertlene (lymfeknuter) eller forandringer i huden, slik nye utslett eller klumper, som kan være tegn på en ny type kreft.

Gi pasienten ett Pasientkort og informer om:

- Symptomene som pasienten skal være oppmerksom på, også er oppgitt på Pasientkortet.
- De må ha Pasientkortet med seg til enhver tid, og de må vise fram Pasientkortet for lege eller sykepleier når de oppsøker dem, eller dersom de er på sykehus.
- Batchnummer (Lot CD4+, Lot CD8+) og kontaktinformasjon vil fylles inn på Pasientkortet av legen som behandler pasienten med Breyanzi.

Pasienten skal instrueres til å:

- Oppholde seg i nærheten av et kvalifisert behandlingssenter i minst 2 uker etter infusjon, eller lenger i henhold til legens vurdering.
- Avstå fra å kjøre eller bruke tunge eller potensielt farlige maskiner i minst 4 uker etter infusjon med Breyanzi, eller lenger i henhold til legens vurdering.

HÅNDTERING OG ADMINISTRERING AV PRODUKTET

Dette avsnittet gir informasjon om håndtering, opptining, klargjøring og administrering av Breyanzi før infusjon for å minimere mulig risiko for redusert levedyktighet av Breyanzi grunnet feil produkthåndtering.

Breyanzi er et CD19-rettet, genmodifisert autologt cellebasert preparat som består av purifiserte CD8+ og CD4+ T-celler i en definert komposisjon. De har blitt separat transdusert *ex vivo* ved hjelp av en replikasjonsinkompetent lentiviral vektor som uttrykker en anti-CD19 kimær antigenreseptor (CAR). Breyanzi er kun til autolog bruk ved intravenøs infusjon.

Se Breyanzi preparatomtale for full informasjon om håndtering og administrering.

FORHOLDSREGLER FØR HÅNDTERING ELLER ADMINISTRERING AV BREYANZI

Breyanzi må oppbevares og transporteres i frossen tilstand i dampfasen av flytende nitrogen (≤ –130 °C), og må forbli i frossen tilstand til pasienten er klar for behandling, for å sikre at levedyktige celler er tilgjengelige for administrering til pasienten. Tinte legemidler skal ikke fryses på nytt.

Breyanzi må transporteres i lukkede, knusesikre, lekkasjesikre beholdere inne i behandlingssenteret.

Breyanzi inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Breyanzi, skal ta egnede forholdsregler (bruke vernehansker, verneklær og øyevern) for å unngå at infeksjonssykdommer potensielt blir overført.

Breyanzi er kun beregnet til autolog bruk og skal ikke under noen omstendigheter administreres til andre pasienter. Breyanzi skal ikke administreres dersom informasjonen på etikettene og sertifikatet for frigivelse av infusjon (RfIC) ikke samsvarer med pasientens identitet og firmaet må kontaktes umiddelbart.

KLARGJØRING FØR ADMINISTRASJON

Før hetteglassene tines:

- Før hetteglassene tines bekreft pasientens identitet med pasientidentifikasjonen på forsendelsen.
- Hetteglassene **skal ikke** tas ut av eskene dersom opplysningene på den pasientspesifikke etiketten ikke stemmer med den tiltenkte pasienten. Firmaet skal kontaktes umiddelbart ved **eventuelle** avvik mellom etikettene, RfIC og pasientidentifikasjonen.
- Breyanzi er satt sammen av CAR-positive levedyktige T-celler, formulert som separate CD8+ og CD4+ cellekomponenter. Det finnes et separat sertifikat for frigivelse til infusjon (RfIC) for hver cellekomponent. Les RfIC (påmontert inni forsendelsen) for informasjon om antall sprøyter du vil trenge og hvilket volum som skal administreres av cellekomponentene CD8+ og CD4+ (sprøyteetiketter er tilgjengelig sammen med RfIC).
- Bekreft infusjonstiden i forkant og juster starttiden for tiningen av Breyanzi, slik at den er klar til infusjon når pasienten er klar.

  Merk: Når hetteglassene med CAR-positive levedyktige T-celler (cellekomponentene CD8+ og CD4+) er fjernet fra fryselageret, skal komplett tining gjennomføres og cellene administreres innen 2 timer.

Tining av hetteglassene:

- Bekreft at pasientens identitet stemmer overens med pasientidentifikasjonen på den ytre emballasjen og sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC).
- Fjern den indre emballasjen med cellekomponentene CD8+ og CD4+ fra den ytre emballasjen.
- Åpne den indre emballasjen og undersøk hetteglassene visuelt for skade. Kontakt firma dersom hetteglassene er skadet.
- Fjern forsiktig hetteglassene fra den indre emballasjen, plasser hetteglassene på en beskyttende barrierepute og tin ved romtemperatur. Tin alle hetteglassene samtidig. **Vær nøye med å holde cellekomponentene CD8+ og CD4+ adskilt.**

Klargjøring av dose:

- Basert på konsentrasjonen av CAR-positive levedyktige T-celler for hver komponent, kan det hende mer enn ett hetteglass med hver av cellekomponentene CD8+ og CD4+ kreves for å nå full dose. En separat sprøyte skal klargjøres for hver mottatt cellekomponent med CD8+ eller CD4+.

