

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellen/ml / $1,1-70 \times 10^6$ cellen/ml dispersie voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) is een op CD19 gericht, genetisch gemodificeerd, autoloog, celgebaseerd product dat bestaat uit gezuiverde CD8-positieve en CD4-positieve T-cellen in een gedefinieerde samenstelling, die afzonderlijk *ex vivo* getransduceerd zijn met behulp van een replicatie-incompetente lentivirale vector die een anti-CD19 chimere antigeenreceptor (CAR) tot expressie brengt. De CAR bestaat uit een *single-chain variable fragment* (scFv) bindingsdomein dat is afgeleid van een CD19-specifiek monokonaal antilichaam van muisorigine (mAb; FMC63) en een deel van het 4-1BB co-stimulator endodomein en CD3-zeta-keten (ζ -keten) signaleringsdomeinen en een niet-functionele, verkorte epidermale groeifactorreceptor (EGFRt).

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Breyanzi bevat CAR-positieve levensvatbare T-cellen, bestaande uit een gedefinieerde samenstelling van CD8+ en CD4+ celcomponenten:

CD8+ T-celcomponent

Elke injectieflacon bevat lisocabtagene maraleucel met een batch-specifieke concentratie van autologe T-cellen die genetisch gemodificeerd zijn om de anti-CD19 chimere antigeenreceptor tot expressie te brengen (CAR-positieve levensvatbare T-cellen). Het geneesmiddel is verpakt in één of meer injectieflacons die een celdispersie bevatten van $5,1-322 \times 10^6$ CAR-positieve levensvatbare T-cellen ($1,1-70 \times 10^6$ CAR-positieve levensvatbare T-cellen per ml), gesuspenderd in een gecryopreserveerde oplossing.

Elke injectieflacon bevat 4,6 ml CD8+ celcomponent.

CD4+ T-celcomponent

Elke injectieflacon bevat lisocabtagene maraleucel met een batch-specifieke concentratie van autologe T-cellen die genetisch gemodificeerd zijn om de anti-CD19 chimere antigeenreceptor tot expressie te brengen (CAR-positieve levensvatbare T-cellen). Het geneesmiddel is verpakt in één of meer injectieflacons die een celdispersie bevatten van $5,1-322 \times 10^6$ CAR-positieve levensvatbare T-cellen ($1,1-70 \times 10^6$ CAR-positieve levensvatbare T-cellen per ml), gesuspenderd in een gecryopreserveerde oplossing.

Elke injectieflacon bevat 4,6 ml CD4+ celcomponent.

Om de dosis Breyanzi te verkrijgen, kan meer dan één injectieflacon van elk van de CD8+ celcomponent en/of CD4+ celcomponent nodig zijn. Het totale toe te dienen volume en het aantal benodigde injectieflacons, kunnen voor elke celcomponent verschillen.

De kwantitatieve informatie voor elke celcomponent van het geneesmiddel wordt vermeld in het respectievelijke vrijgiftecertificaat voor infusie (*release for infusion certificate*, RfIC) dat is vastgehecht aan de verzenddoos. Voor elke component wordt op basis van de concentratie gecryopreserveerde CAR-positieve levensvatbare T-cellen het totale toe te dienen volume, het aantal benodigde injectieflacons en het uit elke injectieflacon toe te dienen volume vermeld in het RfIC.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 12,5 mg natrium, 6,5 mg kalium en 0,35 ml (7,5% v/v) dimethylsulfoxide per injectieflacon (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor infusie (infusievloeistof).

Licht ondoorzichtige tot ondoorzichtige, kleurloze tot gele of bruingele dispersie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Breyanzi is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL) en folliculair lymfoom van graad 3B (FL3B), na twee of meer kuren systemische therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Breyanzi moet worden toegediend in een gekwalificeerd behandelcentrum.

De behandeling moet worden gestart onder leiding en onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in het behandelen van hematologische maligniteiten die getraind is in het toedienen en behandelen van patiënten die Breyanzi krijgen.

Voorafgaand aan de infusie met Breyanzi moeten ten minste 1 dosis tocilizumab, in te zetten bij optreden van cytokinereleasesyndroom (CRS), en noodapparatuur beschikbaar zijn voor elke patiënt. Het behandelcentrum moet binnen 8 uur na elke vorige dosis toegang hebben tot een extra dosis tocilizumab. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is als gevolg van een tekort dat wordt vermeld op de door het Europees Geneesmiddelenbureau gepubliceerde tekortenlijst (EMA *shortage catalogue*), moeten geschikte alternatieve maatregelen beschikbaar zijn voorafgaand aan de infusie om CRS te behandelen, anders dan met tocilizumab.

Dosering

Breyanzi is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik (zie rubriek 4.4).

De behandeling bestaat uit één enkele dosis voor infusie, die een dispersie voor infusie bevat van CAR-positieve levensvatbare T-cellen, bereid vanuit één of meer Breyanzi-injectieflacons.

De streefdosis is 100×10^6 CAR-positieve levensvatbare T-cellen (bestaande uit een beoogde verhouding van 1:1 van CD4+ en CD8+ T-celcomponenten) binnen een bereik van $44-120 \times 10^6$

CAR-positieve levensvatbare T-cellen. Zie het meegeleverde ‘vrijgifte voor infusie’-certificaat (RfIC) voor aanvullende informatie met betrekking tot de dosis.

De beschikbaarheid van Breyanzi moet worden bevestigd vóór aanvang van de behandeling met lymfodepletie-chemotherapie.

Patiënten moeten opnieuw klinisch beoordeeld worden voorafgaand aan de toediening van de lymfodepletie-chemotherapie en Breyanzi om er zeker van te zijn dat er geen redenen zijn om de behandeling uit te stellen (zie rubriek 4.4).

Voorbehandeling (lymfodepletie-chemotherapie)

Lymfodepletie-chemotherapie bestaande uit 300 mg/m² cyclofosfamide per dag en 30 mg/m² fludarabine per dag moet gedurende drie dagen intraveneus worden toegediend. Zie de voorschriftinformatie voor fludarabine en cyclofosfamide voor informatie over dosisaanpassing bij nierfunctiestoornis.

Breyanzi moet binnen 2 tot 7 dagen na voltooiing van de lymfodepletie-chemotherapie worden toegediend.

