

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml infusionsvæske, dispersion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) er et CD19-mårettet, 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 inkompetent, lentiviral replikationsvektor, der udtrykker en anti-CD19 kimærisk antigenreceptor (CAR), omfattende et variabelt enkeltkædefragment (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 signaleringsdomæner og en ikke-funktionel, trunkeret, epidermal vækstfaktorreceptor (EGFRt).

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Breyanzi indeholder levedygtige CAR-positive T-celler, bestående af en defineret komposition af CD8+- og CD4+-cellekomponenter:

CD8+-cellekomponent

Hvert hætteglas indeholder lisocabtagene maraleucel ved en batchspecifik koncentration af autolog T-celler, der er genetisk modificeret til at udtrykke anti-CD19 kimærisk antigenreceptor (CAR-positive levedygtige T-celler). Lægemidlet er pakket i et eller flere hætteglas indeholdende en celledispersion af $5,1-322 \times 10^6$ levedygtige CAR-positive T-celler ($1,1-70 \times 10^6$ levedygtige CAR-positive T-celler/ml) suspenderet i en kryokonserveret opløsning.

Hvert hætteglas indeholder 4,6 ml CD8+ cellekomponent.

CD4+-cellekomponent

Hvert hætteglas indeholder lisocabtagene maraleucel ved en batchspecifik koncentration af autolog T-celler, der er genetisk modificeret til at udtrykke anti-CD19 kimærisk antigenreceptor (CAR-positive levedygtige T-celler). Lægemidlet er pakket i et eller flere hætteglas indeholdende en celledispersion af $5,1-322 \times 10^6$ levedygtige CAR-positive T-celler ($1,1-70 \times 10^6$ levedygtige CAR-positive T-celler/ml) suspenderet i en kryokonserveret opløsning.

Hvert hætteglas indeholder 4,6 ml CD4+ cellekomponent.

For at opnå dosen for Breyanzi kan mere end et hætteglas af hver med CD8+ cellekomponenten og/eller CD4+ cellekomponenten være nødvendig. Det samlede volumen, der skal doseres, og antallet af nødvendige hætteglas kan variere for hver cellekomponent.

De kvantitative oplysninger for hver cellekomponent i lægemidlet, herunder antallet af hætteglas (se pkt. 6), der skal administreres, er angivet i infusionsfrigivelsescertifikatet (RfIC) placeret på indersiden af låget til kryobeholderen, der bruges til transport. RfIC'et for hver komponent inkluderer det totale volumen, der skal doseres, antallet af påkrævede hætteglas og det volumen, der skal doseres fra hvert hætteglas, baseret på den kryokonserverede CAR-positive levedygtige T-cellekoncentration.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 12,5 mg natrium, 6,5 mg kalium og 0,35 ml (7,5 % v/v) dimethylsulfoxid pr. hætteglas (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, dispersion (infusion).

Let uigennemsigtig til uigennemsigtig, farveløs til gul eller brunlig-gul dispersion.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Breyanzi er indiceret til behandling af voksne patienter med diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), *high-grade* B-celle-lymfom (HGBCL), primært mediastinalt B-celle-lymfom (PMBCL) og grad 3B follikulært lymfom (FL3B), som har fået recidiv inden for 12 måneder efter afslutning af, eller er refraktære overfor, førstelinjebehandling med kemo-immunterapi.

Breyanzi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktær DLBCL, PMBCL og FL3B efter to eller flere linjer af systemisk behandling.

Breyanzi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktært follikulært lymfom (FL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling.

Breyanzi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktært mantelcellelymfom (MCL) efter mindst to linjer af systemisk behandling, herunder en Brutons tyrosinkinasehæmmer (BTK-hæmmer).

4.2 Dosering og administration

Breyanzi skal administreres på et kvalificeret behandlingscenter.

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.

Inden infusion med Breyanzi skal mindst 1 dosis af tocilizumab og genoplivningsudstyr være tilgængelig pr. patient til anvendelse i tilfælde af cytokinfrigivelsessyndrom (CRS). 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.

Dosering

Breyanzi er beregnet til autolog anvendelse (se pkt. 4.4).

Behandlingen består af en enkelt dosis til infusion indeholdende en dispersion til infusion af CAR-positive levedygtige T-celler i et eller flere hætteglas.

Måldosis er 100×10^6 levedygtige CAR-positive T-celler (bestående af en målratio på 1:1 af CD4+ og CD8+ cellekomponenter inden for et område på $44-120 \times 10^6$ CAR-positive levedygtige T-celler. Se det medfølgende infusionsfrigivelsescertifikat (RfIC) for yderligere information vedrørende dosis.

Tilgængeligheden af Breyanzi skal bekræftes, før lymfodepleterende kemoterapi påbegyndes.

Patienter skal klinisk revurderes før administration af lymfodepleterende kemoterapi og Breyanzi for at sikre, at der ikke foreligger årsager til at udsætte behandling (se pkt. 4.4).

Forbehandling (lymfodepleterende kemoterapi)

Lymfodepleterende kemoterapi består af cyclophosphamid 300 mg/m²/dag og fludarabin 30 mg/m²/dag, administreret intravenøst over tre dage. Se produktresuméet for fludarabin og cyclophosphamid for information vedrørende dosisjustering ved nedsat nyrefunktion.

Breyanzi skal administreres 2 til 7 dage efter afslutning af lymfodepleterende kemoterapi.

Hvis der er en forsinkelse på mere end 2 uger mellem afslutning af lymfodepleterende kemoterapi og infusion af Breyanzi, skal patienten genbehandles med lymfodepleterende kemoterapi, før infusionen modtages (se pkt. 4.4).

Præmedicinering

Det anbefales, at præmedicinering med paracetamol og diphenhydramin (25 – 50 mg, intravenøst eller oralt) eller et andet H1-antihistamin administreres 30 til 60 minutter før infusionen med Breyanzi for at nedsætte risikoen for en infusionsreaktion.

Profylaktisk anvendelse af systemiske kortikosteroider skal undgås, da de kan interferere med aktiviteten af Breyanzi (se pkt. 4.4).

Monitorering efter infusion

- 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 2 uger efter infusion.
- Patienter skal instrueres i at opholde sig i nærheden af et kvalificeret behandlingscenter i mindst 2 uger efter infusion.

Særlige populationer

Patienter med human immunodefektvirus (hiv)-, hepatitis B-virus (HBV)- og hepatitis C-virus (HCV)-infektion.

Der er ingen klinisk erfaring hos patienter med aktiv hiv-, HBV- eller HCV-infektion.

Screening for hiv, aktiv HBV og aktiv HCV skal udføres, før indsamling af celler til fremstilling. Leukaferese-materiale fra patienter med aktiv hiv- eller aktiv HCV-infektion vil ikke blive accepteret til fremstilling (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen klinisk erfaring hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter over 65 år.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning for Breyanzi hos børn og unge i alderen under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Administration

Breyanzi er udelukkende til intravenøs anvendelse.

Klargøring af Breyanzi

Før optøning af hætteglassene skal det bekræftes, at patientens identitet stemmer overens med de unikke patientidentifikatorer fra leverandøren, på den ydre karton og infusionsfrigivelsescertifikatet (RfIC). Det totale antal hætteglas, der skal administreres, skal også sammenholdes med informationen på den patientspecifikke etiket på infusionsindgivelsescertifikatet (RfIC) (se pkt. 4.4). Firmaet skal straks kontaktes, hvis der er uoverensstemmelser mellem etiketterne og patientoplysningerne.

Administration

- 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 patientoplysningerne på injektionssprøjtes etiket, leveret på det dertilhørende infusionsfrigivelsescertifikat (RfIC).
- Påbegynd administration så hurtigt som muligt, efter Breyanzi-komponenterne er trukket op i injektionssprøjterne. Den sammenlagte tid fra fjernelse fra nedfrosset opbevaring til patientadministration må ikke overstige 2 timer.

For detaljerede instruktioner om klargøring, administration, foranstaltninger, der skal træffes, i tilfælde af utilsigtet eksponering, og bortskaffelse af Breyanzi, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kontraindikationer over for den lymfodepleterende kemoterapi skal overvejes.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

Kravene for sporbarhed vedrørende cellebaserede lægemidler til avanceret terapi skal gælde. For at sikre sporbarheden skal produktets navn, batchnummer og navnet på den behandlede patient opbevares i en periode på 30 år efter produktets udløbsdato.

Autolog anvendelse

Breyanzi er udelukkende beregnet til autolog anvendelse og må under ingen omstændigheder administreres til andre patienter. Breyanzi må ikke administreres, hvis oplysningerne på produktetiketterne og infusionsfrigivelsescertifikatet (RfIC) ikke stemmer overens med patientens identitet.

Årsager til forsinkelse af behandling

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 (GVHD).

I tilfælde af forsinket Breyanzi-infusion, se pkt. 4.2.

Donation af blod, organer, væv og celler

Patienter behandlet med Breyanzi må ikke donere blod, organer, væv og celler til transplantation.

Centralnervesystem-(CNS)-lymfom

Der er ikke erfaring med brug af Breyanzi til patienter med primær CNS-lymfom. Der er begrænset klinisk erfaring med brug af Breyanzi til sekundær CNS-lymfom (se pkt. 5.1).

Tidligere behandling med en anti-CD19 terapi

Der er begrænset klinisk erfaring med Breyanzi hos patienter, der er udsat for tidligere CD19-måltrettet behandling (se pkt. 5.1). Der er begrænsede kliniske data tilgængelige om CD19-negative patienter, der er blevet behandlet med Breyanzi. Patienter med CD19-negativ status ved immunohistokemi, kan stadig udtrykke CD19. De potentielle risici og fordele forbundet med behandling af CD19-negative patienter med Breyanzi skal overvejes.

Cytokinfrigivelsessyndrom

CRS inklusive dødsfald eller livstruende reaktioner kan forekomme efter infusion med Breyanzi. For patienter, der tidligere havde modtaget en behandlingslinje for storcellet B-celle-lymfom (LBCL) var mediantiden til debut 4 dage (interval: 1 til 63 dage, med den øvre normalgrænse grundet CRS-debut, uden feber, rapporteret hos én patient). For patienter, der tidligere havde modtaget to eller flere behandlingslinjer for LBCL, var mediantiden til debut 4 dage (interval: 1 til 14 dage). For patienter, der tidligere havde modtaget Breyanzi for FL, var mediantiden til debut 6 dage (interval: 1 til 17 dage). For patienter, der havde modtaget Breyanzi for MCL, var mediantiden til debut 4 dage (interval: 1 til 10 dage). Færre end halvdelen af alle patienter behandlet med Breyanzi oplevede nogen grad af CRS (se pkt. 4.8).

Høj tumorbyrde inden infusion med Breyanzi var i kliniske studier forbundet med en højere CRS-incidens.

Tocilizumab og/eller et kortikosteroid blev anvendt til at behandle CRS efter infusion med Breyanzi (se pkt. 4.8).

Monitorering og håndtering af CRS

CRS skal identificeres baseret på klinisk præsentation. Patienter skal evalueres og behandles for andre årsager til feber, hypoksi og hypotension.

Mindst en dosis af tocilizumab skal være tilgængelig pr. patient på stedet inden infusion med Breyanzi. Behandlingscenteret skal have adgang til en yderligere dosis af tocilizumab inden for 8 timer for hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, som er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal behandlingsstedet have adgang til passende alternative foranstaltninger i stedet for tocilizumab til behandling af CRS. Patienter skal monitoreres 2-3 gange under den første uge efter infusion med Breyanzi på det kvalificerede behandlingscenter for tegn og symptomer på CRS. Monitoreringshyppighed efter den første uge skal foretages efter lægens skøn og skal fortsætte i mindst 2 uger efter infusion. Patienter og omsorgspersoner skal informeres om potentialet for sen debut af CRS og instrueres i at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis patienterne oplever tegn eller symptomer på CRS.

Ved første tegn på CRS skal understøttende behandling, behandling med tocilizumab eller tocilizumab og kortikosteroider, iværksættes som indikeret i tabel 1. Breyanzi breder sig stadig efter administration af tocilizumab og kortikosteroider (se pkt. 5.2).

Patienter der oplever CRS skal monitoreres tæt for hjerte- og organfunktion indtil symptomresolution. For alvorlig, livstruende CRS skal monitorering, svarende til den foretaget på intensivafdeling, og understøttende behandling overvejes.

Evaluerer for hæmofagocytisk lymfohistiocytose/makrofagaktiveringssyndrom (HLH/MAS) bør overvejes hos patienter med svær CRS, eller CRS der ikke reagerer på behandling. Behandling af HLH/MAS bør administreres i henhold til institutionelle retningslinjer.

Hvis samtidig neurologisk toksicitet formodes under CRS, administreres:

- Kortikosteroider svarende til den mere aggressive intervention baseret på graderne af CRS og neurologisk toksicitet i tabel 1 og 2.
- Tocilizumab svarende til graden af CRS i tabel 1
- Lægemidler mod krampeanfald svarende til graden af neurologisk toksicitet i tabel 2.

Tabel 1: CRS-grader og håndteringsvejledning

CRS-grad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroider ^b
Grad 1 Feber	Hvis 72 timer eller mere efter infusion, behandl symptomatisk. Hvis mindre end 72 timer efter infusion, overvej tocilizumab 8 mg/kg IV over 1 time (uden at overskride 800 mg).	Hvis 72 timer eller mere efter infusion, behandl symptomatisk. Hvis mindre end 72 timer efter infusion, overvej dexamethason 10 mg IV hver 24. time.
Grad 2 Symptomer kræver og responderer på moderat intervention. Feber, iltbehov på mindre end 40 % inspiratorisk iltfraktion (FiO ₂) eller hypotension responderende på væsker eller lav dosis af en vasopressor eller grad 2 organotoksicitet.	Administrer tocilizumab 8 mg/kg IV over 1 time (uden at overskride 800 mg).	Hvis 72 timer eller mere efter infusion, overvej dexamethason 10 mg IV hver 12.-24. time. Hvis mindre end 72 timer efter infusion administrér dexamethason 10 mg IV hver 12.-24. time.
	Hvis der ikke er bedring inden for 24 timer eller hurtig progression, gentag tocilizumab og eskalér dosis og frekvens af dexamethason (10-20 mg IV hver 6. til 12. time). Hvis der ikke er bedring eller fortsat hurtig progression, maksimér dexamethason, 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.	

CRS-grad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroider ^b
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 organotoksicitet eller grad 4 transaminitis.	Pr. grad 2.	Administrér dexamethason 10 mg IV hver 12. time.
	Hvis der ikke er bedring inden for 24 timer eller hurtig CRS-progression, eskalér tocilizumab- og kortikosteroidbrug som ved grad 2.	
Grad 4 Livstruende symptomer. Kræver respiratorbehandling eller kontinuerlig veno-venøs hæmodialyse (CVVHD) eller grad 4-organotoksicitet (eksklusive transaminitis).	Pr. grad 2.	Administrér dexamethason 20 mg IV hver 6. time.
	Hvis der ikke er bedring inden for 24 timer eller hurtig CRS-progression, eskalér tocilizumab- og kortikosteroidbrug som ved grad 2.	

^a Lee *et al* 2014.

^b Hvis kortikosteroider initieres, fortsæt med mindst 3 doser eller indtil fuldstændig symptomresolution og overvej kortikosteroidaftrapning.

Neurologiske bivirkninger

Neurologiske toksiciteter, herunder immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS), der kan være dødelige eller livstruende, opstod efter behandling med Breyanzi, inklusive samtidig CRS, efter CRS-resolution eller under fravær af CRS. For patienter, der tidligere havde modtaget en behandlingslinje for LBCL, var mediantiden til første hændelsesdebut 8 dage (interval: 1 til 63 dage), for patienter, der tidligere havde modtaget to eller flere behandlingslinjer for LBCL, var mediantiden til første hændelsesdebut 9 dage (interval: 1 til 66 dage). For patienter, der tidligere havde modtaget Breyanzi for FL, var mediantiden til første hændelsesdebut 8 dage (interval: 4 til 16 dage), og for patienter, der havde modtaget Breyanzi for MCL, var mediantiden til første hændelsesdebut 8 dage (interval: 1 til 25 dage). De mest almindelige neurologiske symptomer inkluderede encefalopati, tremor, afasi, delirium, svimmelhed og hovedpine (se pkt. 4.8).

Monitorering og håndtering af neurologiske toksiciteter

Patienter bør monitoreres 2-3 gange i den første uge efter infusion på det kvalificerede behandlingscenter for tegn og symptomer på neurologiske toksiciteter. Monitoreringshyppighed efter den første uge skal foretages efter lægens skøn og skal fortsættes i mindst 2 uger efter infusion. Patienter og omsorgspersoner skal informeres om potentialet for sen debut af neurologiske toksiciteter og instrueres i at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis patienterne oplever tegn eller symptomer på neurologiske toksiciteter.

Hvis neurologisk toksicitet formodes, bør de 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 2.
- Tocilizumab svarende til graden af CRS i tabel 1
- Lægemidler mod krampeanfald svarende til graden af neurologisk toksicitet i tabel 2.

Tabel 2: Neurologisk toksicitets (NT)/herunder ICANS grader og håndteringsvejledning

Grad af neurologisk toksicitet, herunder tilstedeværende symptomer ^a	Kortikosteroider og lægemidler mod krampeanfald
---	---

Grad af neurologisk toksicitet, herunder tilstedeværende symptomer ^a	Kortikosteroider og lægemidler mod krampeanfald
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 IV 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 IV 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 IV hver 6. time. Hvis der ikke er bedring inden for yderligere 24 timer, hurtigt forværende 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-konvulsive 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 IV hver 8. til 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 (dosis og frekvens som ved grad 2). 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/m².

Grad af neurologisk toksicitet, herunder tilstedeværende symptomer ^a	Kortikosteroider og lægemidler mod krampeanfald
Grad 4* Livstruende eller ICE-score^b 0 eller nedsat bevidsthedsniveau^c, enten: • patienten kan ikke vækkes eller kræver kraftig eller gentagen taktil 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 ICP/ 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 krampeanfaldprofylakse. Dexamethason 20 mg IV hver 6. time. Hvis der ikke er bedring inden for 24 timer eller forværring af neurologisk toksicitet, eskalér til methylprednisolon (dosis og frekvens som ved grad 2). 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/m².

EEG = Elektroencefalografi, ICE = Immuneffektorcelle-associeret encefalopati, ICP = Intrakranielt tryk.

*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.

Infektioner og febril neutropeni

Breyanzi bør ikke administreres til patienter med klinisk signifikant aktiv infektion eller inflammatorisk sygdom. Alvorlige infektioner, inklusive livstruende eller dødelige infektioner, er opstået hos patienter, efter de har fået dette lægemiddel (se pkt. 4.8). Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på infektion før og efter administration og behandles på passende vis. Profylaktiske antimikrobielle midler bør administreres i overensstemmelse med standardpraksis.

Febril neutropeni er observeret hos patienter efter behandling med Breyanzi (se pkt. 4.8), og kan opstå samtidig med CRS. I tilfælde af febril neutropeni bør infektion evalueres og håndteres med bredspektret antibiotika, væsker og anden understøttende behandling, som medicinsk indiceret.

Patienter, der behandles med Breyanzi, kan have en øget risiko for alvorlige/dødelige COVID-19-infektioner. Patienterne bør rådgives om vigtigheden af forebyggende foranstaltninger.