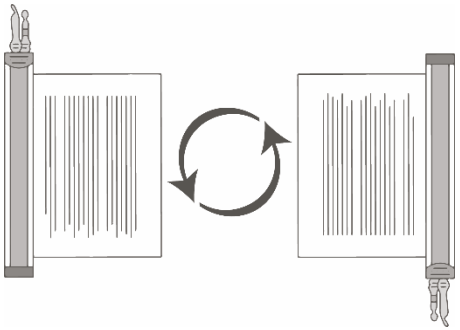
  Merk: Volumet som trekkes opp og administreres, kan være forskjellig for hver komponent.

- Hvert hetteglass med 5 ml inneholder et totalt uttrekkbart volum på 4,6 ml med CD8+ eller CD4+ T-cellekomponenter. Sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC) for hver komponent indikerer volumet (ml) med celler som skal trekkes opp i hver sprøyte. Bruk den minste luer lock sprøyten (1 ml til 5 ml) for å trekke opp spesifisert volum fra hvert hetteglass. En 5 ml sprøyte skal ikke brukes til volum under 3 ml.
- **Klargjør sprøyten(e) med cellekomponenten CD8+ først.** Bekreft at pasientidentifikasjonen på sprøyteetiketten med cellekomponenten CD8+ stemmer overens med pasientidentifikasjonen på hetteglassetiketten med cellekomponenten CD8+. Fest sprøyteetiketten fra cellekomponenten CD8+ på sprøyten(e) før du trekker nødvendig volum inn i sprøyten(e).
- Gjenta prosessen for cellekomponenten CD4+.

  Merk: Det er viktig å bekrefte at volumet som trekkes opp for hver cellekomponent, stemmer overens med volumet som er spesifisert i det respektive sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC).

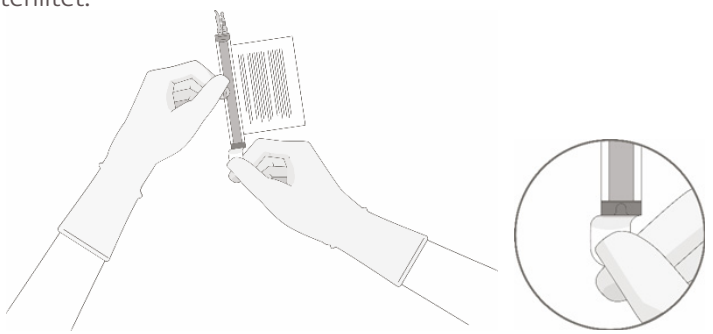
Bruk følgende instruksjon, når nødvendig volum av celler trekkes opp i de separate sprøytene fra hvert hetteglass:

1. Hold det tinte hetteglasset loddrett og vend forsiktig på hetteglasset for å blande celleproduktet. Fortsett å vende på hetteglasset dersom det er synlige klumper frem til klumpene har løst seg opp og cellene ser ut til å være jevnt fordelt.



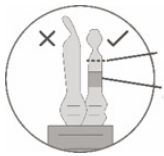
Loddrett hetteglass Vendt etteglass

2. Undersøk det tinte hetteglasset visuelt for skade eller lekkasjer. Kontakt firma og ikke bruk væsken dersom hetteglasset er skadet eller hvis klumpene ikke løser seg opp. Væsken i hetteglassene skal være svak opak til opak, fargeløs til gul, eller brungul.
3. Fjern polyaluminium omslaget (hvis det er til stede) fra bunnen av hetteglasset og tørk membranen med en alkoholserviett. La lufttørke før du fortsetter.
   Merk: Fraværet av polyaluminium omslaget påvirker ikke hetteglassets sterilitet.



4. Hold hetteglasset loddrett, klipp av forseglingen på hylsen på toppen av hetteglasset rett over filteret, for å åpne luftventilen på hetteglasset.

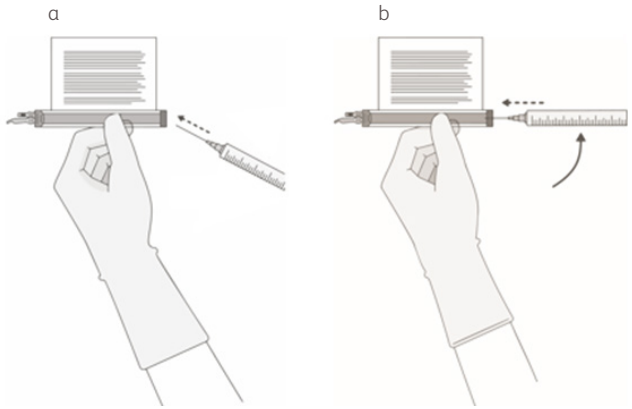
   Merk: Pass på at du velger riktig hylse med filter. Du skal KUN klippe hylsen med filter.