Als er een uitstel is van meer dan 2 weken tussen de voltooiing van de lymfodepletie-chemotherapie en de infusie van Breyanzi, dan moet de patiënt opnieuw worden behandeld met lymfodepletie-chemotherapie voordat de patiënt de infusie toegediend krijgt (zie rubriek 4.4).

Premedicatie

Om het risico op infusiereacties te beperken, moet de patiënt ongeveer 30 tot 60 minuten vóór infusie met Breyanzi premedicatie worden toegediend met paracetamol en difenhydramine (25-50 mg, intraveneus of oraal) of een ander H₁-antihistamine.

Profylactisch gebruik van systemische corticosteroïden dient te worden vermeden, omdat dit de werking van Breyanzi kan verstoren (zie rubriek 4.4).

Monitoring na infusie

- Patiënten dienen de eerste week na de infusie 2-3 maal gecontroleerd te worden op klachten en verschijnselen van mogelijke CRS, neurologische bijwerkingen en andere toxiciteiten. Bij de eerste klachten of verschijnselen van CRS en/of neurologische bijwerkingen moeten artsen een ziekenhuisopname overwegen.
- De frequentie van de controle na de eerste week moet naar oordeel van de arts worden bepaald en moet gedurende ten minste 4 weken na de infusie worden voortgezet.
- Patiënten dienen te worden geïnstrueerd gedurende ten minste 4 weken na de infusie in de buurt van een gekwalificeerd behandelcentrum te blijven.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV)

Er is geen klinische ervaring met patiënten met actieve HIV-, HBV- of HCV-infectie.

Screening voor HIV, actief HBV en actief HCV moet worden uitgevoerd vóór het verzamelen van cellen voor de productie. Leukaferezemateriaal van patiënten met actieve HIV- of actieve HCV-infectie wordt niet geaccepteerd voor productie (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

Er is geen klinische ervaring met patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≤ 30 ml/min).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten ouder dan 65 jaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Breyanzi bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Breyanzi is uitsluitend voor intraveneus gebruik.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan hantering of toediening van het geneesmiddel

Voor gedetailleerde instructies over de bereiding van, accidentele blootstelling aan en het verwijderen van Breyanzi, zie rubriek 6.6.

Bereiding van Breyanzi

Voordat de injectieflacons worden ontdooid, moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatiegegevens van de patiënt op de verzenddoos, de omdoos en het 'vrijgifte voor infusie'-certificaat (RfIC). De injectieflacons mogen niet uit de dozen worden verwijderd als de informatie op het patiëntspecifieke etiket niet overeenkomt met de betreffende patiënt. Er moet onmiddellijk contact worden opgenomen met het bedrijf als er verschillen bestaan tussen de etiketten en de identificatiegegevens van de patiënt.

Toediening

- Gebruik **GEEN** leukodepletiefilter.
- Zorg dat tocilizumab of geschikte alternatieven, in het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is als gevolg van een tekort dat wordt vermeld op de door het Europees Geneesmiddelenbureau gepubliceerde tekortenlijst, en noodapparatuur beschikbaar zijn voorafgaand aan de infusie en tijdens de herstelperiode.
- Bevestig dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatiegegevens van de patiënt op het etiket van de spuit, dat op het respectievelijke 'vrijgifte voor infusie'-certificaat (RfIC) is bevestigd.
- Nadat de componenten van Breyanzi in de spuiten zijn opgetrokken, moet zo snel mogelijk worden overgegaan tot de toediening. De totale tijd vanaf verwijdering uit de bevroren opslag tot toediening aan de patiënt mag niet meer dan 2 uur bedragen.

Zie rubriek 6.6 voor volledige informatie over de toedieningsprocedure.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Contra-indicaties voor de lymfodepletie-chemotherapie moeten in overweging worden genomen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

De vereisten voor het terugvinden van de herkomst van op cellen gebaseerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie moeten van toepassing zijn. Om het terugvinden van de herkomst te verbeteren,

moeten de naam en het batchnummer van het product en de naam van de behandelde patiënt gedurende 30 jaar na de uiterste gebruiksdatum van het product bewaard worden.

Autoloog gebruik

Breyanzi is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag onder geen beding worden toegediend aan andere patiënten. Breyanzi mag niet worden toegediend als de identificatiegegevens van de patiënt op de dozen, de injectieflacons en het 'vrijgifte voor infusie'-certificaat (RfIC) niet overeenkomen met de te behandelen patiënt.

Redenen voor uitstel van de behandeling

Vanwege de risico's in verband met de Breyanzi -behandeling dient de infusie te worden uitgesteld als een patiënt een van de volgende aandoeningen heeft:

- Onopgeloste ernstige bijwerkingen (met name pulmonaire bijwerkingen, cardiale bijwerkingen of hypotensie), met inbegrip van bijwerkingen van de voorafgaande chemotherapieën.
- Actieve infecties of inflammatoire aandoeningen die niet onder controle zijn gebracht.
- Actieve graft-versus-host-ziekte (GVHD).

In geval van uitstel van de infusie van Breyanzi, zie rubriek 4.2.

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Patiënten die zijn behandeld met Breyanzi mogen geen bloed, organen, weefsels of cellen voor transplantatie doneren.

Lymfoom van het centraal zenuwstelsel (CZS-lymfoom)

Er is geen ervaring met het gebruik van Breyanzi bij patiënten met primair CZS-lymfoom. Er is beperkte klinische ervaring met het gebruik van Breyanzi voor secundair CZS-lymfoom (zie rubriek 5.1).

Eerdere behandeling met een anti-CD19-therapie

Er is beperkte klinische ervaring met Breyanzi bij patiënten die werden blootgesteld aan een eerdere op CD19 gerichte therapie (zie rubriek 5.1).

Cytokinereleasesyndroom (CRS)

CRS, waaronder fatale of levensbedreigende reacties, kan optreden na een infusie met Breyanzi. De mediane tijd tot het ontstaan was 5 dagen (bereik: 1 tot 14 dagen). Minder dan de helft van alle met Breyanzi behandelde patiënten hebben een zekere mate van CRS ervaren (rubriek 4.8).

In klinisch onderzoek ging een hoge tumorlast, voorafgaand aan de infusie met Breyanzi, gepaard met een hogere incidentie van CRS.