Viral reaktivering

Viral reaktivering (f.eks. HBV, humant herpesvirus 6 [HHV-6] og John Cunningham [JC]-virus) kan forekomme hos immunsupprimerede patienter.

Manifestationer af virale reaktivering kan komplicere og forsinke diagnosen og den passende behandling af CAR-T-celle-relaterede bivirkninger. Der bør udføres passende diagnostiske evalueringer for at hjælpe med at differentiere disse manifestationer fra CAR-T-celle-relaterede bivirkninger.

HBV-reaktivering, i nogle tilfælde resulterende i fulminant hepatitis leversvigt og død, kan opstå hos patienter behandlet med lægemidler, der er rettet mod B-celler. Hos patienter med tidligere HBV anbefales antiviral, suppressiv behandling for at hindre HBV-reaktivering under og efter behandling med Breyanzi. (se pkt. 5.1).

Der er rapporteret reaktivering af JC-virus, som har medført progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), hos patienter behandlet med Breyanzi, som også har modtaget forudgående behandling med andre immunsupprimerende lægemidler. Der er rapporteret tilfælde med dødeligt udfald.

Serologisk testning

Screening for HBV, HCV og hiv skal udføres før celleindsamling til fremstilling. (se pkt. 4.2).

Forlængede cytopenier

Patienter kan fortsat have cytopenier i flere uger efter lymfodepleterende kemoterapi og Breyanzi (se pkt. 4.8). Blodtal bør monitoreres før og efter administration af Breyanzi. Forlængede cytopenier skal håndteres i henhold til kliniske retningslinjer.

Hypogammaglobulinæmi

B-celle-aplasi, der fører til hypogammaglobulinæmi, kan opstå hos patienter, der får behandling med Breyanzi. Hypogammaglobulinæmi er blevet observeret som meget almindelige hos patienter, der er behandlet med Breyanzi (se pkt. 4.8). Immunoglobulin-niveauer bør monitoreres efter behandling og håndteres i henhold til kliniske retningslinjer, inklusive forebyggelse af infektioner, antibiotikaproylakse og/eller immunoglobulinsubstitution.

Sekundære maligniteter herunder af T-celleoprindelse

Patienter behandlet med Breyanzi kan udvikle sekundære maligniteter. Der er rapporteret T-cellemaligniteter efter behandling af hæmatologiske maligniteter med en BCMA- eller CD19-målrettet CAR-T-celleterapi, herunder Breyanzi. Der er rapporteret T-cellemaligniteter, herunder CAR-positive maligniteter, inden for få uger og op til flere år efter administration af en CD19- eller BCMA-målrettet CAR-T-celleterapi. Der har været dødelige udfald. Patienter bør monitoreres livslangt for sekundære maligniteter. I tilfælde af sekundære maligniteter med T-celleoprindelse skal firmaet kontaktes for at få instruktioner til indsamling af tumorprøver til test.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS kan opstå hos patienter behandlet med CAR-T-behandling. For at minimere risikoen for TLS bør patienter med forhøjet urinsyre eller høj tumorbyrde få allopurinol eller alternativ profylakse inden infusion af Breyanzi. Tegn og symptomer på TLS bør monitoreres og håndteres i henhold til kliniske retningslinjer.

Overfølsomhedsreaktioner

Allergiske reaktioner kan opstå ved infusion af Breyanzi. Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, inklusive anafylaksi, kan skyldes dimethylsulfoxid.

Overførsel af et infektiøst stof

Selvom Breyanzi er testet for sterilitet og mycoplasma, er der stadig en risiko for overførsel af infektiøse stoffer. Sundhedspersoner, der administrerer Breyanzi, skal derfor monitorere patienterne for tegn og symptomer på infektioner efter behandlingen samt give den rette behandling ved behov.

Interferens med virologisk testning

På grund af begrænsede og korte sekvenser af identisk genetisk information mellem den lentivirale vektor, der anvendes til fremstilling af Breyanzi og hiv, kan visse hiv-nukleinsyretests (NAT) give et falsk-positivt resultat.

Tidligere stamcelletransplantation (GVHD)

Det anbefales ikke, at patienter, der har gennemgået en allogen stamcelletransplantation og lider af aktiv akut eller kronisk GVHD, får behandling på grund af den potentielle risiko for, at Breyanzi forværrer GVHD.

Langtidsopfølgning

Patienterne forventes at blive optaget i et register og vil blive fulgt i registeret for bedre at kunne forstå den langsigtede sikkerhed og virkning af Breyanzi.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 12,5 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,6 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 0,2 mmol (eller 6,5 mg) kalium pr. hætteglas. Hvis patienten har nedsat nyrefunktion og/eller får kaliumfattig diæt, bør der tages hensyn hertil.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier hos mennesker.

Monoklonale antistoffer mod den epidermale vækstfaktorreceptor (anti-EGFR mabs).

Langsigtet persistens af CAR-T-celler kan blive påvirket af den efterfølgende brug af anti-EGFR mabs. Der er dog begrænset tilgængelig information om klinisk brug af anti-EGFR mabs hos patienter behandlet med Breyanzi.

Levende vacciner

Sikkerheden ved immunisering med levende virale vacciner under eller efter behandling med Breyanzi er ikke undersøgt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales vaccination med levende vacciner ikke i mindst 6 uger før starten af lymfodepleterende kemoterapi, under behandlingen med Breyanzi og indtil immunologisk bedring efter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder/prævention til mænd og kvinder

Graviditetsstatus for kvinder i den fødedygtige alder skal bekræftes ved brug af graviditetstest inden initiering af behandling med Breyanzi.

Se produktresuméet for fludarabin og cyclophosphamid for information vedrørende behov for effektiv prævention hos patienter, der får lymfodepleterende kemoterapi.

Der er utilstrækkelige eksponeringsdata til at give en anbefaling vedrørende præventionsvarighed efter behandling med Breyanzi.

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse af lisocabtagene maraleucel til gravide kvinder. Der er ikke udført studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet for at vurdere, om det kan føre til fosterskader ved administration til en gravid kvinde (se pkt. 5.3).

Det er ukendt om lisocabtagene maraleucel har potentiale for overførsel til fosteret. Baseret på virkningsmekanismen kan de transducerede celler forårsage føtal toksicitet hvis de krydser placenta, herunder B-celle-lymfocytopeni. Derfor anbefales Breyanzi ikke til gravide kvinder eller kvinder i den fertile alder, der ikke bruger prævention. Gravide kvinder skal gøres opmærksomme på den potentielle risiko for fosteret. Graviditet efter behandling med Breyanzi skal diskuteres med den behandlende læge.

Måling af immunoglobulin-niveauer og B-celler hos nyfødte af behandlede mødre bør overvejes.

Amning

Det vides ikke, om lisocabtagene maraleucel udskilles i human mælk eller overføres til det ammede barn. Ammende kvinder skal gøres opmærksomme på den potentielle risiko for det ammede barn.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af lisocabtagene maraleucel på fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Breyanzi kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i væsentlig grad.

Grundet potentialet for neurologiske hændelser, inklusive ændret mental tilstand eller krampeanfald med Breyanzi, skal patienter, der får Breyanzi, undgå at køre eller at betjene kraftige, eller potentielt farlige maskiner i mindst 4 uger efter infusion med Breyanzi, eller længere efter lægens skøn.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

LBCL

Patienter, der tidligere havde modtaget en behandlingslinje for LBCL

De bivirkninger, der er beskrevet i dette afsnit, blev karakteriseret hos 177 patienter infunderet med Breyanzi fra 3 samlede studier, TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] og TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohorte 2].

De mest almindelige bivirkninger uanset grad var neutropeni (71 %), anæmi (45 %), CRS (45 %) og trombocytopeni (43 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger var CRS (12 %), neutropeni (3 %), bakterielle infektionssygdomme (3 %), infektion med et uspecifiseret patogen (3 %), trombocytopeni (2 %), febril neutropeni (2 %), pyreksi (2 %), afasi (2 %), hovedpine (2 %), konfusion (2 %), lungeemboli (2 %), anæmi (1 %), øvre gastrointestinal blødning (1 %) og tremor (1 %).

De mest almindelige grad 3 eller højere bivirkninger inkluderede neutropeni (68 %), trombocytopeni (33 %), anæmi (31 %), lymfopeni (17 %), leukopeni (17 %), febril neutropeni (5 %) og bakterielle infektioner (5 %).

Patienter, der tidligere havde modtaget to eller flere behandlingslinjer for LBCL

De bivirkninger, der er beskrevet i dette afsnit, blev karakteriseret hos 384 patienter infunderet med Breyanzi fra 4 samlede studier, TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohorte 1, 3 og 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] og OUTREACH [017007].

De mest almindelige bivirkninger uanset grad var neutropeni (68 %), anæmi (45 %), CRS (38 %), træthed (37 %) og trombocytopeni (36 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger var CRS (18 %), infektion med et uspecifiseret patogen (6 %), pyreksi (4 %), encefalopati (4 %), febril neutropeni (4 %), neutropeni (3 %), trombocytopeni (3 %), afasi (3 %), bakterielle infektionssygdomme (3 %), tremor (3 %), konfusion (3 %), anæmi (2 %) og hypotension (2 %).

De mest almindelige grad 3 eller højere bivirkninger inkluderede neutropeni (64 %), anæmi (34 %), trombocytopeni (29 %), leukopeni (25 %), lymfopeni (9 %), infektion med et uspecifiseret patogen (8 %) og febril neutropeni (8 %).

FL

De bivirkninger, der er beskrevet i dette afsnit, blev karakteriseret hos 130 patienter infunderet med Breyanzi fra studiet TRANSCEND-FL (FOL-001).

De mest almindelige bivirkninger uanset grad var neutropeni (68 %), CRS (58 %), anæmi (40 %), hovedpine (29 %), trombocytopeni (29 %) og forstoppelse (21 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger var CRS (9 %), afasi (4 %), febril neutropeni (3 %), pyreksi (2 %) og tremor (2 %).

De mest almindelige grad 3 eller højere bivirkninger inkluderede neutropeni (61 %), leukopeni (12 %), lymfopeni (12 %), trombocytopeni (12 %) og anæmi (10 %).

MCL

De bivirkninger, der er beskrevet i dette afsnit, blev karakteriseret hos 88 patienter infunderet med Breyanzi fra studiet TRANSCEND-MCL-kohorten [017001].

De mest almindelige bivirkninger uanset grad var CRS (61 %), neutropeni (59 %), anæmi (44 %), træthed (35 %), trombocytopeni (30 %) og hovedpine (23 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger var CRS (24 %), konfusion (6 %), pyreksi (3 %), ændring af mental tilstand (2 %), encefalopati (2 %), infektion i de øvre luftveje (2 %) og pleuraeffusion (2 %).

De mest almindelige grad 3 eller højere bivirkninger inkluderede neutropeni (56 %), anæmi (38 %), trombocytopeni (25 %), hypofosfatæmi (9 %) og leukopeni (7 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningshyppigheden er baseret på samlet data fra 7 studier (TRANSCEND [017001], herunder LBCL- og MCL-kohorterne, TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohorte 1, 2, 3 og 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] og TRANSCEND-FL (JCAR017-FOL-001), hos 779 voksne patienter og fra rapporter efter markedsføring, der fik en dosis lisocabtagene maraleucel. Bivirkningshyppigheden fra kliniske studier er baseret på hyppigheden af bivirkninger uanset årsag, hvor en del af hændelserne for en bivirkning kan have andre årsager.

De rapporterede bivirkninger er angivet nedenfor. Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 3: Bivirkninger identificeret med Breyanzi

Systemorganklasse (SOC)	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme ^a	Meget almindelig	Infektioner - uspecificeret patogen
	Almindelig	Bakterielle, infektiøse sygdomme Infektiøse virussygdomme Infektiøse svampesygdomme
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inklusive cyster og polypper)	Ikke almindelig	Sekundær malignitet af T-celleoprindelse
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Neutropeni Anæmi Trombocytopeni Leukopeni Lymfopeni
	Almindelig	Febril neutropeni Hypofibrinogenæmi ^w
	Ikke almindelig	Pancytopeni
Immunsystemet	Meget almindelig	Cytokinfrigivelsessyndrom
	Almindelig	Hypogammaglobulinæmi ^v
	Ikke almindelig	Hæmofagocytisk lymfohistiocytose
Metabolisme- og ernæring	Almindelig	Hypophosphatæmi
	Ikke almindelig	Tumorlysesyndrom
Psyriske forstyrrelser	Meget almindelig	Søvnløshed
	Almindelig	Delirium ^b Angst

Systemorganklasse (SOC)	Hyppighed	Bivirkning
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine ^c Encefalopati ^d Svimmelhed ^e Tremor ^f
	Almindelig	Afasi ^g Perifer neuropati ^h Synsforstyrrelser ⁱ Ataksi ^j Smagsforstyrrelse ^k Cerebellarsyndrom ^l
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulær sygdom ^m Krampeanfald ⁿ Parese ^o Hjerneødem
	Ikke kendt	Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom*
Hjerte	Meget almindelig	Takykardi
	Almindelig	Arytmi ^p
	Ikke almindelig	Kardiomyopati
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypotension
	Almindelig	Hypertension Trombose ^q
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Hoste
	Almindelig	Dyspnø ^r Pleuraeffusion Hypoksi
	Ikke almindelig	Lungeødem
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme Diarré Forstoppelse Abdominale smerter Opkastning
	Almindelig	Gastrointestinal blødning ^s
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt
Nyrer og urinveje	Almindelig	Akut nyreskade ^t
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed Pyreksi Ødem ^u
	Almindelig	Kuldegysninger
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Infusionsrelateret reaktion

* Bivirkningen blev ikke indsamlet systematisk i kliniske studier.

^a Infektioner og parasitære sygdomme er grupperede efter MedDRA højniveaugruppertermer (*high level group term*)

^b Delirium inkluderer agitation, delirium, vrangforestillinger, desorientering, hallucination, visuel hallucination, irritabilitet, rastløshed

^c Hovedpine inkluderer hovedpine, migræne, oftalmisk migræne, sinus hovedpine

^d Encefalopati inkluderer amnesi, kognitiv forstyrrelse, konfusion, depersonalisation/derealisationsforstyrrelse, nedsat bevidsthedsniveau, opmærksomhedsforstyrrelser, encefalopati, flad affekt, letargi, leukoencefalopati, bevidsthedstab, hukommelsestab, mental svækkelse, ændring af mental tilstand, paranoia, søvnighed, bedøvelse

^e Svimmelhed inkluderer svimmelhed, postural svimmelhed, præsynkope, synkope

^f Tremor inkluderer essentiel tremor, intentionstremor, hviletremor, tremor

^g Afasi inkluderer afasi, uorganiseret tale, dysartri, dysfoni, langsom tale, taleforstyrrelse

^h Perifer neuropati inkluderer demyeliniserende polyneuropati, hyperæstesi, hypoæstesi, hyporeflekse, tab af proprioception, perifer neuropati, paræstesi, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati, sensorisk tab, karpaltunnelsyndrom

ⁱ Synsforstyrrelser inkluderer blindhed, unilateral blindhed, blikparese, mydriasis, nystagmus, sløret syn, nedsat synsfelt, nedsat syn

^j Ataksi inkluderer ataksi, gangforstyrrelse

^k Smagsforstyrrelse omfatter dysgeusi, smagsforstyrrelse

- ^l Cerebellarsyndrom inkluderer balanceforstyrrelser, dysdiadokokinese dyskinesi, dysmetri, forværret hånd-øje-koordination
- ^m Cerebrovaskulær sygdom inkluderer cerebralt infarkt, cerebral venøs sinustrombose, embolisk cerebralt infarkt, intrakraniel blødning, transitorisk iskæmisk attack
- ⁿ Krampeanfald inkluderer krampeanfald, status epilepticus
- ^o Parese inkluderer facialisparalyse, facialisparese, stemmebåndsparalyse
- ^p Arytmi inkluderer arytmi, atrieflimren, komplet atrioventrikulært blok, andengrads atrioventrikulært blok, supraventrikulær takykardi, ekstrasystoler, ventrikulære ekstrasystoler, ventrikulær takykardi
- ^q Trombose inkluderer dyb venetrombose, emboli, lungeemboli, trombose, vena cava-trombose, venetrombose, venetrombose i ekstremitet
- ^r Dyspnø inkluderer akut respirationssvigt, dyspnø, funktionsdyspnø, respirationssvigt
- ^s Gastrointestinal blødning inkluderer gastrisk blødning, blødende gastrisk ulcus, gastrointestinal blødning, hæmatokesi, nedre gastrointestinal blødning, melæna, rektalblødning, øvre gastrointestinal blødning
- ^t Akut nyreskade inkluderer akut nyreskade, forhøjet kreatinin i blodet, nedsat glomerulær filtrationshastighed, nyresvigt, nedsat nyrefunktion, nyreskade
- ^u Ødem inkluderer ansigtsødem, generaliseret ødem, lokalt ødem, ødem, genitalt ødem, perifert ødem, perifer hævelse, skrotalt ødem, hævelse, hævelser i ansigtet.
- ^v Hypogammaglobulinæmi inkluderer nedsat indhold af immunglobulin A i blodet, nedsat indhold af immunglobulin G i blodet, nedsat indhold af immunglobulin M i blodet, hypogammaglobulinæmi, nedsat indhold af immunglobuliner.
- ^w Hypofibrinogenæmi inkluderer nedsat indhold af fibrinogen i blodet, hypofibrinogenæmi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cytokinfrigivelsessyndrom

For patienter, som tidligere havde modtaget en behandlingslinje for LBCL, opstod CRS hos 45 % af patienterne, hvoraf 1 % oplevede grad 3 CRS. Mediantiden til debut var 4 dage (interval: 1 til 63 dage, med den øvre normalgrænse grundet CRS-debut, uden feber, rapporteret hos én patient) og medianvarigheden af CRS var 4 dage (interval: 1 til 16 dage).

De mest almindelige CRS-manifestationer inkluderede pyreksi (44 %), hypotension (12 %), kulderystelser (5 %) og hypoksi (5 %), takykardi (4 %), hovedpine (3 %) og træthed (2 %).

I kliniske studier af LBCL fik 42 af 177 (24 %) patienter tocilizumab og/eller et kortikosteroid mod CRS efter infusion af Breyanzi. 18 (10 %) patienter fik udelukkende tocilizumab, 24 (14 %) patienter fik tocilizumab og et kortikosteroid og ingen patienter fik udelukkende kortikosteroid.

For patienter, der tidligere havde modtaget to eller flere behandlingslinjer for LBCL, opstod CRS hos 38 % af patienterne, hvoraf 2 % oplevede grad 3 eller 4 (alvorlig eller livstruende) CRS. Blandt patienter, der døde efter at have fået Breyanzi, havde 4 igangværende CRS-hændelser på død tidspunktet. Mediantiden til debut var 4 dage (interval: 1 til 14 dage) og medianvarigheden var 5 dage (interval: 1 til 17 dage).

De mest almindelige CRS-manifestationer inkluderede pyreksi (38 %), hypotension (18 %), takykardi (13 %), kulderystelser (9 %) og hypoksi (8 %).

I kliniske studier af LBCL fik 74 af 384 (19 %) patienter tocilizumab og/eller et kortikosteroid mod CRS efter infusion af Breyanzi. 37 (10 %) patienter fik udelukkende tocilizumab, 29 (8 %) patienter fik tocilizumab og et kortikosteroid og 8 (2 %) fik udelukkende kortikosteroid.