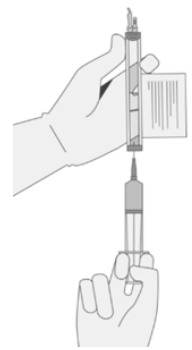
5. Hold en 20 gauge kanyle, ca. 2,5 – 3,8 cm, med kanyleåpningen vendt bort fra åpningen i membranen.

   a) Sett kanylen inn i membranen ved 45° – 60° vinkel, for å punktere åpningen i membranen.

   b) Øk kanylens vinkel gradvis idet kanylen går inn i hetteglasset.



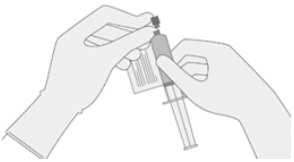
6. UTEN å trekke luft inn i sprøyten, trekkes mål-volumet sakte ut (som spesifisert i sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC)).



7. Undersøk sprøyten nøye for tegn på nedbrytningsrester (debris) før du fortsetter. Kontakt firma hvis det finnes nedbrytningsrester.
8. Kontroller at volumet med cellekomponentene CD8+/CD4+ stemmer overens med volumet som er spesifisert for relevant komponent i sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC).

   Når volumet er kontrollert, plasser hetteglasset og sprøyten i horisontal posisjon, og fjern sprøyten/kanylen fra hetteglasset.

   Koble forsiktig kanylen fra sprøyten og sett lokk på sprøyten.



9. Fortsett å holde hetteglasset horisontalt og returner det til indre emballasje for å unngå lekkasje fra hetteglasset.
10. Fjern ubrukt del av Breyanzi.

ADMINISTRERING AV BREYANZI

- **IKKE** bruk et leukodepleterende filter.
- Sikre at tocilizumab og nødutstyr er tilgjengelig før infusjon og under bedringsfasen. Hvis tocilizumab unntaksvis ikke er tilgjengelig på grunn av legemiddelmangel oppført i katalogen for legemiddelmangler hos Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), må det sørges for at det er tilgang til egnede alternative tiltak for behandling av CRS på behandlingsstedet i stedet for tocilizumab.
- Bekreft at pasientens identitet stemmer overens med pasientidentifikasjonen på sprøyteetiketten som finnes i respektivt RFI-sertifikat.
- Administrer Breyanzi så fort som mulig etter at komponentene har blitt trukket opp i sprøytene. Total tid fra Breyanzi fjernes fra fryselageret til pasientadministrering skal ikke overskride 2 timer.
- Bruk intravenøs 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning til å skylle alle infusjonsslanger før og etter hver administrering med cellekomponentene CD8+ eller CD4+.
- Administrer cellekomponenten CD8+ først. Hele volumet av cellekomponenten CD8+ administreres intravenøst med infusjonshastighet på ca. 0,5 ml/minutt ved bruk av nærmeste port eller Y-sett (piggyback).
- Hvis det er behov mer enn én sprøyte for å sette en fullstendig dose med cellekomponenten CD8+, administreres volumet i hver sprøyte rett etter hverandre uten opphold mellom administreringen av innholdet i sprøytene (med mindre det er en klinisk årsak til å vente med dosen, f.eks. infusjonsreaksjon). Etter administrering av cellekomponenten CD8+ skylles slangen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning.
- Administrer cellekomponenten CD4+ umiddelbart etter fullført administrering av cellekomponenten CD8+ ved bruk av samme fremgangsmåte og infusjonshastighet som beskrevet for cellekomponenten CD8+. Etter administrering av cellekomponenten CD4+, skylles slangen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning. Bruk tilstrekkelig væske til å rense slangen og hele det intravenøse kateteret. Infusjonstiden varierer og vil vanligvis være kortere enn 15 minutter for hver komponent.

DESTRUKSJON OG UTILSIKTET EKSPONERING

- Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med Breyanzi (fast og flytende avfall) skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.
- Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Breyanzi, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

MELDING AV BIVIRKNINGER

Helsepersonell bes melde nye, uventede og alvorlige mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema: www.dmp.no/meldeskjema

KONTAKTINFORMASJON TIL BRISTOL MYERS SQUIBB

For mer informasjon, kontakt Bristol Myers Squibb Medisinsk informasjon: +47 23120637 eller medinfo.norway@bms.com

© 2026 Bristol Myers Squibb.
Versjon: 2009-NO-2600005_Oktober 2026
Opplæringsmateriell etter krav fra Direktoratet for medisinske produkter.