Tocilizumab en/of een corticosteroïd werd(en) gebruikt voor de behandeling van CRS na de infusie met Breyanzi (zie rubriek 4.8).

Monitoring en behandeling van CRS

CRS moet worden vastgesteld op basis van klinische presentatie. Patiënten moeten worden beoordeeld en behandeld voor andere oorzaken van koorts, hypoxie en hypotensie.

Op de behandellocatie moet per patiënt ten minste één dosis tocilizumab beschikbaar zijn voorafgaand aan de infusie met Breyanzi. Het behandelcentrum dient toegang te hebben tot een extra dosis

tocilizumab binnen 8 uur na elke vorige dosis. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is als gevolg van een tekort dat wordt vermeld op de door het Europees Geneesmiddelenbureau gepubliceerde tekortenlijst, moet het behandelcentrum toegang hebben tot geschikte alternatieve maatregelen om CRS anders dan met tocilizumab te behandelen. Patiënten dienen de eerste week na de infusie met Breyanzi 2-3 maal gecontroleerd te worden op klachten en verschijnselen van CRS in het gekwalificeerde behandelcentrum. De frequentie van de controle na de eerste week moet naar het oordeel van de arts worden bepaald en moet gedurende ten minste 4 weken na de infusie worden voortgezet. De patiënten dienen geadviseerd te worden om onmiddellijk medische hulp te zoeken als er klachten of verschijnselen van CRS optreden, ongeacht het moment, en moeten hiervoor onmiddellijk behandeld worden.

Bij het eerste teken van CRS moet behandeling met ondersteunende zorg, tocilizumab of tocilizumab en corticosteroiden worden ingesteld, zoals aangegeven in tabel 1. Na toediening van tocilizumab en corticosteroiden blijft de expansie van Breyanzi aanhouden (zie rubriek 5.2).

Patiënten die CRS ervaren, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op hartfunctie en orgaanfunctie tot de symptomen verdwijnen. Voor ernstige of levensbedreigende CRS moet controle op de intensive care en ondersteunende therapie worden overwogen.

Een evaluatie voor hemofagocytair lymfocytair syndroom/macrofaagactivatiesyndroom (HLH/MAS) dient te worden overwogen bij patiënten met ernstige CRS of CRS dat niet reageert. Een behandeling van HLH/MAS dient volgens de richtlijnen van de instelling te worden toegediend.

Als gelijktijdig neurologische toxiciteit wordt vermoed tijdens CRS, dien dan:

- corticosteroiden toe volgens de meer agressieve interventie op basis van de graad van CRS en neurologische toxiciteit in tabel 1 en 2
- tocilizumab toe volgens de graad van CRS in tabel 1
- anti-epileptica toe volgens de graad van neurologische toxiciteit in tabel 2.

Tabel 1. CRS-gradering en behandelrichtlijnen

CRS-graad^a	Tocilizumab	Corticosteroiden^b
Graad 1 Koorts	Indien 72 uur of langer na de infusie, behandel symptomatisch. Indien minder dan 72 uur na de infusie, overweeg tocilizumab 8 mg/kg i.v. gedurende 1 uur (niet meer dan 800 mg).	Indien 72 uur of langer na de infusie, behandel symptomatisch. Indien minder dan 72 uur na de infusie, overweeg dexamethason 10 mg i.v. om de 24 uur.
Graad 2 De symptomen vereisen en reageren op matige interventie. Koorts, zuurstofbehoefte van minder dan 40% fractie ingeademde zuurstof (FiO ₂), of hypotensie die reageert op vocht	Dien tocilizumab 8 mg/kg i.v. gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg).	Indien 72 uur of langer na de infusie, overweeg dexamethason 10 mg i.v. om de 12-24 uur. Indien minder dan 72 uur na de infusie, dien dexamethason 10 mg i.v. toe om de 12-24 uur.

CRS-graad ^a	Tocilizumab	Corticosteroïden ^b
of een lage dosis van één vasopressor, of orgaantoxiciteit van graad 2.	Indien geen verbetering binnen 24 uur of als er snelle progressie is, herhaal dan tocilizumab en verhoog de dosis en frequentie van dexamethason (10-20 mg i.v. om de 6 tot 12 uur). Indien geen verbetering of als er aanhoudende snelle progressie is, maximaliseer dexamethason, schakel over op een hoge dosis methylprednisolon van 2 mg/kg, indien nodig. Overweeg na 2 doses tocilizumab alternatieve immunosuppressiva. Gebruik niet meer dan 3 doses tocilizumab in 24 uur of 4 doses in totaal.	
Graad 3 De symptomen vereisen en reageren op agressieve interventie. Koorts, zuurstofbehoefte van meer dan of gelijk aan 40% FiO ₂ , of hypotensie die een hoge dosis of meerdere vasopressoren vereist, of orgaantoxiciteit van graad 3, of transaminitis van graad 4.	Zoals bij graad 2.	Dien dexamethason 10 mg i.v. om de 12 uur toe.
	Indien geen verbetering binnen 24 uur of als er snelle progressie is van CRS, voer het gebruik van tocilizumab en corticosteroïden op zoals voor graad 2.	
Graad 4 Levensbedreigende symptomen. Noodzaak voor ondersteuning met beademingsapparaat of continue venoveneuze hemodialyse (CVVHD) of orgaantoxiciteit van graad 4 (exclusief transaminitis).	Zoals bij graad 2.	Dien dexamethason 20 mg i.v. om de 6 uur toe.
	Indien geen verbetering binnen 24 uur of als er snelle progressie is van CRS, voer het gebruik van tocilizumab en corticosteroïden op zoals bij graad 2.	

^a Lee et al 2014.

^b Als corticosteroïden worden ingesteld, dienen ze ten minste 3 doses te worden voortgezet of totdat de symptomen volledig zijn verdwenen, en overweeg om de corticosteroïden af te bouwen.

Neurologische bijwerkingen

Neurologische toxiciteiten, die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn, traden op na de behandeling met Breyanzi, ook gelijktijdig met CRS, na het verdwijnen van CRS of bij afwezigheid van CRS. De mediane tijd tot het ontstaan van het eerste voorval was 9 dagen (bereik: 1 tot 66 dagen). De meest voorkomende neurologische symptomen waren encefalopathie, tremor, afasie, delirium, duizeligheid en hoofdpijn (zie rubriek 4.8).