For patienter, der tidligere havde modtaget Breyanzi for FL, opstod CRS hos 58 % af patienterne, hvoraf 0,8 % oplevede grad 3 CRS. Mediantiden til debut var 6 dage (interval: 1 til 17 dage) og medianvarigheden af CRS var 3 dage (interval: 1 til 10 dage).

De mest almindelige CRS-manifestationer inkluderede pyreksi (57 %), hypotension (14 %), kulderystelser (4 %), hypoksi (2 %) og takykardi (0,8 %).

I det kliniske studie af FL fik 33 af 130 (25 %) patienter tocilizumab og/eller et kortikosteroid mod CRS efter infusion af Breyanzi. 18 (14 %) patienter fik udelukkende tocilizumab, 15 (12 %) fik tocilizumab og et kortikosteroid og ingen patienter fik udelukkende kortikosteroid. Se pkt. 4.4 for vejledning i monitorering og håndtering.

For patienter, der havde modtaget Breyanzi for MCL, opstod CRS hos 61 % af patienterne, hvoraf 1 % oplevede grad 3 eller 4 CRS. Mediantiden til debut var 4 dage (interval: 1 til 10 dage), og medianvarigheden af CRS var 4 dage (interval: 1 til 14 dage).

De mest almindelige CRS-manifestationer inkluderede pyreksi (60 %), hypotension (22 %), hypoksi (11 %), takykardi (10 %), kulderystelser (8 %), hovedpine (8 %), kvalme (3 %) og dyspnø (2 %).

I TRANSCEND-MCL-kohorten fik 24 af 88 (27 %) patienter tocilizumab og/eller et kortikosteroid mod CRS efter infusion af Breyanzi. 15 (17 %) patienter fik udelukkende tocilizumab, 8 (9 %) fik tocilizumab og et kortikosteroid, og 1 (1 %) patient fik udelukkende kortikosteroid.

Se pkt. 4.4 for vejledning i monitorering og håndtering.

Neurologiske bivirkninger

For patienter, som tidligere havde modtaget en behandlingslinje for LBCL, opstod der CAR-T-celle-associerede neurologiske toksiciteter, vurderet af investigator, hos 18 % af patienterne, der fik Breyanzi, inklusive grad 3 hos 5 % af patienterne. Mediantiden til første hændelsesdebut var 8 dage (interval: 1 til 63 dage); 84 % af alle neurologiske toksiciteter opstod inden for 2 uger efter infusion med Breyanzi. Medianvarigheden for neurologiske toksiciteter var 6 dage (interval: 1 til 89 dage).

De mest almindelige neurologiske toksiciteter inkluderede encefalopati (10 %), tremor (8 %), afasi (5 %), svimmelhed (2 %) og hovedpine (1 %).

For patienter, der tidligere havde modtaget to eller flere behandlingslinjer for LBCL, opstod CAR-T-celle-associerede neurologiske toksiciteter, vurderet af investigator, hos 26 % af patienterne, der fik Breyanzi, inklusive grad 3 eller 4 hos 10 % af patienterne. Mediantiden til første hændelsesdebut var 9 dage (interval: 1 til 66 dage); 83 % af alle neurologiske toksiciteter opstod inden for 2 uger efter infusion med Breyanzi. Medianvarigheden for neurologiske toksiciteter var 10 dage (interval: 1 til 84 dage).

De mest almindelige neurologiske toksiciteter inkluderede encefalopati (18 %), tremor (9 %), afasi (8 %), delirium (7 %), hovedpine (4 %), ataksi (3 %) og svimmelhed (3 %). Krampeanfald (2 %) og cerebralt ødem (0,3 %) opstod også hos patienter behandlet med Breyanzi.

For patienter, der tidligere havde modtaget Breyanzi for FL, opstod der CAR-T-celle-associerede neurologiske toksiciteter, vurderet af investigator, hos 16 % af patienterne, der fik Breyanzi, inklusive grad 3 hos 3 % af patienterne. Mediantiden til første hændelsesdebut var 8 dage (interval: 4 til 16 dage); 95 % af alle neurologiske toksiciteter opstod inden for 2 uger efter infusion med Breyanzi. Medianvarigheden for neurologiske toksiciteter var 3 dage (interval: 1 til 17 dage).

De mest almindelige neurologiske toksiciteter inkluderede tremor (8 %), afasi (8 %), encefalopati (5 %), delirium (4 %) og hovedpine (2 %). Se pkt. 4.4 for vejledning i monitorering og håndtering af neurologiske toksiciteter.

For patienter, der havde modtaget Breyanzi for MCL, opstod der CAR-T-celle-associerede neurologiske toksiciteter, vurderet af investigator, hos 31 % af patienterne, der fik Breyanzi, inklusive grad 3 eller 4 hos 9 % af patienterne. Mediantiden til første hændelsesdebut var 8 dage (interval: 1 til 25 dage); 100 % af alle neurologiske toksiciteter opstod inden for de første 8 uger efter infusion med Breyanzi. Medianvarigheden for neurologiske toksiciteter var 5 dage (interval: 1 til 45 dage).

De mest almindelige neurologiske toksiciteter inkluderede encefalopati (26 %), tremor (7 %), delirium (6 %), afasi (6 %), hovedpine (5 %) og svimmelhed (3 %). Krampeanfald (1 %) forekom hos patienter behandlet med Breyanzi.

Se pkt. 4.4 for vejledning i monitorering og håndtering af neurologiske toksiciteter.

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

Febril neutropeni og infektioner

Febril neutropeni er observeret hos henholdsvis 7 % og 9 % af patienterne, der fik Breyanzi for LBCL efter en tidligere behandlingslinje og to eller flere tidligere behandlingslinjer, hos 5 % af patienterne, der fik Breyanzi for FL, og hos 6 % af patienterne, der fik Breyanzi for MCL.

For patienter, der tidligere havde modtaget en behandlingslinje for LBCL, opstod der infektioner (alle grader) hos 25 % af patienterne. Infektioner af grad 3 eller højere opstod hos 10 % af patienterne. Infektioner af grad 3 eller højere med et uspecificeret patogen opstod hos 3 % af patienterne, bakterielle infektioner opstod hos 5 % af patienterne, svampeinfektioner opstod hos 2 % af patienterne og virale infektioner opstod ikke hos nogen af patienterne.

For patienter, der tidligere havde modtaget to eller flere behandlingslinjer for LBCL, opstod der infektioner (alle grader) hos 38 % af patienterne. Infektioner af grad 3 eller højere opstod hos 12 % af patienterne. Infektioner af grad 3 eller højere med et uspecificeret patogen opstod hos 8 % af patienterne, bakterielle infektioner opstod hos 4 % af patienterne, virale infektioner og svampeinfektioner opstod hos 1 % af patienterne.

For patienter, der havde modtaget Breyanzi for FL, opstod der infektioner (alle grader) hos 20 % af patienterne. Infektioner af grad 3 opstod hos 5 % af patienterne. Infektioner af grad 3 eller højere med et uspecificeret patogen opstod hos 4 % af patienterne, bakterielle infektioner opstod hos 2 % af patienterne, virale infektioner opstod hos 1 % af patienterne og svampeinfektioner opstod ikke hos nogen af patienterne.

For patienter, der havde modtaget Breyanzi for MCL, opstod der infektioner (alle grader) hos 35 % af patienterne. Grad 3 eller højere opstod hos 15 % af patienterne. Infektioner af grad 3 eller højere med et uspecificeret patogen opstod hos 6 % af patienterne, bakterielle infektioner opstod hos 5 % af patienterne, og virale infektioner og svampeinfektioner opstod hos henholdsvis 5 % og 1 % af patienterne.

Opportunistiske infektioner (alle grader) er blevet observeret hos 2 % ud af de 177 patienter behandlet med Breyanzi, der tidligere havde modtaget en behandlingslinje for LBCL, hvor grad 3 eller højere opportunistiske infektioner opstod hos 0,6 % af patienterne. Opportunistiske infektioner (alle grader) er blevet observeret hos 3 % af de 384 patienter behandlet med Breyanzi, der tidligere havde modtaget to eller flere behandlingslinjer for LBCL, hvor grad 3 eller højere opportunistiske infektioner opstod hos 1 % af patienterne. Opportunistiske infektioner (alle grader) er blevet observeret hos 0,8 % ud af de 130 patienter behandlet med Breyanzi, der havde modtaget Breyanzi for FL, og der blev ikke observeret nogen grad 3 eller højere opportunistiske infektioner. Opportunistiske infektioner (alle grader) er blevet observeret hos 1 % ud af de 88 patienter, der havde modtaget Breyanzi for MCL, hvoraf alle var grad 3 eller højere.

Der blev rapporteret 2 dødelige infektioner fra de 177 patienter behandlet med Breyanzi, der tidligere havde modtaget en behandlingslinje for LBCL. Der blev rapporteret 4 dødelige infektioner fra de 384 patienter behandlet med Breyanzi, der tidligere havde modtaget to eller flere behandlingslinjer for LBCL, i de samlede LBCL-studier. Af disse blev 1 rapporteret som en dødelig opportunistisk infektion. Der blev ikke rapporteret nogen dødelige infektioner fra de 130 patienter behandlet med Breyanzi for FL. Der blev rapporteret 2 dødelige infektioner blandt de 88 patienter behandlet med Breyanzi for MCL.

Se pkt. 4.4 for vejledning i monitorering og håndtering.

Forlængede cytopenier

For patienter, der tidligere havde modtaget en behandlingslinje for LBCL, opstod cytopenier af grad 3 eller højere, som var til stede ved Dag 35 efter Breyanzi-administration, hos 35 % af patienterne og inkluderede trombocytopeni (28 %), neutropeni (26 %) og anæmi (9 %).

For de samlede 177 patienter behandlet i TRANSFORM, PILOT og TRANSCEND WORLD (kohorte 2), der havde henholdsvis Dag 35- og Dag 29-laboratoriefund af grad 3-4 trombocytopeni (n = 50) eller grad 3-4 neutropeni (n = 46) eller grad 3-4 anæmi (n = 15), hvor laboratorieresultater på opfølgning af cytopeni var tilgængelige, var mediantiden (min., maks.) til resolution (bedring af cytopeni til grad 2 eller lavere) som følger, i dage: trombocytopeni 32 dage (4, 309); neutropeni 32 dage (8, 339) og anæmi 22 dage (4, 64).

For patienter, der tidligere havde modtaget to eller flere behandlingslinjer, opstod cytopenier af grad 3 eller højere, som var til stede ved Dag 29 efter Breyanzi-administration, hos 38 % af patienterne og inkluderede trombocytopeni (31 %), neutropeni (21 %) og anæmi (7 %).

For de samlede 384 patienter behandlet i TRANSCEND, TRANSCEND WORLD (kohorte 1, 3 og 7), PLATFORM og OUTREACH, der havde Dag 29-laboratoriefund af grad 3-4 trombocytopeni (n = 117) eller grad 3-4 neutropeni (n = 80) eller grad 3-4 anæmi (n = 27), hvor laboratorieresultater på opfølgning af cytopeni var tilgængelige, var mediantiden (min., maks.) til resolution (bedring af cytopeni til grad 2 eller lavere) som følger, i dage: trombocytopeni 30 dage (2, 329); neutropeni 29 dage (3, 337) og anæmi 15 dage (3, 78).

For patienter, der havde modtaget Breyanzi for FL, opstod cytopenier af grad 3 eller højere, som var til stede ved Dag 29 efter Breyanzi-administration, hos 22 % af patienterne og inkluderede trombocytopeni (15 %), neutropeni (15 %) og anæmi (5 %). Se pkt. 4.4 for vejledning i monitorering og håndtering.

For de samlede 130 patienter behandlet i TRANSCEND-FL, der havde Dag 29-laboratoriefund af grad 3-4 trombocytopeni (n = 19) eller grad 3-4 neutropeni (n = 20) eller grad 3-4 anæmi (n = 6), hvor laboratorieresultater på opfølgning af cytopeni var tilgængelige, var mediantiden (min., maks.) til resolution (bedring af cytopeni til grad 2 eller lavere) som følger, i dage: trombocytopeni 36 dage (16, 694); neutropeni 30 dage (5, 110) og anæmi 36 dage (8, 64).

For patienter, der havde modtaget Breyanzi for MCL, opstod cytopenier af grad 3 eller højere, som var til stede ved Dag 29 efter Breyanzi-administration, hos 40 % af patienterne og inkluderede trombocytopeni (32 %), neutropeni (24 %) og anæmi (5 %).

For de samlede 88 patienter behandlet i TRANSCEND-MCL-kohorten, der havde Dag 29-laboratoriefund af grad 3-4 trombocytopeni (n = 28) eller grad 3-4 neutropeni (n = 21) eller grad 3-4 anæmi (n = 4), hvor laboratorieresultater på opfølgning af cytopeni var tilgængelige, var mediantiden (min., maks.) til resolution (bedring af cytopeni til grad 2 eller lavere) som følger, i dage: trombocytopeni 30 dage (5, 302); neutropeni 30 dage (8, 275) og anæmi 18 dage (9, 32).

Se pkt. 4.4 for vejledning i monitorering og håndtering.

Hypogammaglobulinæmi

For patienter, der tidligere havde modtaget en behandlingslinje for LBCL, opstod bivirkningen hypogammaglobulinæmi hos 7 % af patienterne. Hos patienter, der tidligere havde modtaget to eller flere behandlingslinjer for LBCL, opstod bivirkningen hypogammaglobulinæmi hos 11 % af patienterne. For patienter, der havde modtaget Breyanzi for FL, opstod bivirkningen hypogammaglobulinæmi hos 2 % af patienterne. For patienter, der havde modtaget Breyanzi for MCL, opstod bivirkningen hypogammaglobulinæmi hos 7 % af patienterne. Se pkt. 4.4 for vejledning i monitorering og håndtering.

Immunogenicitet

Breyanzi har potentiale til at inducere antistoffer mod dette lægemiddel. Den humorale immunogenicitet af Breyanzi blev målt ved bestemmelse af anti-CAR-antistof før og efter administration. Hos patienter, der tidligere havde modtaget en behandlingslinje for LBCL (TRANSFORM, PILOT og TRANSCEND WORLD, kohorte 2), blev forud eksisterende anti-terapeutiske-antistoffer (ATA'er) detekteret hos 0,6 % (1/172) af patienterne, og

behandlingsinducererede ATA'er blev detekteret hos 19 % (32/172) af patienterne. I de samlede studier for patienter, der tidligere havde modtaget to eller flere behandlingslinjer for LBCL (TRANSCEND og TRANSCEND WORLD, kohorte 1 og 3), blev forud eksisterende ATA'er detekteret hos 9 % (29/309) af patienterne, og behandlingsinducerede eller behandlingsboostede ATA'er blev detekteret hos 16 % (48/304) af patienterne. Hos patienter, der havde modtaget Breyanzi for FL (TRANSCEND-FL), blev forud eksisterende anti-terapeutiske-antistoffer (ATA'er) detekteret hos 1,6 % (2/124) af patienterne, og behandlingsinducerede eller behandlingsboostede ATA'er blev detekteret hos 26,8 % (33/123) af patienterne. Hos patienter, der havde modtaget Breyanzi for MCL (TRANSCEND-MCL-kohorten), blev forud eksisterende ATA'er detekteret hos 13 % (11/88) af patienterne, og behandlingsinducerede eller behandlingsboostede ATA'er blev detekteret hos 20 % (17/86) af patienterne. Forholdene mellem ATA-status og virkning, sikkerhed og farmakokinetik var ikke entydige på grund af det begrænsede antal patienter med ATA'er på studieplan.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen data fra kliniske studier angående overdosis af Breyanzi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XL08

Virkningsmekanisme

Breyanzi er en CD19-målet, genetisk modificeret, autolog, cellulær immunterapi administreret som en defineret komposition for at reducere variabilitet af CD8+- og CD4+ T-celle-dosis. CAR'en består af murin-FMC63 monoklonalt antistof-afledt enkeltkædet variabelt fragment (scFv), IgG4-hængselsregion, CD28-transmembrandomæne, 4-1BB (CD137) co-stimulatorisk domæne og CD3 zeta-aktiveringsdomæne. CD3-zeta-signaler er kritisk for initiering af T-celle-aktivering og antitumoraktivitet, og 4-1BB- (CD137) -signaler forbedrer Breyanzis ekspansion og persistens (se pkt. 5.2).

CAR-binding til CD19 udtrykt på celleoverfladen af tumor- og normale B-celler inducerer aktivering og proliferation af CAR-T-celler, frigivelse af pro-inflammatoriske cytokiner og cytotoxisk aflivning af målceller.

Klinisk virkning og sikkerhed

TRANSFORM

Sikkerheden og virkningen af Breyanzi blev sammenlignet med standardbehandling i et randomiseret, åbent fase 3-multicenterstudie med parallelle grupper, TRANSFORM (BCM-003), hos voksne patienter med storcellet B-celle non-Hodgkin-lymfom, der er refraktære eller har fået recidiv inden for 12 måneder efter den indledende behandling, som var kandidater til HSCT. Standardbehandlingen bestod af salvage immunkemoterapi efterfulgt af højdosischemoterapi (HDCT) og autolog HSCT. Studiet omfattede patienter med diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) ikke andetsteds specificeret (NOS), *de novo* eller transformeret indolent NHL, *high-grade* B-celle-lymfom med MYC og BCL2 og/eller BCL6 re-arrangement med DLBCL-histologi (dobbel-/tredobbel-hit lymfom [DHL/THL]), primært mediastinalt B-celle-lymfom (PMBCL), T-celle-rig/histiocyt-rig storcellet B-celle-lymfom (THRBCL) eller grad 3B follikulært lymfom (FL3B), ifølge WHO 2016

klassifikation. Studiet omfattede patienter med *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status ≤ 1 , og patienter med sekundær CNS-lymfom-involvering kunne deltage i studiet BCM-003, hvis den enkelte patients benefit/risk-forhold blev vurderet som værende positivt af investigatoren.

Inklusions- og eksklusionskriterierne blev valgt for at sikre tilstrækkelig organfunktion og blodtal for HSCT. Studiet ekskluderede patienter med en kreatininclearance på mindre end 45 ml/min, alaninaminotransferase (ALAT) > 5 gange den øvre grænse for normal (ULN) eller venstre ventrikulær ejektionsfraktion (LVEF) $< 40\%$ og absolut neutrofiltal (ANC) $< 1,0 \times 10^9$ celler/l og blodplader $< 50 \times 10^9$ celler/l ved fravær af knoglemarvsinvolvering.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til at modtage enten Breyanzi eller standardbehandling. Randomisering blev stratificeret efter respons på førstelinjebehandling og sekundært aldersjusteret internationalt prognostisk indeks (sAAPI) (0 til 1 *versus* 2 til 3). Patienterne, der blev randomiseret til Breyanzi, skulle samtidig modtage lymfodepleterende kemoterapi bestående af fludarabin 30 mg/m²/dag og cyclophosphamid 300 mg/m²/dag i 3 dage efterfulgt af Breyanzi-infusion 2 til 7 dage efter afslutning af lymfodepleterende kemoterapi.