Monitoring en behandeling van neurologische toxiciteiten

Patiënten dienen de eerste week na de infusie 2-3 maal gecontroleerd te worden op klachten en verschijnselen van neurologische toxiciteiten in het gekwalificeerde behandelcentrum. De frequentie van de controle na de eerste week moet naar oordeel van de arts worden bepaald en moet gedurende ten minste 4 weken na de infusie worden voortgezet. De patiënten dienen geadviseerd te worden om onmiddellijk medische hulp te zoeken wanneer er klachten of verschijnselen van neurologische toxiciteit optreden en onmiddellijk behandeld te worden.

Als neurologische toxiciteit wordt vermoed, moet deze worden behandeld volgens de aanbevelingen in tabel 2. Andere oorzaken van neurologische symptomen moeten worden uitgesloten, waaronder vasculaire oorzaken. Ondersteunende therapie op intensive care moet worden verstrekt voor ernstige of levensbedreigende neurologische toxiciteiten.

Als gelijktijdig CRS wordt vermoed tijdens de neurologische toxiciteit, dien dan:

- corticosteroiden toe volgens de meer agressieve interventie op basis van de graad van CRS en van neurologische toxiciteit in tabel 1 en 2
- tocilizumab toe volgens de graad van CRS in tabel 1
- anti-epileptica toe volgens de graad van neurologische toxiciteit in tabel 2.

Tabel 2. Gradering neurologische toxiciteit (NT) en behandelrichtlijnen

NT-graad ^a	Corticosteroiden en anti-epileptica
Graad 1	<p>Start met niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) als profylaxe van insulsten.</p> <p>Indien 72 uur of langer na de infusie, observeer.</p> <p>Indien minder dan 72 uur na de infusie, dexamethason 10 mg i.v. om de 12 tot 24 uur gedurende 2-3 dagen.</p>
Graad 2	<p>Start met niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) als profylaxe van insulsten.</p> <p>Dexamethason 10 mg i.v. om de 12 uur gedurende 2-3 dagen of langer voor persisterende symptomen. Overweeg een geleidelijke afbouw van de dosis voor een totale blootstelling aan corticosteroiden van meer dan 3 dagen.</p> <p>Als er geen verbetering is na 24 uur gebruik of als er verergering van neurologische toxiciteit optreedt, verhoog dan de dosis en/of frequentie van dexamethason tot maximaal 20 mg i.v. om de 6 uur.</p> <p>Als er geen verbetering is na nogmaals 24 uur, als er snelle progressie van symptomen optreedt of als zich levensbedreigende complicaties voordoen, geef dan methylprednisolon (2 mg/kg oplaaddosis, gevolgd door 2 mg/kg verdeeld over 4 maal per dag; de dosis geleidelijk afbouwen binnen 7 dagen).</p>
Graad 3	<p>Start met niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) als profylaxe van insulsten.</p> <p>Dexamethason 10 tot 20 mg i.v. om de 8 tot 12 uur. Corticosteroiden worden niet aanbevolen voor geïsoleerde hoofdpijn van graad 3.</p> <p>Als er geen verbetering is na 24 uur of als er verergering van neurologische toxiciteit optreedt, verhoog dan methylprednisolon (dosis en frequentie zoals voor graad 2).</p> <p>Als hersenoedeem wordt vermoed, overweeg dan hyperventilatie en hyperosmolaire therapie. Geef een hoge dosis methylprednisolon (1-2 g, herhaal om de 24 uur, indien nodig; bouw de dosis geleidelijk af zoals klinisch geïndiceerd) en cyclofosfamide 1,5 g/m².</p>

NT-graad ^a	Corticosteroiden en anti-epileptica
Graad 4	<p>Start met niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) als profylaxe van insulsten.</p> <p>Dexamethason 20 mg i.v. om de 6 uur.</p> <p>Als er geen verbetering is na 24 uur of als er verergering van neurologische toxiciteit optreedt, verhoog dan methylprednisolon (dosis en frequentie zoals voor graad 2).</p> <p>Als hersenoedeem wordt vermoed, overweeg dan hyperventilatie en hyperosmolaire therapie. Geef een hoge dosis methylprednisolon (1-2 g, herhaal om de 24 uur, indien nodig; bouw de dosis geleidelijk af zoals klinisch geïndiceerd) en cyclofosfamide 1,5 g/m².</p>

^a NCI CTCAE v.4.03-criteria voor gradering van neurologische toxiciteiten.

Infecties en febrile neutropenie

Breyanzi mag niet worden toegediend aan patiënten met een klinisch significante, actieve infectie of inflammatoire aandoening. Ernstige infecties, waaronder levensbedreigende of fatale infecties, zijn opgetreden bij patiënten na toediening van dit geneesmiddel (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van infectie voor en na toediening en moeten op gepaste wijze worden behandeld. Profylactische antimicrobiële middelen moeten worden toegediend volgens de standaardrichtlijnen van de instelling.

Febrile neutropenie is waargenomen bij patiënten na behandeling met Breyanzi (zie rubriek 4.8) en kan gelijktijdig met CRS optreden. In het geval van febrile neutropenie moet de infectie worden beoordeeld en behandeld met breed spectrumantibiotica, vocht en andere ondersteunende zorg als dit medisch geïndiceerd is.

Virale reactivatie

Virale reactivatie (bijv. HBV, humaan herpesvirus 6 [HHV-6]) kan optreden bij immuungecompromitteerde patiënten.

Manifestaties van virale reactivatie kunnen de diagnose en een geschikte behandeling van bijwerkingen die gerelateerd zijn aan CAR-positieve T-cellen bemoeilijken en vertragen. Geschikte diagnostische evaluaties dienen te worden uitgevoerd om te helpen een onderscheid te maken tussen deze manifestaties en de bijwerkingen gerelateerd aan CAR-positieve T-cellen.

HBV-reactivatie, in sommige gevallen leidend tot fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden, kan optreden bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die gericht zijn tegen B-cellen. Voor patiënten met een voorgeschiedenis van HBV-infectie wordt profylactische antivirale suppressieve therapie aanbevolen om een HBV-activatie tijdens en na behandeling met Breyanzi te voorkomen (zie rubriek 5.1).