I Breyanzi-armen var brobyggende kemoterapi tilladt mellem aferese og initiering af lymfodepleterende kemoterapi med 1 cyklus immunkemoterapi (dvs. rituximab, dexamethason, cytarabin og cisplatin [R-DHAP], rituximab, ifosfamid, carboplatin og etoposid [R-ICE], eller rituximab, gemcitabin, dexamethason og cisplatin [R-GDP]). Alle patienterne, der var randomiseret til standardbehandling-armen, skulle modtage 3 cyklusser salvage immunkemoterapi (dvs. R-DHAP, R-ICE eller R-GDP). Patienter, der responderede (komplet respons [CR] og delvis respons [PR]) efter 3 cyklusser skulle fortsætte med HDCT og autolog HSCT. Patienter, der modtog standardbehandling, fik lov til at modtage Breyanzi, hvis de ikke opnåede CR eller PR efter 3 cyklusser med salvage immunkemoterapi, eller havde sygdomsprogression på et hvilket som helst tidspunkt, eller hvis patienten var nødt til at starte en ny behandling på grund af bekymring om virkningen.

Ud af 92 patienter, der var randomiseret til Breyanzi, modtog 58 (63 %) anticancer-behandling til sygdomskontrol (brobyggende behandling), 89 (97 %) modtog Breyanzi og 1 (1 %) patient modtog et ikke-konformt produkt. 2 patienter fik ikke Breyanzi. Af disse 2 (2 %) patienter modtog 1 (1 %) patient ikke Breyanzi på grund af produktionsfejl, og 1 (1 %) patient trak samtykket tilbage før behandlingsstart. Mediansis af Breyanzi var $99,9 \times 10^6$ CAR-positive levedygtige T-celler (interval: $97-103 \times 10^6$ CAR-positive levedygtige T-celler).

Ud af 92 patienter, som blev randomiseret til standardbehandling, startede 91 (99 %) patienter behandling. 1 (1 %) patient trak samtykket tilbage, før behandlingsstart. 43 (47 %) patienter gennemførte immunkemoterapi, HDCT- og HSCT-behandling. 58 (63 %) af patienterne modtog Breyanzi efter svigtende standardbehandling.

Virkningsanalyserne blev baseret på ITT-analysesættet (n = 184), som blev defineret som alle patienter randomiseret til en behandlingsarm.

Mediantiden fra leukaferese til produkttilgængelighed var 26 dage (interval: 19 til 84 dage), og mediantiden fra leukaferese til infusion var 36 dage (interval: 25 til 91 dage).

Tabel 4 opsummerer *baseline* patient- og sygdomskaraktetika i TRANSFORM-studiet.

Tabel 4: Baseline demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika for TRANSFORM (intention-to-treat [ITT]-analysesæt)

Karakteristika	Breyanzi (N = 92)	Standard-behandling (N = 92)
Medianalder, år (interval)	60,0 (20, 74)	58,0 (26, 75)
≥ 65 til < 75 år, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥ 75 år, n (%)	0	2 (2,2)

Karakteristika	Breyanzi (N = 92)	Standard-behandling (N = 92)
Køn, n (%)		
Mænd	44 (47,8)	61 (66,3)
Kvinder	48 (52,2)	31 (33,7)
ECOG-performance status (ved screening)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38,0)
Sygdomshistologi-undertype, n (%)		
DLBCL, NOS	53 (57,6)	50 (54,3)
DLBCL transformeret fra indolent lymfom	7 (7,6)	8 (8,7)
<i>High-grade</i> B-celle-lymfom	22 (23,9)	21 (22,8)
PMBCL	8 (8,7)	9 (9,8)
FL3B	1 (1,1)	0
T-celle-rig/histiocyt-rig storcellet B-celle-lymfom	1 (1,1)	4 (4,3)
Kemorefraktær ^a , n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Refraktær ^b , n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Residiv ^c , n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)
Bekræftet CNS-involvering, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
Aldrig opnået CR fra tidligere behandlinger, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

^a Kemorefraktær defineres som at opleve stabil sygdom (SD) eller progressiv sygdom (PD) til sidste kemoholdige regime.

^b Status var refraktær, hvis en patient opnåede SD, PD, PR eller CR med recidiv inden 3 måneder.

^c Status var recidiverende, hvis en patient opnåede CR med recidiv ved eller efter mindst 3 måneder, men højst 12 måneder.

Dette studie demonstrerede statistisk signifikante forbedringer i det primære endepunkt for hændelsesfri overlevelse (EFS) og vigtige sekundære endepunkter for fuldstændig respons (CR)-rate og progressionsfri overlevelse (PFS) for patienter randomiseret til Breyanzi sammenlignet med standardbehandling. Virkningen var baseret på EFS som bestemt af en uafhængig evalueringskomité (IRC) ved hjælp af Lugano 2014-kriterier. EFS blev defineret som tiden fra randomisering til død af en hvilken som helst årsag, progressiv sygdom, manglende opnåelse af CR eller PR 9 uger efter randomisering (efter 3 cyklusser med salvage immunkemoterapi og 5 uger efter Breyanzi-infusion) eller start af ny antineoplastisk behandling på grund af bekymring om virkningen, alt efter hvad der indtraf først. Ved en forudspecificeret interimanalyse ved 80 % af informationsfraktionen med en median studieopfølgningstid på 6,2 måneder (interval 0,9 til 20 måneder) viste Breyanzi en statistisk signifikant forbedring i EFS sammenlignet med armen, der modtog standardbehandling, (HR = 0,349 [95 % CI: 0,229; 0,530], ensidet p-værdi < 0,0001). p-værdien blev sammenlignet med 0,012 af det allokerede alfa for den forudspecificerede interimanalyse.

Breyanzi demonstrerede en forbedring sammenlignet med standardbehandling i DLBCL (n = 60, HR: 0,357 [95 % CI: 0,204; 0,625]) og HGBCL (n = 22, HR: 0,413 [95 % CI: 0,189; 0,904]).

Resultaterne af den endelige analyse (vist i tabel 5 og figur 1), med en median studieopfølgningstid på 33,86 måneder (interval 0,9 til 53,0 måneder), var i overensstemmelse med både interimanalysen og den primære analyse.

Tabel 5: TRANSFORM-studie: Responsrate, hændelsesfri overlevelse, progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse hos patienter med recidiverende eller refraktær LBCL (ITT-analysesæt)

Resultat ^a	Breyanzi-arm (N = 92)	Standardbehandling-arm (N = 92)
Hændelsesfri overlevelse, (måneder)		
Antal hændelser n, (%)	48 (52,2)	73 (79,3)
Median [95 % CI] ^b	29,5 (9,5; NR)	2,4 (2,2; 4,9)
<i>Hazard ratio</i> [95 % CI] ^c	0,375 [0,259; 0,542]	
Komplet responsrate		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
Tosidet [95 % CI]	[63,7; 82,5]	[33,2; 54,2]
Progressionsfri overlevelse, (måneder)		
Antal hændelser n, (%)	41 (44,6)	54 (58,7)
Median [95 % CI] ^b	NR (12,6; NR)	6,2 (4,3; 8,6)
<i>Hazard ratio</i> [95 % CI] ^c	0,422 [0,279; 0,639]	
Samlet overlevelse (OS), (måneder)		
Antal hændelser n, (%)	34 (37,0)	42 (45,7)
Median [95 % CI] ^b	NR (42,8; NR)	NR (18,2; NR)
<i>Hazard ratio</i> [95 % CI] ^c	0,757 [0,481; 1,191]	

NR = ikke opnået; CI = konfidensinterval.

^a Ad Lugano 2014-kriterier, som vurderet af en IRC.

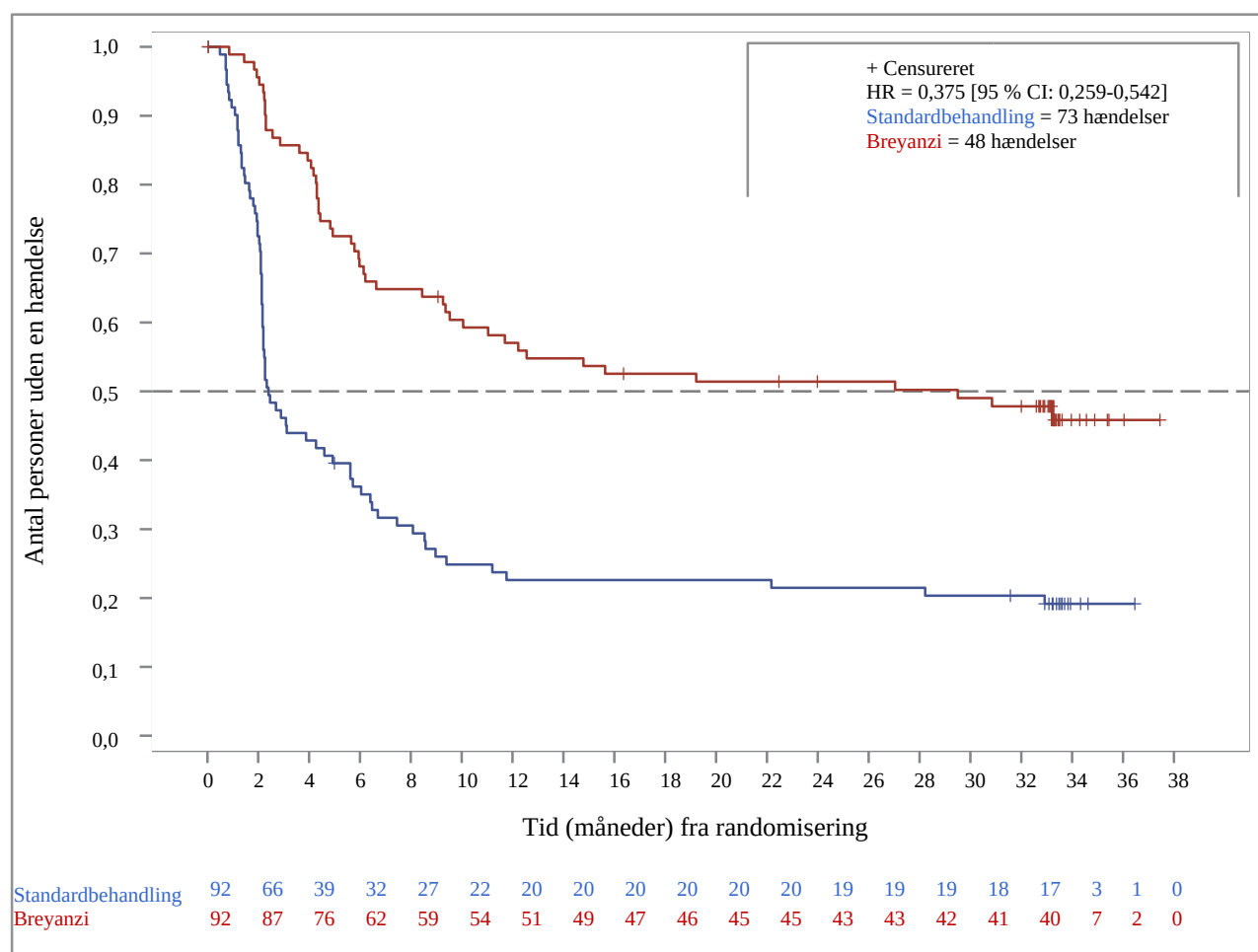
^b Kaplan-Meier-estimat.

^c Baseret på en stratificeret Cox-proportional *hazards* model.

^d Greenwoods formel

Ud af de 92 patienter i Breyanzi-armen havde 80 (68 CR, 12 PR) et respons med en samlet responsrate på 87 %.

Figur 1: Kaplan-Meier-plot af hændelsesfri overlevelse baseret på IRC-vurdering (ITT-analysesæt)



HR: Hazard ratio (stratificeret)

TRANSCEND-LBCL-kohorten

Virksomheden og sikkerheden af Breyanzi blev evalueret i et åbent, enkeltarms-multicenterstudie, TRANSCEND (017001) hos patienter med recidiverende eller refraktær (R/R) aggressiv B-celle non-Hodgkin-lymfom (NHL). Kvalificerede patienter var ≥ 18 år med R/R DLBCL ikke andetsteds specificeret (NOS), ifølge WHO 2008 klassifikation, herunder DLBCL, der stammer fra indolent lymfom (transformeret fra follikulært lymfom, marginalzonelymfom, kronisk lymfocytisk leukæmi/lille lymfocytisk leukæmi, Waldenströms makroglobulinæmi eller andre), og *high-grade* B-celle-lymfom; primært mediastinalt B-celle-lymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B), som havde modtaget mindst 2 behandlingslinjer eller efter autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Patienter med andre undertyper af DLBCL blev ikke inkluderet i studiet, og fordele-risici er ikke blevet fastlagt. Studiet omfattede patienter med ECOG-performance status ≤ 2 , tidligere autolog og/eller allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) og sekundær CNS-lymfom-involvering. Patienter, der tidligere havde modtaget CD19-måltretet behandling, var kvalificerede, forudsat at CD19-positiviteten blev bekræftet på en tumorbiopsi på et hvilket som helst tidspunkt efter CD19-måltretet behandling. Det kliniske studie ekskluderede patienter med en kreatininclearance på mindre end 30 ml/min, alaninaminotransferase > 5 gange den øvre grænse for normal eller venstre ventrikulær ejektionsfraktion < 40 %.

Der var ikke noget minimumskrav til blodtal; patienter var kvalificerede til at tilmelde sig, hvis de blev vurderet af investigator til at have tilstrækkelig knoglemarvsfunktion til at modtage lymfodepleterende kemoterapi. Se tabel 6 for demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika ved *baseline*.

Behandlingen bestod af lymfodepleterende (LD) kemoterapi, fludarabin 30 mg/m²/dag og cyclophosphamid 300 mg/m²/dag i 3 dage efterfulgt af Breyanzi 2 til 7 dage senere.

Anticancer-behandling til sygdomsbekæmpelse (brobyggende behandling) var tilladt mellem aferese og lymfodepletering. Af de 229 patienter behandlet med Breyanzi modtog 137 (60 %) anticancer-behandling til sygdomsbekæmpelse; typen og varigheden af brobyggende behandling blev overladt til investigatorens skøn.

Mediantiden fra leukaferese til produkttilgængelighed var 24 dage (interval: 17 til 51 dage). Derudover var mediantiden fra leukaferese til infusion 38,5 dage (interval: 27 til 156 dage).

Af de 298 patienter, der gennemgik leukaferese, for hvem Breyanzi blev fremstillet i dosisområdet på 44-120 × 10⁶ CAR-positive levedygtige T-celler, modtog 229 (77 %) patienter Breyanzi og 69 (23 %) patienter modtog ikke Breyanzi. Af disse 69 patienter var der 27 (39 %) produktionsfejl inklusive 2 patienter, der ikke modtog Breyanzi, og 25 patienter, der fik behandling med studieprodukt, der ikke opfyldte frigivelsesspecifikationerne. 42 (61 %) andre patienter blev ikke behandlet med Breyanzi, de hyppigste årsager var dødsfald (n = 29) eller sygdomskomplikationer (n = 6). Blandt de patienter, der fik behandling inden for området 44-120 × 10⁶ CAR-positive levedygtige T-celler, var mediandosis af Breyanzi 87 × 10⁶ CAR-positive levedygtige T-celler.

Antallet af patienter, der kunne vurderes for virkning, var 216 (effektdatasæt). 13 patienter var ikke evaluerbare for virkning, inklusive 10 patienter, der ikke havde positronemissionstomografipositiv (PET+) sygdom ved *baseline*, eller bekræftelse af PET+ sygdom efter anticancer-behandling til sygdomskontrol af IRC og 3 af andre årsager.

Tabel 6 opsummerer *baseline* patient- og sygdomskaraktéristika i TRANSCEND-studiet.

Tabel 6: Baseline demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika for TRANSCEND

Karakteristika	Alle i leukaferese behandling (N = 298)	Behandlet med Breyanzi (N = 229)
Medianalder, år (interval)	62,0 (18, 82)	62,0 (18, 82)
≥ 65 år, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 år, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Køn, n (%)		
Mænd	197 (66,1)	153 (66,8)
Kvinder	101 (33,9)	76 (33,2)
Tidligere HSCT, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Autolog HSCT	100 (33,6)	84 (36,7)
Allogen HSCT	11 (3,7)	8 (3,5)
ECOG-performance status (ved screening)		
ECOG 0-1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
Sygdomshistologi-undertype, n (%)		
DLBCL, NOS	142 (47,7)	117 (51,1)
DLBCL transformeret fra indolent lymfom	87 (29,2)	60 (26,2)
High-grade B-celle-lymfom ^a	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Median antal tidligere behandlinger (interval)	3 (1-12)	3 (1-8)
Kemorefraktær ^b , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Refraktær ^c , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Recidiv ^d , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)

Karakteristika	Alle i leukaferese behandling (N = 298)	Behandlet med Breyanzi (N = 229)
Sekundært CNS-lymfom på tidspunktet for Breyanzi-infusion, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Aldrig opnået CR fra tidligere behandlinger, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

^a MYC og BCL2 og/eller BCL6 re-arrangement med DLBCL-histologi.

^b Kemorefraktær defineres som at opleve stabil sygdom (SD) eller progressiv sygdom (PD) til sidste kemoholdige regime eller tilbagefald < 12 måneder efter autolog stamcelletransplantation.

^c Status var refraktær, hvis en patient opnåede mindre end et komplet respons (CR) til sidste forudgående behandling.

^d Status var recidiv, hvis en patient opnåede CR til sidste forudgående behandling.

Virkningen blev vurderet på baggrund af det primære endepunkt, den samlede responsrate (ORR) og de sekundære endepunkter, der inkluderede CR, responsvarigheden (DOR) som bestemt af en IRC (tabel 7 og figur 2). Studiets mediane opfølgningstid var 20,5 måneder (interval 0,2 til 60,9 måneder).

Tabel 7: TRANSCEND klinisk studie: Responsrate, responsvarighed (IRC-vurdering)

	Alle i leukaferese behandling (N = 298)	Effektdatasæt (N = 216)
Samlet responsrate^a, n (%) [95 % CI]	179 (60,1) [54,3, 65,7]	157 (72,7) [66,2, 78,5]
Komplet respons, n (%) [95 % CI]	128 (43,0) [37,3, 48,8]	115 (53,2) [46,4, 60,0]
Delvis respons, n (%) [95 % CI]	51 (17,1) [13,0, 21,9]	42 (19,4) [14,4, 25,4]
Responsvarighed (DOR)^{a,b} (måneder)	n = 179	n = 157
Median	16,8	20,5
[95 % CI] ^c	[8,0; NR]	[8,2; NR]
Interval	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+
DOR hvis bedste respons er CR^{a,b} (måneder)	n = 128	n = 115
Median	26,1	26,1
[95 % CI] ^c	[23,1; NR]	[23,1; NR]
Interval	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+

CI = konfidensinterval; CR = komplet respons; IRC = Uafhængig evalueringskomité; KM = Kaplan-Meier; NR = ikke opnået

^a Ad Lugano 2014-kriterier, som vurderet af IRC.

^b Dødsfald efter indledning af behandling mod kræft blev betragtet som hændelser.

^c KM metode blev anvendt til at beregne 2-sidet 95 % CI.

⁺ Igangværende.

Mediantiden til respons (CR eller partiel respons [PR]) var 1,0 måneder (interval: 0,7 til 8,9 måneder). Mediantiden til CR var 1,0 måneder (interval: 0,8 til 12,5 måneder). Responsvarigheder var længere hos patienter, der opnåede en CR, sammenlignet med patienter med den bedste PR-respons.

Seks patienter med sekundært CNS-lymfom blev behandlet og vurderet for virkning i TRANSCEND studiet. 3 af disse 6 patienter opnåede en CR; 2 ud af 3 patienter havde varige remissioner på 23 måneder, som forblev igangværende ved studiets afslutning. Sikkerhedsprofilen for disse patienter med sekundært CNS-lymfom var i overensstemmelse med den observerede i den samlede population.

I effektdatasættet var ORR-resultaterne inden for PMBCL og FL3B henholdsvis 79 % (11/14 patienter) og 100 % (4/4 patienter). CR-satser var 50 % for PMBCL og 100 % for FL3B. Sikkerhedsprofilen var konsistent på tværs af disse undertyper.

I effektdatasættet var ORR-resultaterne hos patienter med DLBCL transformeret (t) fra tidligere indolent lymfom af FL, marginalcellelymfom (MZL), kronisk lymfatisk leukæmi/lille lymfatisk lymfom; (CLL/SLL) og Waldenstrom makroglobulinæmi (WM) henholdsvis 86 % (38/44 patienter), 43 % (3/7 patienter), 50 % (2/4 patienter) og 50 % (1/2 patienter). CR-satser var henholdsvis 61,4 %

for tFL, 29 % for tMZL, 25 % for tCLL/SLL (Richters syndrom) og 0 % for WM. Sikkerhedsprofilen var konsistent på tværs af disse undertyper. Varige remissioner (dvs. DOR $\geq$ 12 måneder) blev observeret hos patienter med tFL og tMZL, men der er meget begrænset erfaring for patienter med tCLL/SLL (4 patienter) og tWM (2 patienter), hos hvem maksimale DOR på hhv. 2 og 5,3 måneder blev observeret. Sikkerhedsprofilen var konsistent på tværs af disse undertyper.

I kliniske studier af Breyanzi var 89 (39 %) af de 229 patienter i TRANSCEND 65 år eller ældre, og 19 (8 %) var 75 år eller derover. Sikkerheden eller virkningen af Breyanzi observeret mellem disse patienter og yngre patienter var ens.

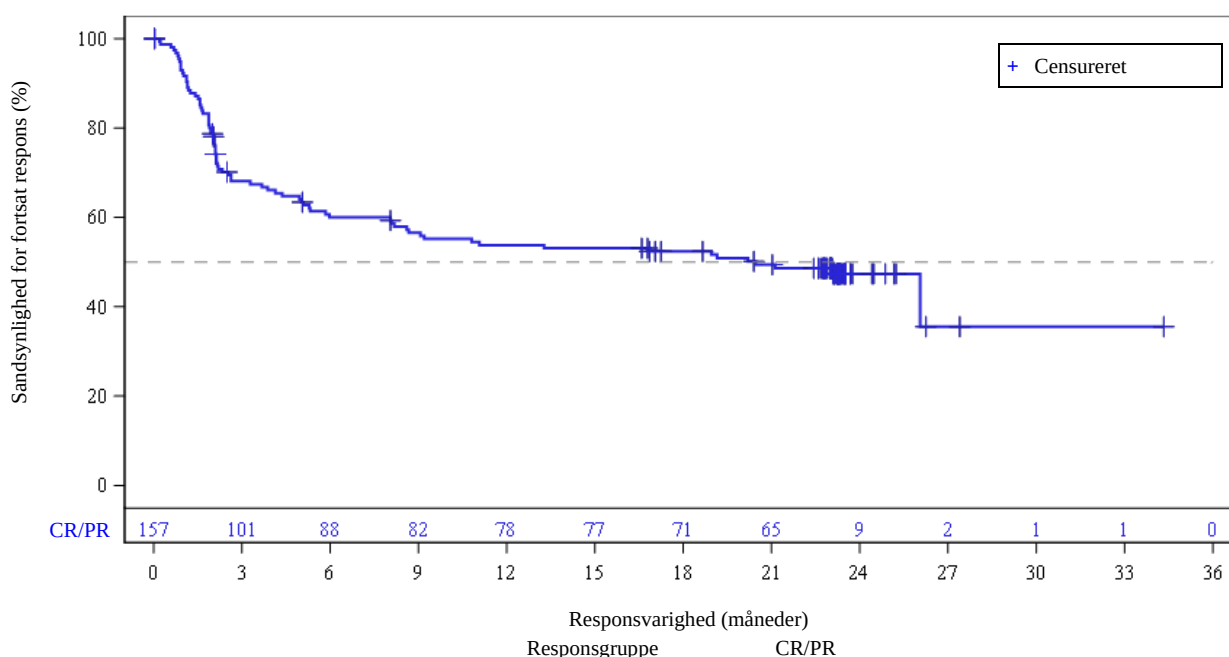
11 patienter modtog tidligere CD19-målrettet behandling og havde virknings- og sikkerhedsresultater svarende til den totale population. Alle patienter havde CD19-ekspression før Breyanzi-infusion.

Der er begrænset erfaring med brugen af Breyanzi til patienter med ECOG-performance status på 2 før aferefe (4 patienter) og tidligere allogene HSCT (8 patienter).

Blandt 229 Breyanzi-behandlede patienter fik størstedelen af patienterne (n = 209) Breyanzi inden for det anbefalede CD4:CD8-forhold på 0,8 til 1,2. Der er begrænset erfaring med brugen af Breyanzi uden for dette CD4:CD8-forholdsområde (n = 19 over 1,2; n = 1 under 0,8), hvilket derfor begrænser fortolkningen af data i denne undergruppe.

Af de 115 patienter, der opnåede CR, havde 82 (71 %) remission, der varede mindst 6 måneder, og 74 (64 %) havde remission, der varede mindst 12 måneder.

Figur 2: Responsvarighed for respondenter pr. IRC-vurdering, TRANSCEND effektdatasæt



CR = komplet respons; PR = delvist respons.

Dødsfald efter indledning af behandling mod kræft blev betragtet som hændelser

11 forsøgspersoner med tidligere hepatitis B eller hepatitis C i anamnesen blev behandlet med Breyanzi uden hepatitisreakivering, mens de fik antiviral suppressiv behandling i overensstemmelse med kliniske retningslinjer (se pkt. 4.4).

TRANSCEND WORLD

TRANSCEND WORLD er et igangværende enkeltarms, multicenter, fase-2 studie. Formål for dens kohorte 1, er at give klinisk erfaring med Breyanzi i Europa til behandling af voksne patienter med

3L + storcellet B-celle-lymfom, defineret som R/R DLBCL (DLBCL NOS [de novo], transformeret FL), *high-grade* -B-celle-lymfom med MYC og BCL2 og/eller BCL6 re-arrangement med DLBCL-histologi og FL3B ifølge WHO 2016 klassifikationen. Patienter tidligere behandlet med CD19-måltrettet terapi blev udelukket. Se tabel 8 nedenfor for demografi ved *baseline* og sygdomsrelaterede karakteristika.

Tabel 8: Demografi ved *baseline* og sygdomsrelaterede karakteristika for TRANSCEND WORLD (kohorte 1)

Karakteristika	Alle i leukaferese behandling (N = 45)	Behandlet med Breyanzi (N = 36)
Medianalder, år (interval)	64,0 (26, 73)	61,5 (26,0, 72,0)
≥ 65 år, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 år, n (%)	0	0
Køn, n (%)		
Mænd	30 (66,7)	25 (69,4)
Kvinder	15 (33,3)	11 (30,6)
Tidligere HSCT, n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
Autolog HSCT	14 (31,1)	12 (33,3)
Allogen HSCT	0	0
ECOG-performance status (ved screening)		
ECOG 0, n (%)	26 (57,8)	19 (52,8)
ECOG 1, n (%)	18 (40,0)	16 (44,4)
ECOG 2, n (%)	1 (2,2)	1 (2,8)
Sygdomshistologi-undertype, n (%)		
DLBCL, NOS	36 (80,0)	31 (86,1)
High-grade B-celle-lymfom ^a	7 (15,6)	4 (11,1)
PMBCL	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Kemorefraktær ^b , n (%)	37 (82,2)	29 (80,6)
Refraktær ^c , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Recidiv ^d , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

^a MYC og BCL2 og/eller BCL6 re-arrangement med DLBCL-histologi

^b Kemorefraktær defineres som at opleve stabil sygdom (SD) eller progressiv sygdom (PD) til sidste kemoholdige regime eller tilbagefald < 12 måneder efter autolog stamcelletransplantation.

^c Status var refraktær, hvis en patient opnåede mindre end et komplet respons (CR) til sidste forudgående behandling.

^d Status var recidiv, hvis en patient opnåede CR til sidste forudgående behandling.

På tidspunktet for den endelige analyse havde 45 patienter i kohorte 1 været i leukaferesebehandling og 36 patienter behandlet med Breyanzi med en median opfølgningstid på 15,8 måneder. Mediantiden fra leukaferese til produkttilgængelighed var 29 dage (interval: 24 til 38 dage). I den Breyanzi-behandlede gruppe var ORR 61,1 % (95 % CI: 43,5-76,9), og CR var 33,3 % (95 % CI: 18,6-51,0). Sygdomsbyrden og demografien ved *baseline* var tegn på avancerede, aggressive sygdomsegenskaber. Sikkerhedsprofilen for Breyanzi var i overensstemmelse med den samlede sikkerhedspopulation. Se pkt. 4.8 for bivirkninger forbundet med lisocabtagene maraleucel.

TRANSCEND-FL

Virkningen og sikkerheden af Breyanzi blev evalueret i et åbent, enkeltarmet fase 2-multicenterstudie (TRANSCEND-FL) hos voksne patienter med recidiverende eller refraktært FL af grad 1, 2 og 3A efter to eller flere linjer med systemisk behandling. Studiet omfattede patienter med ECOG-performance status ≤ 1. Det kliniske studie ekskluderede patienter med en kreatininclearance på mindre end 30 ml/min, alaninaminotransferase > 5 gange den øvre grænse for normal eller venstre ventrikulær ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 40 %. Der var ikke nogen præspecificeret tærskel for blodtal; patienter var kvalificerede til at tilmelde sig, hvis de blev vurderet af investigator til at have tilstrækkelig knoglemarvsfunktion til at modtage lymfodepleterende kemoterapi.

Behandlingen bestod af lymfodepleterende (LD) kemoterapi, fludarabin 30 mg/m²/dag og cyclophosphamid 300 mg/m²/dag i 3 dage efterfulgt af Breyanzi 2 til 7 dage senere. Mediandosis af Breyanzi var 100 × 10⁶ CAR-positive levedygtige T-celler (interval: 93,4-109,2 × 10⁶ CAR-positive levedygtige T-celler).

Anticancer-behandling til sygdomsbekæmpelse (brobyggende behandling) var tilladt mellem aferese og lymfodepletering. Af de 107 patienter behandlet med Breyanzi modtog 44 (41 %) anticancer-behandling til sygdomsbekæmpelse efter investigatorens skøn.

Af de 114 patienter, der gennemgik leukaferese, modtog 107 (93,8 %) patienter Breyanzi, og 4 (3,5 %) patienter modtog et ikke-konformt produkt. 3 (2,7 %) patienter modtog ikke Breyanzi af følgende årsager: 1 (0,9 %) patient på grund af en bivirkning, 1 (0,9 %) patient på grund af manglende opfyldelse af studiekriterierne og 1 (0,9 %) patient af andre årsager.

Antallet af patienter, der kunne vurderes for virkning, var 103 (effektdatasæt). 4 patienter var ikke evaluerbare for virkning, eftersom disse patienter ikke havde PET-positiv sygdom ved *baseline*, eller bekræftelse af PET-positiv sygdom efter anticancer-behandling til sygdomsbekæmpelse af IRC.

Mediantiden fra leukaferese til produkttilgængelighed var 29 dage (interval: 20 til 55 dage) og mediantiden fra leukaferese til produktinfusion var 50 dage (interval: 31 til 313 dage).

Tabel 9: Baseline demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika for TRANSCEND-FL

Karakteristika	Alle i leukaferese behandling (N = 114)	Behandlet med Breyanzi (N = 107)
Medianalder, år (interval)	62,0 (23, 80)	62,0 (23, 80)
≥ 65 til < 75 år, n (%)	36 (31,6)	32 (29,9)
≥ 75 år, n (%)	10 (8,8)	10 (9,3)
Mænd, n (%)	72 (63,2)	66 (61,7)
Tidligere HSCT, n (%)		
Autolog HSCT	34 (29,8)	33 (30,8)
Høj FLIPI-score (3-5), n (%)	66 (57,9)	61 (57,0)
Stadie III-IV-sygdom ved screening, n (%)	102 (89,4)	95 (88,7)
ECOG-performance status (ved screening)		
ECOG 0, n (%)	68 (59,6)	65 (60,7)
ECOG 1, n (%)	46 (40,4)	42 (39,3)
Dobbelt refraktær, n (%)	74 (64,9)	69 (64,5)
Progression inden for 24 måneder efter førstelinjebehandling med anti-CD20 og alkylator, n (%)		
Ja	63 (55,3)	58 (54,2)
Nej	50 (43,9)	48 (44,9)
Kan ikke estimeres	1 (0,9)	1 (0,9)
Median antal tidligere systemiske behandlinger (interval)	3 (2, 10)	3 (2, 10)

Virkningen var baseret på den samlede responsrate (ORR), defineret som procentdelen af patienter med bedste samlede respons (BOR) i form af komplet respons (CR) eller delvist respons (PR) efter infusion med Breyanzi som bestemt af en IRC (tabel 10). Studiets mediane opfølgningstid var 30,0 måneder (interval 0,3 til 39,6 måneder).

Mediantiden til første respons (CR eller PR) og mediantiden til første CR var 0,95 måneder (interval: 0,6 til 3,3 måneder).

Tabel 10: TRANSCEND-FL-studiet: Responsrate, responsvarighed (IRC-vurdering)

	Alle i leukaferese behandling (N = 114)	Effektdatasæt (N = 103)
Samlet responsrate^a, n (%) [95 % CI] ^b	106 (93,0) [86,6, 96,9]	100 (97,1) [91,7, 99,4]
Komplet respons, n (%) [95 % CI] ^b	103 (90,4) [83,4, 95,1]	97 (94,2) [87,8, 97,8]
Delvist respons, n (%) [95 % CI] ^b	3 (2,6) [0,5, 7,5]	3 (2,9) [0,6, 8,3]
Responsvarighed (DOR) (måneder)		
Median [95 % CI] ^c	NR (30,85; NR)	NR (30,85; NR)
Interval	1,9; 35,0+	1,9; 35,0+
Rate for fortsat remission ^d , % [95 % CI]		
Efter 18 måneder	76,1 (66,7, 83,2)	75,7 (66,0, 83,0)

CI = konfidensinterval; CR = komplet respons, NR = ikke opnået

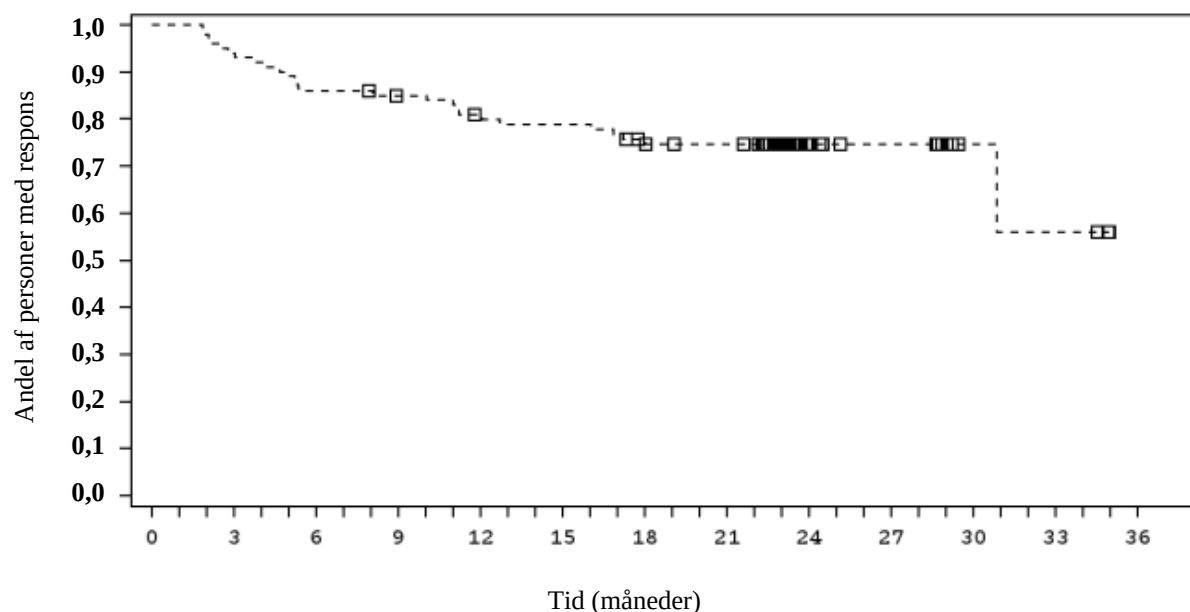
+ indikerer en censureret værdi

^a Ad Lugano 2014-kriterier, som vurderet af en IRC

^b Tosidet 95 % konfidensinterval baseret på eksakt Clopper-Pearson-metoden

^c Median, Q1, Q3 estimeres fra KM-produktgrænseestimer

^d Baseret på KM-estimer af responsvarighed

Figur 3: Responsvarighed som vurderet af IRC, TRANSCEND-FL-effektdatasæt

Antal personer med risiko (censureret)

3L + 100 (0) 94 (0) 86 (0) 83 (2) 78 (1) 76 (0) 71 (2) 68 (2) 14 (54) 10 (4) 4 (6) 3 (0) 0 (3)

TRANSCEND-MCL-kohorten

Virkningen og sikkerheden af Breyanzi blev evalueret i et åbent, enkeltarmet multicenterstudie (TRANSCEND-MCL-kohorten) hos voksne patienter med recidiverende eller refraktært MCL, som havde modtaget mindst 2 tidligere behandlingslinjer, herunder en Brutons tyrosinkinasehæmmer (BTK-hæmmer), et alkylende middel og et anti-CD20-middel. Studiet omfattede patienter med ECOG-performance status ≤ 2 , tidligere autolog og/eller allogent HSCT og sekundær CNS-lymfom-involvering. Studiet ekskluderede patienter med en kreatininclearance på ≤ 30 ml/min, alaninaminotransferase > 5 gange den øvre grænse for normal eller venstre ventrikulær ejejektionsfraktion (LVEF) < 40 %. Der var ikke nogen præspecificeret tærskel for blodtal; patienter var

kvalificerede til studiet, hvis de blev vurderet af investigator til at have tilstrækkelig knoglemarvsfunktion til at modtage lymfodepleterende kemoterapi.

Behandlingen bestod af LD-kemoterapi, fludarabin 30 mg/m²/dag og cyclophosphamid 300 mg/m²/dag i 3 dage efterfulgt af Breyanzi 2 til 7 dage senere.

Anticancer-behandling til sygdomsbekæmpelse (bridging-terapi) var tilladt mellem aferese og lymfodepletering. Af de 88 patienter behandlet med Breyanzi modtog 58 (65,9 %) anticancer-behandling til sygdomsbekæmpelse efter investigatorens skøn.