Serologische tests

Screening voor HBV, HCV en HIV moet worden uitgevoerd vóór het verzamelen van cellen voor de Breyanzi productie (zie rubriek 4.2).

Langdurige cytopenieën

Patiënten kunnen gedurende meerdere weken na lymfodepletie-chemotherapie en Breyanzi cytopenieën vertonen (zie rubriek 4.8). Het bloedbeeld moet worden gecontroleerd voor en na de toediening van Breyanzi. Langdurige cytopenieën moeten worden behandeld volgens de klinische richtlijnen.

Hypogammaglobulinemie

B-celaplasie leidend tot hypogammaglobulinemie kan optreden bij patiënten die behandeld worden met Breyanzi. Hypogammaglobulinemie is zeer vaak waargenomen bij met Breyanzi behandelde patiënten (zie rubriek 4.8). Immunoglobulinespiegels moeten worden gecontroleerd na de behandeling en worden behandeld volgens de klinische richtlijnen, inclusief voorzorgsmaatregelen tegen infecties, antibioticaprofylaxe en/of immunoglobulinesubstitutie.

Secundaire maligniteiten

Patiënten die behandeld zijn met Breyanzi kunnen secundaire maligniteiten ontwikkelen. Patiënten moeten levenslang worden gecontroleerd op secundaire maligniteiten. Wanneer zich een secundaire maligniteit van T-celoesprong voordoet, neem dan contact op met het bedrijf voor instructies over het afnemen van tumormonsters voor onderzoek.

Tumorlyssyndroom (TLS)

TLS kan voorkomen bij patiënten die behandeld worden met CAR-positieve T-celtherapieën. Om het risico op TLS te beperken, moeten patiënten met een verhoogd urinezuurgehalte of hoge tumorlast vóór de infusie met Breyanzi allopurinol of een andere profylaxe krijgen. Er moet gecontroleerd worden op klachten en verschijnselen van TLS en deze moeten worden behandeld volgens de klinische richtlijnen.

Overgevoeligheidsreacties

Allergische reacties kunnen optreden bij de infusie met Breyanzi. Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, kunnen het gevolg zijn van dimethylsulfoxide.

Interferentie met serologische tests

HIV en het lentivirus die gebruikt is voor de productie van Breyanzi hebben beperkte, korte stukken van identiek genetisch materiaal (RNA). Daarom kunnen enkele commerciële HIV-nucleïnezuurtests fout-positieve resultaten geven bij patiënten die Breyanzi hebben gekregen. Met Breyanzi behandelde patiënten mogen niet gescreend worden voor HIV met een op PCR gebaseerde test.

GVHD bij eerdere stamceltransplantatie

Het wordt niet aanbevolen dat patiënten die een allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan en actieve acute of chronische GVHD hebben, een behandeling krijgen vanwege het potentiële risico dat Breyanzi GVHD verergert.

Langetermijn follow-up

Om meer inzicht te krijgen in de veiligheid en werkzaamheid van Breyanzi op lange termijn wordt verwacht dat patiënten geïncludeerd worden in een register en dat ze in dit register worden opgevolgd.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 12,5 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 0,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 0,2 mmol (of 6,5 mg) kalium per injectieflacon. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten op een gecontroleerd kaliumdieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij de mens.

Monoklonale antilichamen gericht tegen de epidermale groeifactorreceptor (anti-EGFR mabs)

Langetermijn persistentie van CAR-positieve T-cellen kan worden beïnvloed door het daaropvolgende gebruik van anti-EGFR mabs, maar er zijn momenteel geen klinische gegevens beschikbaar.

Levende vaccins

De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins tijdens of na behandeling met Breyanzi is niet onderzocht. Vaccinatie met levende virale vaccins wordt niet aanbevolen gedurende ten minste 6 weken vóór het starten van lymfodepletie-chemotherapie, tijdens de behandeling en tot immuunherstel na de behandeling.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij mannen en vrouwen

De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden gecontroleerd met behulp van een zwangerschapstest vóór het begin van de behandeling met Breyanzi.

Zie de voorschrijfinformatie voor fludarabine en cyclofosfamide voor informatie over de noodzaak van effectieve anticonceptie bij patiënten die lymfodepletie-chemotherapie krijgen.

Er zijn onvoldoende gegevens over blootstelling om een aanbeveling te doen met betrekking tot de duur van anticonceptie na de behandeling met Breyanzi.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van lisocabtagene maraleucel bij zwangere vrouwen. Er is geen dieronderzoek met betrekking tot reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd om te bepalen of het bij toediening aan een zwangere vrouw schadelijk is voor de foetus (zie rubriek 5.3).

Het is niet bekend of lisocabtagene maraleucel kan worden overgedragen op de foetus. Op basis van het werkingsmechanisme kunnen de getransduceerde cellen foetale toxiciteit veroorzaken, inclusief B-cellymfocytopenie, als ze de placenta passeren. Breyanzi wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Zwangere vrouwen moeten worden geïnformeerd over de mogelijke risico's voor de foetus. Zwangerschap na de behandeling met Breyanzi dient te worden besproken met de behandelend arts.

Beoordeling van immunoglobulinegehalten en B-cellen bij pasgeborenen van moeders die met Breyanzi werden behandeld, moet worden overwogen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of lisocabtagene maraleucel in de moedermelk wordt uitgescheiden of overgedragen wordt aan het met moedermelk gevoede kind. Vrouwen die borstvoeding geven, moeten geadviseerd worden over het mogelijke risico voor het met moedermelk gevoede kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van lisocabtagene maraleucel op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Breyanzi kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Vanwege de kans op neurologische bijwerkingen, waaronder veranderde psychische gesteldheid of insulten met Breyanzi, moeten patiënten die Breyanzi krijgen zich onthouden van het rijden of het bedienen van zware of mogelijk gevaarlijke machines gedurende ten minste 8 weken na de infusie met Breyanzi.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen, ongeacht de graad, waren neutropenie (67%), anemie (48%), CRS (39%), vermoeidheid (38%) en trombocytopenie (37%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren CRS (17%), encefalopathie (11%), infectie met een niet gespecificeerd pathogeen (6%), neutropenie (4%), trombocytopenie (4%), afasie (4%), pyrexie (4%), bacteriële infectieziekten (4%), delirium (4%), tremor (4%), febriele neutropenie (3%) en hypotensie (3%).

De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of hoger omvatten neutropenie (63%), anemie (35%), trombocytopenie (29%), leukopenie (21%), infectie met een niet-gespecificeerd pathogeen (9%) en febriele neutropenie (8%).

Bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van de bijwerkingen zijn gebaseerd op gecombineerde gegevens afkomstig van 4 onderzoeken (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] en OUTREACH [017007]) met 314 volwassen patiënten met R/R grootcellig B-cellymfoom, gedefinieerd als DLBCL, PMBCL en FL3B, die een dosis lisocabtagene maraleucel toegediend kregen binnen het dosisbereik van $44-120 \times 10^6$ CAR-positieve levensvatbare T-cellen. De frequentie van de bijwerkingen in de klinische onderzoeken is gebaseerd op de frequentie van bijwerkingen ongeacht de oorzaak, terwijl een deel van de voorvallen van een bijwerking andere oorzaken kan hebben.

De gemelde bijwerkingen zijn hieronder weergegeven. Deze bijwerkingen worden weergegeven per MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Binnen elke frequentiegroep, worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3: Bijwerkingen geïdentificeerd met Breyanzi

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen ^a	Zeer vaak	Infecties – pathogeen niet-gespecificeerd Bacteriële infectieziekten
	Vaak	Virale infectieziekten Schimmelinfectieziekten
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie Anemie Trombocytopenie Leukopenie
	Vaak	Febriele neutropenie Lymfopenie Hypofibrinogenemie Pancytopenie
Immuunsysteem-aandoeningen	Zeer vaak	Cytokinereleasesyndroom Hypogammaglobulinemie
	Soms	Hemofagocytair lymfocytose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hypofosfatemie
	Soms	Tumorlysisyndroom
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Slapeloosheid Delier ^b
	Vaak	Angst
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn ^c Encefalopathie ^d Duizeligheid ^e Tremor ^f
	Vaak	Afasie ^g Perifere neuropathie ^h Visuele stoornis ⁱ Ataxie ^j Smaakstoornis ^k Cerebellair syndroom ^l Cerebrovasculaire aandoening ^m Insult ⁿ
	Soms	Gelaatsparalyse Hersenoedeem
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Tachycardie
	Vaak	Aritmie ^o Cardiomyopathie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie Hypertensie
	Vaak	Trombose ^p
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Hoesten Dyspneu ^q
	Vaak	Pleurale effusie Hypoxie Longoedeem

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Frequentie	Bijwerking
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Nausea Constipatie Diarree Abdominale pijn Braken
	Vaak	Gastro-intestinale bloeding ^f
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	Acuut nierletsel ^s
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid Pyrexie Oedeem ^t
	Vaak	Koude rillingen
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Infusiegerelateerde reactie

^a Infecties en parasitaire aandoeningen zijn gegroepeerd per MedDRA-groepsterm op hoog niveau

^b Delier omvat agitatie, delirium, waan, desoriëntatie, hallucinatie, hallucinatie visueel, prikkelbaarheid, rusteloosheid

^c Hoofdpijn omvat hoofdpijn, migraine, sinus hoofdpijn

^d Encefalopathie omvat amnesie, cognitieve stoornis, verwarde toestand, depersonalisatie-/derealisatiestoornis, verminderd bewustzijn, verstoring van het aandachtsvermogen, encefalopathie, vlakke stemming, lethargie, leuko-encefalopathie, bewustzijnsverlies, geheugenstoornis, verminderd geestelijk vermogen, psychische toestandsveranderingen, paranoia, slaperigheid, stupor

^e Duizeligheid omvat duizeligheid, presyncope, syncope

^f Tremor omvat essentiële tremor, intentietremor, rusttremor, tremor

^g Afasie omvat afasie, verwarde spraak, dysartrie, dysfonie, langzame spraak

^h Perifere neuropathie omvat hyperesthesie, hypo-esthesie, hyporeflexie, neuropathie perifeer, paresthesie, perifere motorische neuropathie, perifere sensorische neuropathie, gevoelsverlies

ⁱ Visuele stoornissen omvatten blindheid, blindheid unilateraal, blikverlamming, mydriase, nystagmus, gezichtsvermogen wazig, gezichtsveld uitval, gezichtsvermogen afgenomen

^j Ataxie omvat ataxie, loopstoornissen

^k Smaakstoornis omvat dysgeusie, smaakstoornis

^l Cerebellair syndroom omvat evenwichtsstoornis, dysdiadochokinese, dyskinesie, dysmetrie, hand-oogcoördinatie verstoord

^m Cerebrovasculaire aandoening omvat cerebrale infarctering, cerebrale veneuze trombose, intracraniale bloeding, transient ischaemic attack

ⁿ Insult omvat insult, status epilepticus

^o Aritmie omvat aritmie, atriale fibrillatie, atrioventriculair blok volledig, atrioventriculair blok tweedegraads, supraventriculaire tachycardie, ventriculaire tachycardie

^p Trombose omvat diepe veneuze trombose, embolie, longembolie, trombose, vena cava trombose, veneuze trombose ledemaat

^q Dyspneu omvat acuut ademhalingsstekort, dyspneu, inspanningsdyspneu, respiratoir falen

^r Gastro-intestinale bloeding omvat maagulcusbloeding, gastro-intestinale bloeding, rood bloedverlies per anum/rectum, melena, rectale hemorrhagie, bloeding bovenste deel maag-darmkanaal

^s Acuut nierletsel omvat acuut nierletsel, bloed creatinine verhoogd, glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd, renaal falen, nierfunctie verminderd, nierletsel

^t Oedeem omvat gegeneraliseerd oedeem, gelokaliseerd oedeem, oedeem, oedeem genitaal, oedeem perifeer, perifere zwelling, scrotaal oedeem, zwelling.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cytokinereleasesyndroom

CRS trad op bij 39% van de patiënten, van wie 3% CRS van graad 3 of 4 (ernstig of levensbedreigend) heeft ervaren. Er waren geen fatale voorvallen. Van de patiënten die na toediening van Breyanzi overleden, hadden er 4 persisterend CRS op het moment van overlijden. De mediane tijd tot het ontstaan was 5 dagen (bereik: 1 tot 14 dagen) en de mediane duur was 5 dagen (bereik: 1 tot 17 dagen).