Af de 104 patienter, der gennemgik leukaferese, modtog 88 (84,6 %) patienter Breyanzi. Mediandosis af Breyanzi var $99,5 \times 10^6$ CAR-positive levedygtige T-celler (interval: $46-103 \times 10^6$ CAR-positive levedygtige T-celler). 4 (3,8 %) patienter modtog et ikke-konformt produkt. 12 (11,5 %) patienter modtog ikke Breyanzi af følgende årsager: 8 (7,6 %) patienter døde, 1 (0,9 %) patient opfyldte ikke længere studiekriterierne, og for 3 (2,8 %) patienter var der andre årsager.

Af de 88 patienter, som modtog Breyanzi, var 81 patienter evaluerbare for virkning og havde modtaget mindst 2 tidligere linjer af systemisk behandling, herunder en BTK-hæmmer, og blev inkluderet i effektdatasættet. Fem patienter var ikke evaluerbare for virkning, eftersom disse patienter ikke havde PET-positiv sygdom ved *baseline* eller bekræftelse af PET-positiv sygdom efter anticancer-behandling til sygdomsbekæmpelse af IRC, 1 patient havde ikke tidligere modtaget mindst 2 linjer af systemisk behandling og en BTK-hæmmer, og 1 patient havde ikke tidligere modtaget en BTK-hæmmer. Mediantiden fra leukaferese til produkttilgængelighed var 24,5 dage (interval: 17 til 80 dage). Derudover var mediantiden fra leukaferese til produktinfusion 39 dage (interval: 28 til 489 dage).

Tabel 11: Baseline demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika for TRANSCEND-MCL-kohorten

Karakteristika	Alle leukafererede (N = 104)	Behandlet med Breyanzi (N = 88)
Medianalder, år (interval)	68,0 (36; 86)	68,5 (36; 86)
≥ 65 år, n (%)	71 (68,3)	64 (72,7)
≥ 75 år, n (%)	22 (21,2)	18 (20,5)
Køn, n (%)		
Mænd	81 (77,9)	67 (76,1)
Kvinder	23 (22,1)	21 (23,9)
Tidligere HSCT, n (%)		
Autolog HSCT	33 (31,7)	26 (29,5)
Allogen HSCT	8 (7,7)	6 (6,8)
ECOG-performance status (ved screening)		
ECOG 0, n (%)	56 (53,8)	48 (54,5)
ECOG 1, n (%)	47 (45,2)	40 (45,5)
ECOG 2, n (%)	1 (1,0)	0
Højrisikotræk, n (%)		
Ki67-proliferationsfraktion ≥ 30 %	82 (78,8)	66 (75,0)
TP53-mutation	25 (24,0)	20 (22,7)
Blastoid morfologi	30 (28,8)	27 (30,7)
Kompleks karyotype	30 (28,8)	26 (29,5)
Sekundært CNS-lymfom på tidspunktet for Breyanzi-infusion, n (%)	7 (6,7)	7 (8,0)
Median antal tidligere systemiske behandlinger (interval)	3 (1; 11)	3 (1; 11)

Karakteristika	Alle leukafererede (N = 104)	Behandlet med Breyanzi (N = 88)
Refraktær eller recidiv for sidste forudgående behandling, n (%)		
Refraktær ^a	70 (67,3)	58 (65,9)
Recidiv ^b	34 (32,7)	30 (34,1)

^a Status var refraktær, hvis en patient opnåede mindre end et komplet respons (CR) til sidste forudgående behandling.

^b Status var recidiv, hvis en patient opnåede CR til sidste forudgående behandling.

Virkningen var baseret på den samlede responsrate (ORR), defineret som procentdelen af patienter med bedste samlede respons (BOR) i form af komplet respons (CR) eller delvist respons (PR) efter infusion med Breyanzi som bestemt af en IRC (tabel 12). Studiets mediane opfølgningstid var 19,5 måneder (interval 0,4 til 72 måneder).

Blandt de 81 patienter, der var inkluderet i effektdatasættet, var mediantiden til første respons (CR eller PR) 0,95 måneder (interval: 0,7 til 3,0 måneder), og mediantiden til første CR var 0,95 måneder (interval: 0,7 til 4,9 måneder). Responsvarigheder var længere hos patienter, der opnåede et BOR i form af CR, sammenlignet med patienter med et BOR i form af PR.

Tabel 12: TRANSCEND-MCL-kohorten: Responsrate, responsvarighed (IRC-vurdering)

	Alle leukafererede (N = 104)	Effektdatasæt (N = 81)
Samlet responsrate^a, n (%) [95 % CI]	73 (70,2) [60,4; 78,8]	67 (82,7) [72,7; 90,2]
Komplet respons, n (%) [95 % CI] ^b	64 (61,5) [51,5; 70,9]	58 (71,6) [60,5; 81,1]
Delvist respons, n (%) [95 % CI] ^b	9 (8,7) [4,0; 15,8]	9 (11,1) [5,2; 20,0]
Antal respondenter Responsvarighed (DOR) (måneder)		
Median [95 % CI] ^c	15,2 [7,0; 24,0]	11,5 [6,2; 24,0]
Interval	0,0+; 24,0	0,0+; 24,0
Rate for fortsat remission ^d , % [95 % CI]		
Efter 24 måneder	44,8 (32,9; 55,9)	41,2 (29,2; 52,9)
Median opfølgningstid for DOR (måneder)		
Median [95 % CI]	23,0 [22,8; 23,1]	22,9 [22,8; 23,0]
Interval	0,0+; 24,0	0,0+; 24,0

CI = konfidensinterval; CR = komplet respons, NR = ikke opnået

+ indikerer en censureret værdi

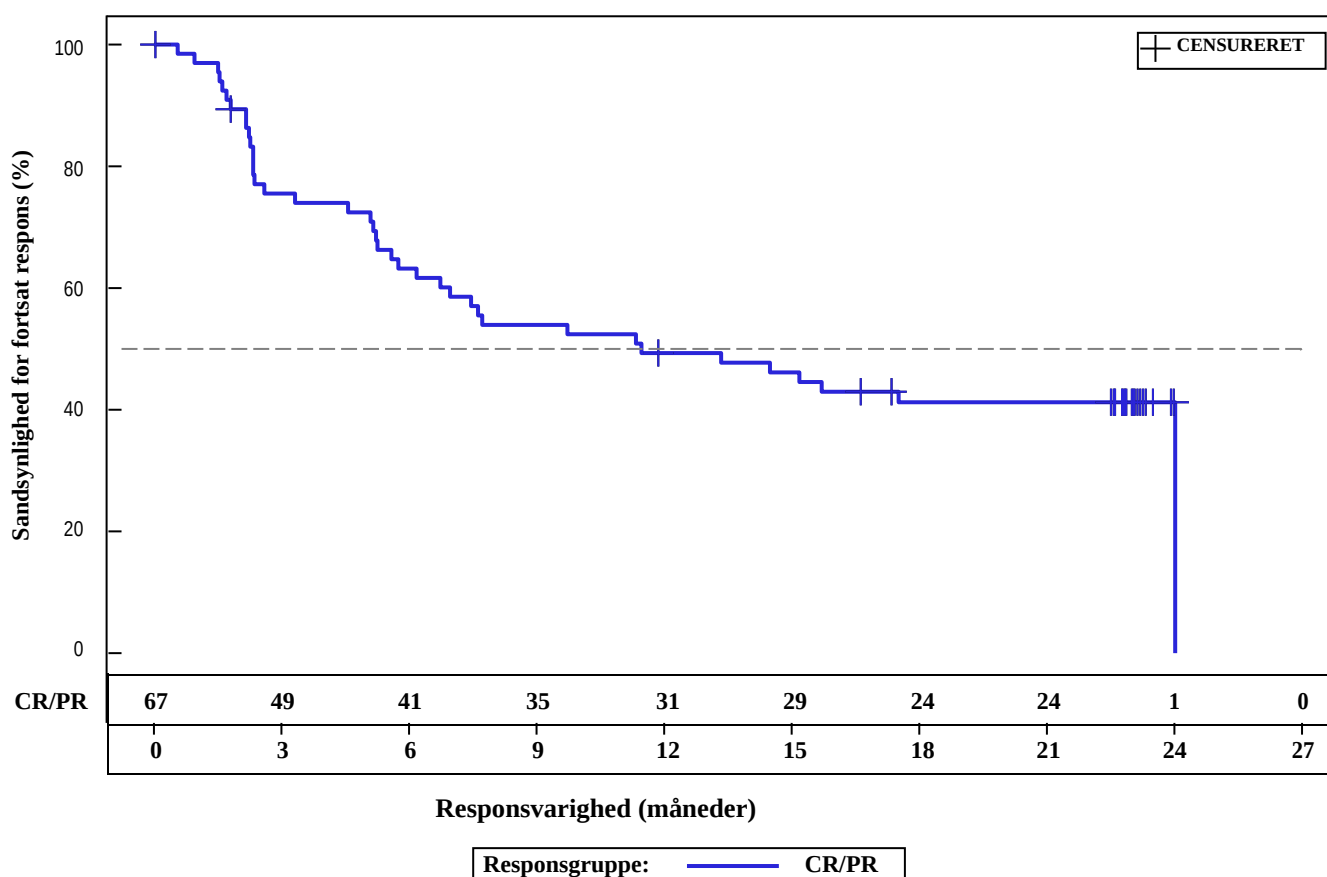
^a Ad Lugano 2014-kriterier, som vurderet af en IRC

^b Tosidet 95 % konfidensinterval baseret på eksakt Clopper-Pearson-metoden

^c Median, Q1, Q3 estimeres fra KM-produktgrænseestimer

^d Baseret på KM-estimer af responsvarighed

Figur 4 Responsvarighed som vurderet af IRC, effektdatasæt for TRANSCEND-MCL-kohorten



CR = komplet respons; PR = delvist respons.

PD/dødsfald efter indledning af behandling mod kræft blev betragtet som hændelser

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at forelægge resultaterne af studier med Breyanzi i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af modne B-celle-neoplasmer (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk brug).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter infusion udviste Breyanzi en indledende ekspansion efterfulgt af et bi-eksponentielt fald.

LBCL

I TRANSCEND-LBCL-kohorten, hos patienter, der tidligere havde modtaget to eller flere behandlingslinjer for LBCL, forekom mediantiden for maksimal ekspansion i perifert blod 11 dage efter den første infusion. Breyanzi var til stede i perifert blod i op til 2 år.

Blandt patienter, der tidligere havde modtaget en behandlingslinje for LBCL (TRANSFORM), var den mediane C_{max} hos respondenter ($N = 76$) og ikke-respondenter ($N = 7$) henholdsvis 33.285 og 95.618 kopier/ μg . Den mediane AUC_{0-28d} hos respondenter og ikke-respondenter var henholdsvis 268.887 og 733.406 dage*kopier/ μg .

I TRANSCEND havde respondenter ($N = 150$) en 2,85 gange højere median C_{max} end ikke-respondenter ($N = 45$) (33.766,0 vs. 11.846,0 kopier/ μg). Respondenter havde en 2,22 gange højere median AUC_{0-28d} end ikke-respondenter (257.769,0 vs. 116.237,3 dage*kopier/ μg).

I TRANSCEND havde patienter < 65 år (N = 145) henholdsvis en 2,93 gange og 2,35 gange højere median $C_{\max}$ og AUC_{0-28d} sammenlignet med patienter ≥ 65 år (N = 102, inklusive 77 patienter med alderen 65-74 år, 24 med alderen 75 – 84 år og 1 med alderen ≥ 85 år). Køn og kropsvægt viste ikke klare forhold til $C_{\max}$ og AUC_{0-28d} .

FL

I TRANSCEND-FL, hos patienter, der tidligere havde modtaget to eller flere behandlingslinjer for FL, forekom mediantiden for maksimal ekspansion i perifert blod 10 dage efter den første infusion. Breyanzi var til stede i perifert blod i op til 3 år.

Blandt patienter, der havde modtaget Breyanzi for FL (TRANSCEND-FL), var den mediane $C_{\max}$ hos respondenter (N = 100) og ikke-respondenter (N = 2) henholdsvis 31.336 og 15.568 kopier/ μ g. Den mediane AUC_{0-28d} hos respondenter (N = 96) og ikke-respondenter (N = 2) var henholdsvis 245.730 og 161.935 dage*kopier/ μ g.

MCL

I TRANSCEND-MCL-kohorten, hos patienter, der tidligere havde modtaget to eller flere behandlingslinjer for MCL, forekom mediantiden for maksimal ekspansion i perifert blod 10 dage efter den første infusion. Breyanzi var til stede i perifert blod i op til 2 år.

Blandt patienter, der havde modtaget Breyanzi for MCL (TRANSCEND-MCL-kohorten), var den mediane $C_{\max}$ hos respondenter (N = 67) og ikke-respondenter (N = 8) henholdsvis 31.631 og 12.444 kopier/ μ g. Den mediane AUC_{0-28d} hos respondenter (N = 67) og ikke-respondenter (N = 8) var henholdsvis 309.578 og 142.462 dage*kopier/ μ g.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der blev ikke udført genotoksicitetsanalyser og karcinogenicitetsstudier.

In vitro-ekspansionsstudier fra raske donorer og patienter viste ingen beviser for transformation og/eller udødeliggørelse og ingen præferentiel integration nær gener af bekymring i Breyanzi T-celler.

På grund af produktets art blev der ikke udført non-kliniske studier af fertilitet, reproduktion og udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Cryostor CS10
Natriumklorid
Natriumgluconat
Natriumacetat trihydrat
Kaliumklorid
Magnesiumklorid
Humant albumin
N-acetyl-DL-tryptophan
Caprylsyre
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas, når det opbevares i dampfasen af flydende nitrogen

13 måneder.

Efter optøning

Produktet skal anvendes umiddelbart efter optøning. Opbevaringstider og -forhold under brug bør ikke overstige 2 timer ved stuetemperatur (15 °C – 25 °C).

Må ikke nedfryses igen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Breyanzi skal opbevares og transporteres frossent i dampfasen af flydende nitrogen (≤ -130 °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.

Opbevaringsforhold efter optøning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Breyanzi leveres i kryokonserveringsflasker lavet af cyklisk olefin-copolymer. Hvert 5 ml hætteglas indeholder 4,6 ml celledispersion.

De CAR-positive levedygtige T-celler (CD8+ cellekomponent eller CD4+ cellekomponent) leveres i individuelle kartoner, der indeholder op til 4 hætteglas med hver komponent, afhængigt af det kryokonserverede lægemiddels CAR-positive levedygtige T-cellekoncentration.

Kartonerne med CD8+ cellekomponent og CD4+ cellekomponent findes i en enkelt ydre karton.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

- Breyanzi skal transporteres inden for behandlingscentret i lukkede, brudsikre, lækagesikre beholdere.
- Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Breyanzi, skal træffe passende forholdsregler (bære handsker, beskyttelsesdragt og øjenværn) for at undgå potentiel overførsel af infektionssygdomme.

Klargøring inden administration

Inden optøning af hætteglassene

- Bekræft patientens identitet med patientidentifikatorerne på transportbeholderen.
- Breyanzi består af CAR-positive levedygtige T-celler formuleret som separate CD8+ og CD4+ cellekomponenter. Der er et separat infusionsfrigivelsescertifikat (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 infusionsfrigivelsescertifikatet (RfIC).
- Fjern CD8+ cellekomponent-kartonen og CD4+ cellekomponent-karton fra den ydre karton.
- Åbn hver indre karton, og inspicér 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.**

Dosisklargøring

- 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 fuldføre en dosis. En separat sprøjte skal forberedes til hvert CD8+ eller CD4+ cellekomponenthætteglas, der modtages.

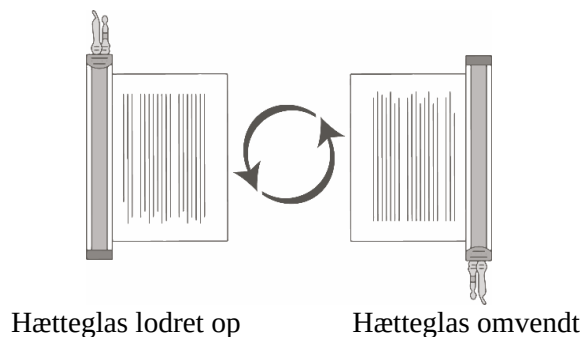
Bemærk: Det volumen, der skal trækkes op og infunderes, kan variere for hver komponent.

- Hvert 5 ml hætteglas indeholder et samlet ekstraherbart volumen på 4,6 ml CD8+ eller CD4+ cellekomponent T-celler. Infusionsfrigivelsescertifikatet (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 infusionsfrigivelsescertifikat (RfIC).

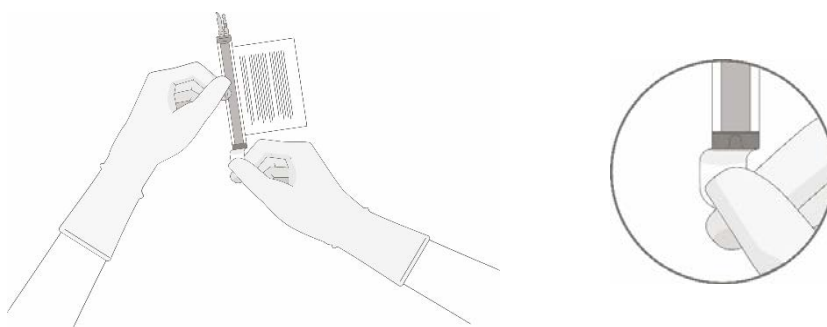
Optrækning af det krævede volumen celler fra hvert hætteglas i en separat sprøjte skal udføres ved hjælp af følgende instruktioner:

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.



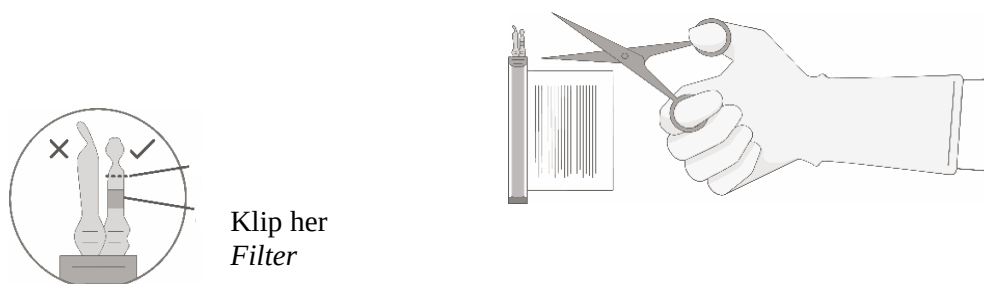
2. Undersøg visuelt det/de optøede hætteglas for skader eller lækager. Brug ikke produktet, hvis hætteglasset er beskadiget, eller hvis klumperne ikke opblandes, kontakt firmaet. Væsken i hætteglassene skal være let uigennemsigtig til uigennemsigtig, farveløs til gul eller brunlig-gul.
3. Fjern polyaluminium-dækslet (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.

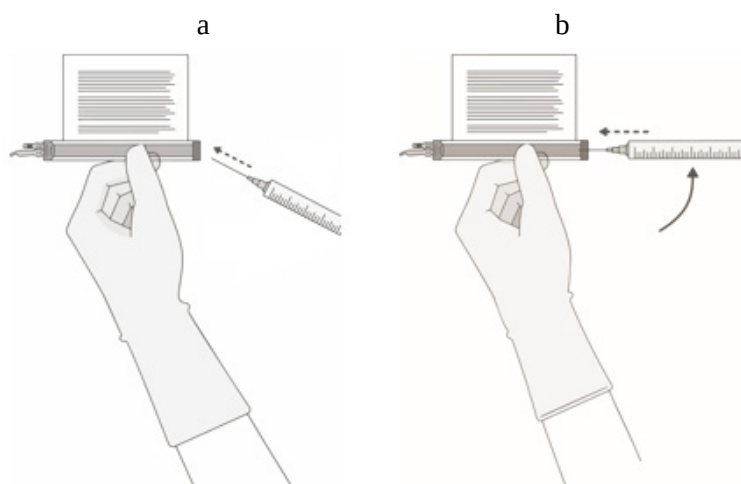


4. Hold hætteglasset/hætteglassene lodret, og skær forseglingen på slangen øverst på hætteglasset, umiddelbart over filteret, for at åbne lufthullet på hætteglasset.

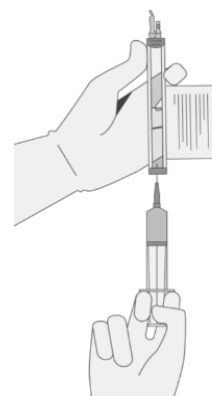
BEMÆRK: Vær omhyggelig med at vælge den rigtige slange med filteret. Klip KUN slangen med et filter.



5. Hold en gauge 20, 1-1½ tomme nål, med åbningen af nålespidsen 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.



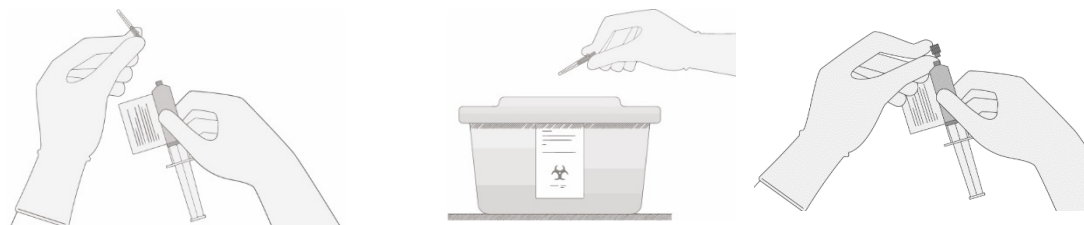
6. UDEN at trække luft ind i sprøjten, træk langsomt målvolumenet ud (som specificeret i infusionsfrigivelsescertifikatet, RfIC).



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 infusionsfrigivelsescertifikatet (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 hættten 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.

Administration

For yderligere information om administration, se pkt. 4.2.

- Anvend intravenøs natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion til at skylle alle infusionslanger før og efter hver administration med CD8+- eller CD4+ cellekomponent.
- Administrer CD8+ cellekomponenten først. Det samlede volumen af CD8+ cellekomponenten administreres intravenøst ved 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 celledosis 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 som 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 gennemskylningsvæske til at rense slangerne og hele IV-kateteret. Infusionstiden vil variere og vil sædvanligvis være mindre end 15 minutter for hver komponent.

Forholdsregler, der skal træffes, i tilfælde af utilsigtet eksponering

- 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.

Forholdsregler, der skal træffes, i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

- 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.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/22/1631/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 04. april 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. FREMSTILLER AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER
OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af de biologisk aktive stoffer

Juno Therapeutics Inc.
1522 217th Pl. SE
Bothell
WA 98021
United States

Celgene Corporation
556 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901
United States

Navn og adresse på fremstilleren, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Holland

BMS Netherlands Operations B.V.
Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
Holland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Nøgleelementer:

Tilgængelighed af tocilizumab og kvalifikationer på stedet via det kontrollerede distributionsprogram

Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil sikre, at hospitaler og deres tilknyttede centre, der dispenserer Breyanzi, er kvalificerede i overensstemmelse med det aftalte kontrollerede distributionsprogram ved:

- sikring af øjeblikkelig adgang på stedet til 1 dosis af tocilizumab per 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 Lægemiddelagenturs 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 uddannelsesprogrammet.

Uddannelsesprogram

Før lanceringen af Breyanzi i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indholdet og formatet på undervisningsmaterialet med den nationale kompetente myndighed.

HCP Uddannelsesprogram

Alle HCP'er, der forventes at ordinere, dispensere og administrere Breyanzi, skal forsynes med en sundhedsfaglig vejledning, som vil indeholde oplysninger om:

- identifikation af CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger, herunder ICANS,
- håndtering af CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger, herunder ICANS,
- tilstrækkelig overvågning af CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger, herunder ICANS,
- levering af al relevant information til patienter,
- sikre øjeblikkelig adgang på stedet til 1 dosis af tocilizumab per patient inden Breyanzi-infusion. Behandlingsstedet skal have adgang til yderligere en dosis af 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 Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS i stedet for tocilizumab være tilgængelige på stedet,
- risiko for sekundær malignitet af T-celleoprindelse,
- kontaktoplysninger til test af tumorprøver efter udvikling af en sekundær malignitet af T-celle oprindelse,
- give oplysninger om langtidsopfølgningsundersøgelsen af sikkerhed og virkning og vigtigheden af at bidrage til en sådan undersøgelse,

- sikre, at bivirkninger rapporteres tilstrækkeligt og passende,
- sikre, at der gives detaljerede instruktioner om optøningsproceduren.

Patientuddannelsesprogram

Alle patienter, der modtager Breyanzi, skal have et patientkort, som vil indeholde følgende nøgleoplysninger:

- risikoen for CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger forbundet med Breyanzi,
- behovet for straks at rapportere symptomerne på formodning om CRS og neurotoksicitet til deres behandlende læge,
- behovet for at forblive i nærheden af det sted, hvor Breyanzi blev modtaget i mindst 2 uger efter Breyanzi-infusionen,
- behovet for altid at bære patientkortet på sig,
- en påmindelse til patienterne om at vise patientkortet til al sundhedspersonale, herunder i nødsituationer, og en besked til sundhedspersonalet om, at patienten er blevet behandlet med Breyanzi,
- felter til at registrere kontaktoplysninger for ordinerende læge og batchnummer.

• **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at vurdere produktets kvalitet og kliniske resultater, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende batch data og tilsvarende kliniske sikkerheds- og virkningsdata for minimum tredive (30) Breyanzi batches, der er anvendt til behandling af patienter, der er inkluderet i et ikke-interventionel studie, baseret på sekundær brug af data fra eksisterende registre i henhold til en aftalt protokol. Baseret på disse data bør indehaveren af markedsføringstilladelsen også give en vurdering af behovet for en revision af færdigvarespecifikationerne. Foreløbige rapporter bør leveres efter ca. 15 patienter og alle væsentlige resultater uden for trend skal rapporteres straks	Foreløbige rapporter: der skal indsendes i overensstemmelse med RMP. Sidste rapport senest 31. december 2026
Ikke-interventionel sikkerhedsundersøgelse efter godkendelse (PASS). For yderligere at karakterisere langvarig sikkerhed og virkning af Breyanzi ved dets godkendte indikationer skal MAH udføre og indsende resultaterne af en prospektiv undersøgelse baseret på data fra et register i henhold til en aftalt protokol.	Foreløbige rapporter: der skal indsendes i overensstemmelse med RMP. Sidste rapport: Q4-2043

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml, infusionsvæske, dispersion.
lisocabtagene maraleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autolog humane T-celler, der er genetisk modificeret med en lentiviral vektor, der koder for en anti-CD19 kimærisk antigenreceptor (CAR) bestående af CD8+ og CD4+ cellekomponenter med en styrke på $1,1-70 \times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler/ml for hver komponent.

Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Cryostor CS10, natriumklorid, natriumgluconat, natriumacetat trihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, humant albumin, N-acetyl-DL-tryptophan, caprylsyre, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion

Indeholder 1-4 hætteglas CD8+ cellekomponent og 1-4 hætteglas CD4+ cellekomponent.
Indeholder: 4,6 ml celledispersion/hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.

Må ikke udsættes for stråling.

Anvend IKKE et leukocytedepleterende filter.

Læs indlægssedlen og infusionsfrigivelsescertifikat inden brug.

STOP Bekræft patient-ID inden infusion.

Administrer CD8+ cellekomponenten først.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse

8. UDLØBSDATO

	CD8+-cellekomponent	CD4+-cellekomponent
EXP		

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres frossent i dampfasen af flydende nitrogen ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Må ikke nedfryses igen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller.
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1631/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Bekræft patient-ID

SEC:

Fornavn:

Efternavn:

Fødselsdato:

JOIN:

Aph ID/DIN:

	CD8+-cellekomponent	CD4+-cellekomponent
Lot:		

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Ikke relevant.

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE KARTON

KARTON (CD8+-CELLEKOMPONENT)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml, infusionsvæske, dispersion.
lisocabtagene maraleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autolog humane T-celler, der er genetisk modificeret med en lentiviral vektor, der koder for en anti-CD19 kimærisk antigenreceptor (CAR)

CD8+-cellekomponent

Hvert hætteglas indeholder $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler i 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ celler/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Cryostor CS10, natriumklorid, natriumgluconat, natriumacetat trihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, humant albumin, N-acetyl-DL-tryptophan, caprylsyre, vand til injektionsvæsker. Se ydre karton og indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion

1-4 hætteglas CAR+ levedygtige T-celler (**CD8+ cellekomponent**).

Indeholder: 4,6 ml celledispersion/hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.

Må ikke bestråles.

Brug **IKKE** et leukocytdepleterende filter.

Læs den ydre karton, infusionsfrigivelsescertifikat og indlægsseddel inden anvendelse.

1. Administrer først CD8+

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres frossent i dampfasen af flydende nitrogen ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Må ikke nedfryses igen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1631/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Bekræft patient-ID
Fornavn:
Efternavn:
Fødselsdato:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Ikke relevant.

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE KARTON

KARTON (CD4+-CELLEKOMPONENT)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml, infusionsvæske, dispersion.
lisocabtagene maraleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autolog humane T-celler, der er genetisk modificeret med en lentiviral vektor, der koder for en anti-CD19 kimærisk antigenreceptor (CAR)

CD4+-cellekomponent

Hvert hætteglas indeholder $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler i 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ celler/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Cryostor CS10, natriumklorid, natriumgluconat, natriumacetat trihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, humant albumin, N-acetyl-DL-tryptophan, caprylsyre, vand til injektionsvæsker. Se ydre karton og indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion

1-4 hætteglas CAR+ levedygtige T-celler (**CD4+ cellekomponent**)

Indeholder: 4,6 ml celledispersion/hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse

Må ikke bestråles.

Brug **IKKE** et leukocytdepleterende filter.

Læs den ydre karton, infusionsfrigivelsescertifikat og indlægsseddel inden anvendelse.

2. Administrer CD4+ efter CD8+

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres frossent i dampfasen af flydende nitrogen ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Må ikke nedfryses igen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1631/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Bekræft patient-ID
Fornavn:
Efternavn:
Fødselsdato:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET (CD8+-CELLEKOMPONENT)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml, infusion.
lisocabtagene maraleucel (CAR+ levedygtige T-celler)
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

1. Administrer først CD8+

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Bekræft patient-ID
Fornavn:
Efternavn:
Fødselsdato:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

CD8+ cellekomponent $5,1-322 \times 10^6$ celler/4,6 ml

6. ANDET

Udelukkende til autolog anvendelse.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET (CD4+-CELLEKOMPONENT)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml, infusion
lisocabtagene maraleucel (CAR+ levedygtige T-celler)
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

2. Administrer CD4+ efter CD8+

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Bekræft patient-ID
Fornavn:
Efternavn:
Fødselsdato:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

CD4+ cellekomponent $5,1-322 \times 10^6$ celler/4,6 ml.

6. ANDET

Udelukkende til autolog anvendelse.

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ INFUSIONSFRIGIVELSESCERTIFIKATET (RfIC),

DER INDGÅR I HVER FORSENDELSE TIL EN PATIENT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml, infusionsvæske, dispersion.
lisocabtagene maraleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autolog humane T-celler, der er genetisk modificeret med en lentiviral vektor, der koder for en anti-CD19 kimærisk antigenreceptor (CAR) bestående af CD8+ og CD4+ cellekomponenter med en styrke på $1,1-70 \times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler/ml for hver komponent.

3. LÆGEMIDLETS INDHOLD EFTER VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHED OG DOSIS

Infusionsvæske, dispersion
1-4 hætteglas CAR+ levedygtige T-celler
Indeholder: 4,6 ml celledispersion/hætteglas.

CD8+-cellekomponent

CD4+-cellekomponent

Hætteglasset indeholder $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler i 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ celler/ml).

Dosis af lægemidlet

Se produktinformationen for doseringsinstruktioner.

Dosis	[variabelt felt] $\times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler			
CAR+ levedygtig T-cellekoncentration	[variabelt felt] $\times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler/ml			
Dosisvolumen	[variabelt felt] ml	Antal hætteglas		[variabelt felt]
Volumen, der skal doseres fra hvert hætteglas	Første Hætteglas	[variabelt felt] ml	Tredje Hætteglas	[variabelt felt] ml eller ☐ N/A
	Andet Hætteglas	[variabelt felt] ml eller ☐ N/A	Fjerde Hætteglas	[variabelt felt] ml eller ☐ N/A
Vigtigt: Brug kun en injektionssprøjte pr. hætteglas. Sørg for, at kun det anførte "Volumen, der skal doseres fra hvert hætteglas" infunderes.				

Sprøjteetiket(ter) inkluderet i denne pakke

CD8+ cellekomponent-infusionsvolumener pr. sprøjte og etiketter til sprøjter

CD4+ cellekomponent-infusionsvolumener pr. sprøjte og etiketter til sprøjter

Bemærk: Brug kun en injektionssprøjte pr. hætteglas. Sørg for, at kun det anførte "Volumen, der skal doseres fra hvert hætteglas" infunderes.

Første injektionssprøjte volumen [variabelt felt] ml	Anbring CD8+ cellekomponent injektionssprøjte #1 etiket her Anbring CD4+ cellekomponent injektionssprøjte #1 etiket her Træk af her
Anden injektionssprøjte volumen [variabelt felt] ml ELLER SLET	Anbring CD8+ cellekomponent injektionssprøjte #2 etiket her Anbring CD4+ cellekomponent injektionssprøjte #2 etiket her Træk af her
Tredje injektionssprøjte volumen [variabelt felt] ml ELLER SLET	Anbring CD8+ cellekomponent injektionssprøjte #3 etiket her Anbring CD4+ cellekomponent injektionssprøjte #3 etiket her Træk af her
Fjerde injektionssprøjte volumen [variabelt felt] ml ELLER SLET	Anbring CD8+ cellekomponent injektionssprøjte #4 etiket her Anbring CD4+ cellekomponent injektionssprøjte #4 etiket her Træk af her

4. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs produktinformationen inden brug.

Intravenøs anvendelse

Må ikke bestråles.

Brug IKKE et leukocytedepleterende filter.

Læs den ydre karton, infusionsfrigivelsescertifikat (RfIC) og indlægsseddel inden brug.

5. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

GEM DETTE DOKUMENT OG HAV DET TIL RÅDIGHED VED FORBEREDELSE TIL
ADMINISTRATION AF BREYANZI

For at rapportere eventuelle problemer, eller hvis du har spørgsmål, ring til:

Gem en kopi af denne formular i patientens medicinske journal.

Udelukkende til autolog anvendelse.

6. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres frossent i dampfasen af flydende nitrogen ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$). Må ikke nedfryses
igen.

7. UDLØBSDATO OG ANDRE BATCHSPECIFIKKE OPLYSNINGER

Produktinformation

Fremstiller:	
Fremstillingsdato:	
Udløbsdato:	

8. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

9. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Patientoplysninger

Navn:		Efternavn:	
Fødselsdato:		Lot:	
JOIN:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

11. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1631/001

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Breyanzi 1,1-70 × 10⁶ celler/ml / 1,1-70 × 10⁶ celler/ml, infusionsvæske, dispersion.
lisocabtagene maraleucel (kimærisk antigenreceptor [CAR] positive levedygtige T-celler)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Lægen udleverer et patientkort til dig. Læs det grundigt og følg dets instruktioner.
- Vis altid patientkortet til lægen eller sygeplejersken, når du ser dem, eller hvis du skal på hospitalet.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Breyanzi
3. Sådan gives Breyanzi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Breyanzi

Breyanzi indeholder den aktive substans lisocabtagene maraleucel, er en type behandling kaldet en 'genetisk modificeret celleterapi'.

Breyanzi er lavet af dine egne hvide blodlegemer. Dette involverer at tage noget af dit blod og skille de hvide blodlegemer ud og sende de hvide blodlegemer til et laboratorium, så de kan modificeres til at fremstille Breyanzi.

Hvad Breyanzi anvendes til

Breyanzi bruges til at behandle voksne med en type blodkræft kaldet lymfom, som påvirker dit lymfevæv og får hvide blodlegemer til at vokse ukontrolleret. Breyanzi anvendes til:

- diffust storcellet B-celle-lymfom
- *high-grade* B-celle-lymfom
- primært mediastinalt B-celle-lymfom
- follikulært lymfom
- mantelcellelymfom.

Hvordan virker Breyanzi

- Breyanzi-celler er blevet genetisk modificeret til at genkende lymfomcellerne i din krop.
- Når disse celler derefter genindføres i dit blod, kan de genkende og angribe lymfomcellerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Breyanzi

Du må ikke få Breyanzi:

- hvis du er allergisk over for et eller flere af indholdsstofferne i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Hvis du tror, du er allergisk, spørg din læge til råds.
- hvis du ikke kan modtage behandling, kaldet lymfodepleterende kemoterapi, som reducerer antallet af hvide blodlegemer i dit blod (se også punkt 3, Sådan gives Breyanzi).

Advarsler og forsigtighedsregler

Inden du får Breyanzi, skal du fortælle det til din læge, hvis:

- du har lunge- eller hjerteproblemer
- du har lavt blodtryk
- du har en infektion eller andre inflammatoriske tilstande. Infektionen vil blive behandlet inden du får Breyanzi
- du har fået en stamcelletransplantation fra en anden person indenfor de sidste 4 måneder - de transplanterede celler kan angribe din krop (graft-versus-host-sygdom) og forårsage symptomer som udslæt, kvalme, opkastning, diarré og blodig afføring
- du bemærker at symptomerne på din kræft bliver værre. Dette kan omfatte feber, følelse af svaghed, nattesved, pludseligt vægttab
- du har haft hepatitis B eller C eller human immundefekt (hiv) infektion
- du har fået en vaccination i de sidste 6 uger eller du planlægger at få en inden for de næste par måneder. Se **Levende vacciner** nedenfor for mere information.

Hvis et eller flere af ovenstående punkter gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med din læge, før du får Breyanzi.

Patienter behandlet med Breyanzi kan udvikle nye kræfttyper. Der har været indberetninger om patienter, som udvikler kræft, der begynder i en type hvide blodlegemer kaldet T-celler efter behandling med Breyanzi og lignende lægemidler. Tal med lægen, hvis du oplever nye hævelser i kirtlerne (lymfeknuderne) eller ændringer i huden, f.eks. nye udslæt eller knuder.