De meest voorkomende manifestaties van CRS waren onder meer pyrexie (37%), hypotensie (18%), tachycardie (13%), koude rillingen (10%) en hypoxie (9%). Zie rubriek 4.4 voor monitoring en behandelrichtlijnen.

In klinische onderzoeken kregen 57 van de 314 patiënten (18%) tocilizumab en/of een corticosteroid voor CRS na infusie met Breyanzi. Drieëndertig patiënten (11%) kregen alleen tocilizumab, 21 (7%) kregen tocilizumab en een corticosteroid en 3 (1%) kregen alleen een corticosteroid.

Neurologische bijwerkingen

CAR-positieve T-celgeassocieerde neurologische toxiciteiten, beoordeeld door de onderzoeker, traden op bij 26% van de patiënten die Breyanzi kregen, waarvan 10% van deze patiënten toxiciteiten van graad 3 of 4 heeft ervaren (geen fatale bijwerkingen). De mediane tijd tot het begin van de eerste bijwerking was 9 dagen (bereik: 1 tot 66 dagen); 99% van alle neurologische toxiciteiten trad op binnen de eerste 8 weken na infusie met Breyanzi. De mediane duur van neurologische toxiciteiten was 10 dagen (bereik: 1 tot 84 dagen).

De meest voorkomende neurologische toxiciteiten bestonden uit encefalopathie (17%), tremor (10%), afasie (9%), delirium (6%), ataxie (4%), duizeligheid (3%) en hoofdpijn (3%). Insulten (1%) en hersenoedeem (0,3%) kwamen ook voor bij met Breyanzi behandelde patiënten. Zie rubriek 4.4 voor monitoring en behandelrichtlijnen van neurologische toxiciteiten.

Febriële neutropenie en infecties

Na toediening van Breyanzi is bij 9% van de patiënten febriële neutropenie waargenomen. Infecties (alle graden) traden op bij 39% van de patiënten. Bij 12% van de patiënten traden infecties op van graad 3 of hoger. Infecties van graad 3 of hoger met een niet-gespecificeerd pathogeen traden op bij 9% van de patiënten, bacteriële infecties traden op bij 4% van de patiënten, schimmelinfecties traden op bij 1% van de patiënten en virale infecties traden op bij 0,6% van de patiënten.

Opportunistische infecties (alle graden) zijn waargenomen bij 4% van de 314 patiënten die werden behandeld met Breyanzi in de gepoolde onderzoeken naar DLBCL, waarbij opportunistische infecties van graad 3 of hoger optraden bij 2% van de patiënten.

Bij de 314 met Breyanzi behandelde patiënten in de gecombineerde onderzoeken naar DLBCL werden 4 fatale infecties gemeld. Daarvan werd 1 gemeld als een fatale opportunistische infectie. Zie rubriek 4.4 voor monitoring en behandelrichtlijnen.

Langdurige cytopenieën

Cytopenie van graad 3 of hoger op dag 29 na toediening van Breyanzi trad op bij 39% van de patiënten en bestond uit trombocytopenie (31%), neutropenie (20%) en anemie (6%). Zie rubriek 4.4 voor monitoring en behandelrichtlijnen.

Van de in totaal 275 behandelde patiënten in TRANSCEND en TRANSCEND WORLD (cohort 1 en cohort 3) met als laboratoriumbevinding op dag 29 trombocytopenie van graad 3-4 (n = 88) of neutropenie van graad 3-4 (n = 60) of anemie van graad 3-4 (n = 18), voor wie laboratoriumresultaten voor cytopenie beschikbaar waren, was de mediane tijd (min., max.) tot resolutie (cytopenie hersteld tot graad 2 of lager) als volgt in dagen: trombocytopenie 41 dagen (5, 328), neutropenie 29 dagen (2, 336) en anemie 33 dagen (3, 150).

Hypogammaglobulinemie

Hypogammaglobulinemie trad op bij 12% van de patiënten. Zie rubriek 4.4 voor monitoring en behandelrichtlijnen.

Immunogeniciteit

Breyanzi kan antilichamen tegen dit geneesmiddel induceren. In TRANSCEND en TRANSCEND WORLD werd de humorale immunogeniciteit van Breyanzi gemeten door het bepalen van antilichamen tegen CAR vóór en na toediening. In de gecombineerde onderzoeken werden vooraf bestaande antitherapeutische antilichamen (ATA's) gedetecteerd bij 9% van de patiënten (29/309) en werden er door de behandeling geïnduceerde of gestimuleerde ATA's gedetecteerd bij 15% van de patiënten (46/304). Het verband tussen de ATA-status en de werkzaamheid, veiligheid of farmacokinetiek was niet eenduidig vanwege het beperkte aantal patiënten met ATA's.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar van klinisch onderzoek met betrekking tot overdosering met Breyanzi.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antineoplastische middelen, ATC-code: **nog niet toegewezen**

Werkingsmechanisme

Breyanzi is een op CD19 gerichte, genetisch gemodificeerde, autologe, cellulaire immuuntherapie toegediend als een gedefinieerde samenstelling om de variabiliteit van de dosis CD8+ en CD4+ T-cellen te reduceren. De CAR bestaat uit een *single-chain variable fragment* (scFv) afgeleid van een FMC63 monoklonaal antilichaam van muisorigine, een IgG4-scharnierregio, een CD28-transmembraandomein, een 4-1BB (CD137) co-stimuloir domein, en een CD3-zeta activatiedomein. CD3-zeta signalering is van essentieel belang voor de initiatie van T-celactivatie en antitumoractiviteit, terwijl de signalering van 4-1BB (CD137) de expansie en persistentie van Breyanzi verhoogt (zie ook rubriek 5.2).