Test og kontrol

Inden du får Breyanzi, vil din læge:

- tjekke dine lunger, hjerte og blodtryk
- se efter tegn på infektion - enhver infektion vil blive behandlet, før du får Breyanzi
- se efter tegn på graft-versus-host-sygdom, som kan ske efter en stamcelletransplantation fra en anden person
- undersøge dit blod for urinsyre og hvor mange kræftceller, der er i dit blod. Dette viser, om du sandsynligvis udvikler en tilstand, der kaldes tumorlysesyndrom. Du får muligvis medicin til at forhindre tilstanden.
- kontrollere, om din kræft bliver værre
- tjekke for hepatitis B og C, og hiv-infektion.

Når du har fået Breyanzi

- Hvis du får visse alvorlige bivirkninger, skal du straks fortælle det til din læge eller sygeplejerske, da du kan få brug for behandling for dem. Se punkt 4 under "Alvorlige bivirkninger".
- Din læge vil regelmæssigt kontrollere dit blodtal, da antallet af celler i blodet kan falde.
- Bliv tæt på behandlingscentret, hvor du fik Breyanzi, i mindst 2 uger. Din læge kan anbefale dig at blive i længere tid for at sikre, at den pleje, som du får efter behandling, opfylder dine individuelle behov. Se punkt 3 og 4.
- Doner ikke blod, organer, væv eller celler til transplantation.

Du vil blive bedt om at tilmelde dig et register i mindst 15 år for bedre at forstå de langsigtede virkninger af Breyanzi.

Børn og unge

Breyanzi bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Breyanzi

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, også lægemidler, som er taget uden recept.

Se punkt 3 for information om de lægemidler, du får, inden du får Breyanzi.

Lægemidler, der påvirker dit immunforsvar

Inden du får Breyanzi, skal du fortælle det til din læge eller sygeplejerske, hvis du tager lægemidler, der svækker dit immunsystem, såsom:

- Kortikosteroider.

Dette skyldes, at disse lægemidler kan nedsætte virkningen af Breyanzi.

Andre lægemidler, der behandler kræft

Nogle lægemidler mod kræft kan nedsætte virkningen af Breyanzi. Din læge vil vurdere, om du har brug for anden kræftbehandling.

Levende vacciner

Du må ikke få visse vacciner kaldet levende vacciner:

- i de 6 uger, før du får det korte behandlingsforløb med kemoterapi (kaldet lymfodepleterende kemoterapi) for at forberede din krop til Breyanzi.
- under Breyanzi-behandling.
- efter behandling, mens dit immunsystem er ved at komme sig.

Tal med din læge, hvis du har brug for vaccinationer.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel eller lymfodepleterende kemoterapi.

Virkningen af Breyanzi hos gravide eller ammende kvinder er ikke kendt, og det kan skade dit ufødte barn eller dit ammede barn.

- Hvis du er gravid, eller tror du er gravid efter behandling med Breyanzi, skal du straks tale med din læge.
- Du får en graviditetstest, inden behandlingen starter. Breyanzi bør kun gives, hvis resultatet viser, at du ikke er gravid.

Diskuter behovet for prævention med din læge.

Diskuter graviditet med din læge, hvis du har fået Breyanzi.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Før ikke motorkøretøj, betjen ikke maskiner eller deltag i aktiviteter, der kræver, at du er opmærksom i mindst 4 uger efter behandlingen. Breyanzi kan gøre dig søvnig, mindske bevidstheden og forårsage forvirring og krampeanfald (anfald). På baggrund af dine individuelle behov kan lægen anbefale dig at vente længere, før du fører motorkøretøj.

Breyanzi indeholder natrium, kalium og dimethylsulfoxid (DMSO)

Dette lægemiddel indeholder op til 12,5 mg natrium (hovedbestanddel af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,6 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Der kan gives op til 8 hætteglas pr. dosis med dette lægemiddel, som i alt indeholder 100 mg natrium eller 5 % af det anbefalede maksimale daglige natriumindtag for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder op til 0,2 mmol (eller 6,5 mg) kalium pr. dosis. Din læge vil tage dette kaliumindhold i betragtning, hvis du har nedsat nyrefunktion og/eller får kaliumfattig diæt.

Dette lægemiddel indeholder også DMSO, som kan medføre alvorlige overfølsomhedsreaktioner.

3. Sådan gives Breyanzi

Patientkort

- Din læge vil give dig et patientkort. Læs det grundigt, og følg instruktionerne på det.
- Vis altid patientkortet til lægen eller sygeplejersken, når du ser dem, eller hvis du skal på hospitalet.

At give blod for at fremstille Breyanzi fra dine hvide blodlegemer

Breyanzi er lavet af dine egne hvide blodlegemer

- Din læge vil tage noget af dit blod ved at sætte en slange (kateter) i din vene. Nogle af dine hvide blodlegemer vil blive adskilt fra dit blod. Resten af dit blod returneres til din krop. Dette kaldes leukaferese og kan tage 3 til 6 timer. Denne proces skal muligvis gentages.
- Dine hvide blodlegemer fryses derefter og sendes væk for at fremstille Breyanzi.

Andre lægemidler du får før Breyanzi

- Et par dage før du modtager Breyanzi, får du et kort behandlingsforløb med kemoterapi. Dette er for at fjerne dine eksisterende hvide blodlegemer.
- Kort før du modtager Breyanzi, får du paracetamol og et antihistaminlægemiddel. Dette er for at reducere risikoen for infusionsreaktioner og feber.

Sådan gives Breyanzi

- Din læge vil kontrollere, at Breyanzi blev fremstillet ud fra dit eget blod ved at kontrollere at patientidentitetsoplysningerne på lægemiddeletiketterne stemmer overens med dine oplysninger.
- Breyanzi gives som infusion (drop) gennem en slange i en vene.
- Du vil modtage infusioner af CD8-positive celler, umiddelbart efterfulgt af infusioner af de CD4-positive celler. Infusionstiden vil variere, men vil normalt være mindre end 15 minutter for hver af de 2 celletyper.

Når Breyanzi er givet

- Bliv tæt på det behandlingscenter, hvor du modtog Breyanzi - i mindst 2 uger.
- I løbet af den første uge efter behandlingen skal du vende tilbage til behandlingscentret 2 til 3 gange så din læge kan kontrollere, at behandlingen fungerer - og hjælpe dig med eventuelle bivirkninger. Se punkt 2 og 4.

Hvis du glemmer en aftale

Ring hurtigst muligt til lægen eller behandlingscentret for at aftale en ny tid.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt omgående din læge, hvis du får hvilken som helst af følgende alvorlige bivirkninger efter du har fået Breyanzi:

- feber, kulderystelser eller rystelser, træthed, hurtig eller ujævn hjerterytme, svimmelhed og åndenød – disse kan være tegn på et alvorligt problem kaldet cytokinfrigivelsessyndrom

- forvirring, være mindre opmærksom (nedsat bevidsthed), vanskeligheder med at tale eller sløret tale, rysten (tremor), angst, svimmelhed og hovedpine – disse kan være symptomer på en lidelse kaldet immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS) eller tegn på problemer med dit nervesystem
- Følelse af varme, feber, kulderystelser eller rystelser – disse kan være tegn på infektion
Infektionerne kan være forårsaget af:
 - lave niveauer af hvide blodlegemer, som hjælper med at bekæmpe infektioner, eller
 - lave niveauer af antistoffer kaldet immunglobuliner
- sløret syn, synstab eller dobbeltsyn, talebesvær, svaghed eller motorikbesvær i en arm eller et ben, en ændring i måden, du går på, eller problemer med balancen, personlighedsændringer, ændringer i tankegang, hukommelse og orientering, som fører til forvirring. Alle disse reaktioner kan være symptomer på en alvorlig og potentielt dødelig sygdom i hjernen, som kaldes progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Disse symptomer kan starte adskillige måneder efter, at behandlingen er afsluttet, og de udvikler sig som regel langsomt og gradvist over uger eller måneder. Det er vigtigt, at dine pårørende eller omsorgspersoner også er opmærksomme på disse symptomer, da de kan lægge mærke til symptomer, som du ikke selv er opmærksom på.
- Følelse af meget træthed, svaghed og åndenød – disse kan være tegn på lave niveauer af røde blodlegemer (anæmi)
- lettere blødning eller blå mærker – disse kan være tegn på lave niveauer af blodceller kendt som blodplader.

Fortæl straks din læge, hvis du får nogen af bivirkningerne ovenfor efter at have fået Breyanzi, da du muligvis har brug for akut lægehjælp.

Andre mulige bivirkninger

Meget almindelige: Kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- søvnbesvær
- lavt blodtryk, herunder tegn som svimmelhed, besvimelse eller ændring i synet
- hoste
- kvalme eller opkastning
- diarré eller forstoppelse
- mavesmerter
- hævede ankler, arme, ben og ansigt
- udslæt.

Almindelige: Kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- problemer med at balancere eller gå
- højt blodtryk, som kan omfatte meget slem hovedpine, svedtendens eller søvnproblemer
- ændringer i synet
- ændringer i den måde ting smager på
- følelsesløshed og prikken i fødder eller hænder
- blodpropper eller problemer med blodpropper
- blødning i tarmen
- tisser mindre
- infusionsreaktioner - såsom svimmelhed, feber og åndenød
- lave niveauer af fosfater i blodet
- lave niveauer af ilt i blodet.

Ikke almindelige: Kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- En ny kræfttype, der begynder i en type hvide blodlegemer kaldet T-celler (sekundær malignitet af T-celleoprindelse)

- hurtig nedbrydning af kræftceller, hvilket resulterer i frigivelse af giftige affaldsprodukter i blodbanen – et tegn kan være mørk urin med symptomer som kvalme eller smerter på siden af maven
- alvorlig inflammatorisk tilstand - symptomer kan omfatte feber, udslæt, forstørret lever, milt og lymfeknuder
- hjertesvaghed, der forårsager åndenød og hævelse i anklerne
- væske omkring lungerne
- slagtilfælde eller mini-slagtilfælde
- kramper eller krampeanfald (anfald)
- muskelsvaghed i ansigtet, svaghed i stemmebåndene eller svaghed i kroppen
- hævelse af hjernen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonerne og hætteglasetiketten efter 'EXP'.

Opbevares og transporteres frossent i dampfasen af flydende nitrogen ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Breyanzi indeholder

- Aktivt stof: lisocabtagene maraleucel. Hvert 4,6 ml hætteglas indeholder en dispersion af CAR positive levedygtige T-celler (CD8-positiv cellekomponent eller CD4-positiv cellekomponent) med en styrke på $1,1 \times 10^6$ til 70×10^6 CAR-positive levedygtige T-celler/ml for hver komponent. Der kan være op til 4 hætteglas med hver af CD8-positive eller CD4-positive cellekomponenterne afhængigt af koncentrationen af kryokonserveret lægemiddel.
- Øvrige indholdsstoffer (hjælpestoffer): Cryostor CS10 (indeholder dimethylsulfoxide eller DMSO), natriumklorid, natriumgluconat, natriumacetat trihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, humant albumin, N-acetyl-DL-tryptophan, caprylsyre, vand til injektionsvæsker. Se punkt 2, "Breyanzi indeholder natrium, kalium og dimethylsulfoxid (DMSO)".

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede humane blodceller.

Udseende og pakningsstørrelser

Breyanzi er en celledispersion til infusion. Det leveres som en let uigennemsigtig til uigennemsigtig, farveløs til gul eller brunlig-gul dispersion. Hvert hætteglas indeholder 4,6 ml celledispersion af enten CD8-positiv eller CD4-positiv cellekomponent.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Fremstiller

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Holland

BMS Netherlands Operations B.V.

Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf.: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes, før håndtering eller administration af lægemidlet

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

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

Klargøring inden administration

Inden optøning af hætteglassene

- Bekræft patientens identitet med patientidentifikatorerne på transportbeholderen.
- Breyanzi består af CAR-positive levedygtige T-celler formuleret som separate CD8+ og CD4+ cellekomponenter. Der er et separat infusionsfrigivelsescertifikat (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+ og CD4+ cellekomponenter) er fjernet fra frossen opbevaring, skal optøningen føres til afslutning, og cellerne administreres inden for 2 timer.

Optøning af hætteglassene

- Bekræft patientens identitet med patientidentifikatorerne på ydre karton og infusionsfrigivelsescertifikatet (RfIC).
- Fjern CD8+ cellekomponent-kartonen og CD4+ cellekomponent-kartonen fra den ydre karton.
- Åbn hver indre karton, og inspicér hætteglasset/hætteglassene visuelt for skader. Hvis hætteglassene er beskadiget, skal du kontakte firmaet.
- Fjern forsigtigt hætteglassene 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.**

Dosisforberedelse

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

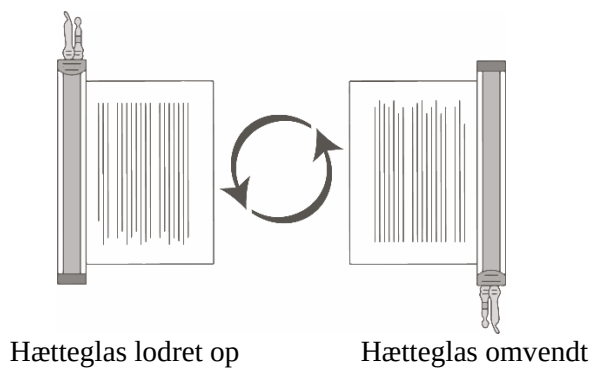
Bemærk: Det volumen, der skal trækkes op og infunderes, kan variere for hver komponent.

- Hvert hætteglas med 5 ml indeholder et samlet ekstraherbart volumen på 4,6 ml CD8+ eller CD4+ cellekomponent T-celler. RFI-certifikatet for hver komponent angiver volumen (ml) 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 patientidentifikatorerne på CD8+ cellekomponentens sprøjteetiket stemmer overens med patientidentifikatorerne 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 for hver cellekomponent stemmer overens med det volumen, der er specificeret i det respektive infusionsfrigivelsescertifikat (RfIC).

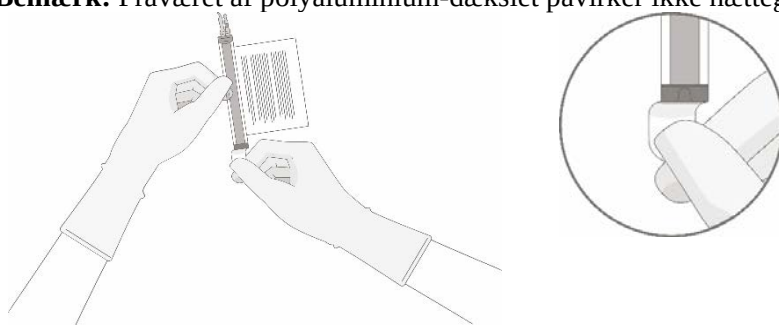
Optrækning af det nødvendige volumen celler fra hvert hætteglas i en separat sprøjte skal udføres ved hjælp af følgende instruktioner:

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



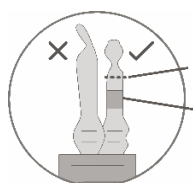
2. Undersøg visuelt det/de optøede hætteglas for skader eller lækager. Brug ikke produktet, hvis hætteglasset er beskadiget, eller hvis klumperne ikke opblandes, kontakt firmaet. Væsken i hætteglassene skal være let uigennemsigtig til uigennemsigtig, farveløs til gul eller brunlig-gul.
3. Fjern polyaluminium-dækslet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

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

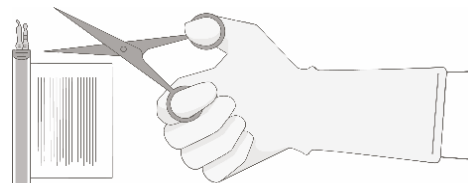


4. Hold hætteglasset/hætteglassene lodret, og skær forseglingen på slangen øverst på hætteglasset umiddelbart over filteret for at åbne lufthullet på hætteglasset.

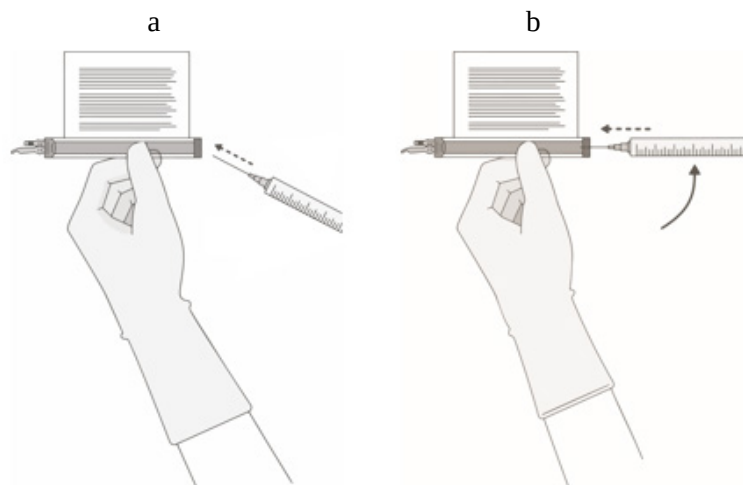
Bemærk: Vær omhyggelig med at vælge den rigtige slange med filteret. Klip KUN slangen med et filter.



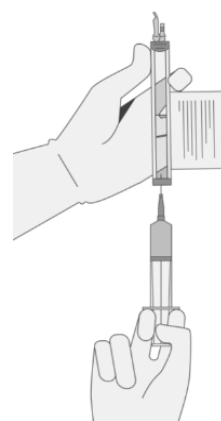
Klip her
Filter



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



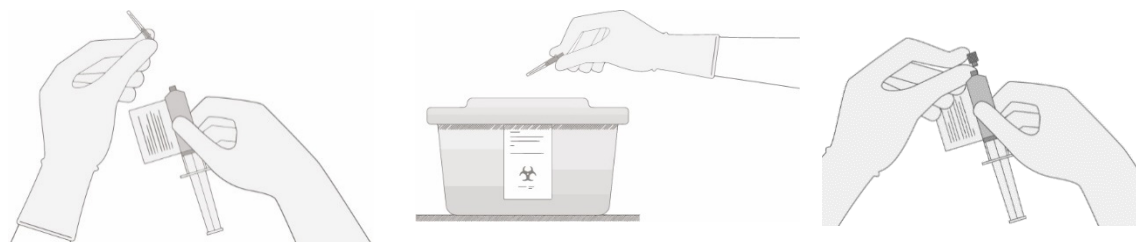
6. UDEN at trække luft ind i sprøjten, træk langsomt målvolumenet ud (som specificeret i infusionsfrigivelsescertifikatet (RfIC)).



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

Administration

- Brug **IKKE** et leukocytdepleterende filter.
- Sørg for at tocilizumab og genoplivningsudstyr er tilgængeligt inden infusion og under restitutionsperioden. 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 på stedet.
- Bekræft at patientens identitet svarer til patientens identifikatorer på injektionssprøjtes etiket, leveret på det dertilhørende RFI-certifikat.
- Påbegynd administration så hurtigt som muligt, efter Breyanzi er trukket op i injektionssprøjter. Den sammenlagte tid fra fjernelse af Breyanzi 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 infusionslangerne 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 IV-kateteret. Infusionstiden vil variere og vil sædvanligvis være mindre end 15 minutter for hver komponent.

Forholdsregler, der skal træffes, i forbindelse med tilsigtet eksponering

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.

Forholdsregler, der skal træffes, i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

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.