De binding van CAR aan CD19 dat tot expressie komt op het celoppervlak van tumoren en normale B-cellen induceert de activatie en proliferatie van CAR-positieve T-cellen, de vrijgifte van pro-inflammatoire cytokines en cytotoxische dood van targetcellen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

TRANSCEND

De antitumoractiviteit en veiligheid van Breyanzi zijn beoordeeld in een open-label, éénarmig multicentrisch onderzoek, TRANSCEND (017001) bij patiënten met recidiverend of refractair (R/R) agressief B-cel-non-hodgkinlymfoom (B-cel-NHL). Patiënten \geq 18 jaar met R/R DLBCL niet nader gespecificeerd, in overeenstemming met de WHO-classificatie uit 2008, waaronder DLBCL als gevolg van indolent lymfoom (getransformeerd van folliculair lymfoom, marginale zone lymfoom, chronische lymfatische leukemie/kleincellig lymfocytair lymfoom (CLL/SLL), macroglobulinemie van Waldenström, of anders), en hooggradig B-cellymfoom; primair mediastinaal grootcellig B-

cellymfoom (PMBCL) en folliculair lymfoom van graad 3B (FL3B) kwamen in aanmerking wanneer zij ten minste 2 kuren behandeling hadden gekregen of na autologe hematopoëtische stamceltransplantatie. Patiënten met andere subtypes van DLBCL werden niet geïncludeerd in het onderzoek en de voordelen zijn niet tegen de risico's afgewogen. In het onderzoek werden patiënten geïncludeerd met een *Eastern Cooperative Group* (ECOG-) prestatiestatus ≤ 2 , eerdere autologe en/of allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) en betrokkenheid van secundair CZS-lymfoom. Patiënten die eerder een op CD19 gerichte therapie hadden gekregen, kwamen in aanmerking voor inclusie, op voorwaarde dat CD19-positiviteit op enig moment na de op CD19 gerichte therapie was bevestigd met een tumorbiopsie. Patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min, alanineaminotransferase > 5 maal de bovengrens van normaal of linkerventriekjectiefractie $< 40\%$ werden uitgesloten van het onderzoek.

Er was geen minimale vereiste voor bloedtellingen; patiënten kwamen in aanmerking voor deelname wanneer zij op basis van beoordeling door de onderzoeker een toereikende beenmergfunctie hadden voor het ontvangen van lymfodepletie-chemotherapie. Zie tabel 4 voor demografische en ziektegerelateerde basiseenkenmerken.

De behandeling bestond uit lymfodepletie-chemotherapie (LD-chemotherapie), fludarabine 30 mg/m²/dag en cyclofosfamide 300 mg/m²/dag gedurende 3 dagen, gevolgd door Breyanzi 2 tot 7 dagen later. Bij de patiënten die werden behandeld binnen het bereik van $44\text{-}120 \times 10^6$ CAR-positieve levensvatbare T-cellen, was de mediane dosis Breyanzi 87×10^6 CAR-positieve levensvatbare T-cellen.

Antikankertherapie voor het beheersen van de ziekte (overbruggingstherapie) was toegestaan tussen aferese en lymfodepletie. Van de 229 patiënten die behandeld waren met Breyanzi, kreeg 60% antikankerbehandeling voor ziektebeheersing; het type en de duur van overbruggingstherapie waren volgens het oordeel van de onderzoeker.

De mediane tijd vanaf leukaferese tot beschikbaarheid van het product was 24 dagen (bereik: 17 tot 51 dagen). Bovendien was de gemiddelde tijd vanaf leukaferese tot infusie 38,5 dagen (bereik: 27 tot 156 dagen).

Van de 298 patiënten die leukaferese ondergingen, voor wie Breyanzi werd geproduceerd in het dosisbereik van $44\text{-}120 \times 10^6$ CAR-positieve levensvatbare T-cellen, kregen 229 patiënten Breyanzi en 69 patiënten niet. Bij deze 69 patiënten waren er 27 gevallen van productiefalen, waarbij 2 patiënten geen Breyanzi kregen en 25 patiënten behandeld werden met een onderzoeksgeneesmiddel dat niet voldeed aan de specificaties voor vrijgifte. Tweeënvertig andere patiënten werden niet behandeld met Breyanzi, met als meest voorkomende reden overlijden ($n = 29$) of ziektecomplicaties ($n = 6$). Het aantal patiënten bij wie de werkzaamheid beoordeelbaar was, bedroeg 216 (werkzaamheidsset). Bij 13 patiënten was de werkzaamheid niet beoordeelbaar, onder wie 10 patiënten die geen positron-emissietomografie-positieve (PET-positieve) ziekte vertoonden bij baseline of bij wie PET-positieve ziekte niet bevestigd werd na antikankerbehandeling voor ziektecontrole door een onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee*, IRC), en bij 3 patiënten vanwege andere redenen.

In tabel 4 wordt een samenvatting gegeven van de basiseenkenmerken van de patiënt en van de ziekte in het TRANSCEND-onderzoek.

Tabel 1: Demografische en ziektegerelateerde basiseenkenmerken voor TRANSCEND

Kenmerk	Alle patiënten die leukaferese hebben ondergaan (n=298)	Behandeld met Breyanzi (n=229)
Mediane leeftijd, jaar (bereik)	62,0 (18; 82)	62,0 (18; 82)

Kenmerk	Alle patiënten die leukaferese hebben ondergaan (n=298)	Behandeld met Breyanzi (n=229)
≥ 65 jaar, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 jaar, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Geslacht, n (%)		
Man	197 (66,1)	153 (66,8)
Vrouw	101 (33,9)	76 (33,2)
Eerdere HSCT, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Autologe HSCT	100 (33,6)	84 (36,7)
Allogene HSCT	11 (3,7)	8 (3,5)
ECOG-prestatiestatus		
ECOG 0-1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
Subtype ziektehistologie, n (%)		
DLBCL, niet nader gespecificeerd	142 (47,7)	117 (51,1)
DLBCL getransformeerd van indolent lymfoom	87 (29,2)	60 (26,2)
Hooggradig B-cellymfoom ^a	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Mediane aantal eerdere behandelingen (bereik)	3 (1-12)	3 (1-8)
Chemorefractair ^b , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Refractair ^c , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Recidiverend ^d , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Secundair CZS-lymfoom op het moment van infusie met Breyanzi, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Nooit CR bereikt bij eerdere behandelingen, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

^a Herindelingen van MYC en BCL2 en/of BCL6 met histologie van DLBCL.

^b Chemorefractair is gedefinieerd als het ervaren van stabiele ziekte (SD) of progressieve ziekte (PD) bij de laatste chemobevattende behandeling of recidiverend < 12 maanden na autologe stamceltransplantatie.

^c De status was refractair als een patiënt minder dan een complete respons (CR) had bereikt op de laatste eerdere behandeling.

^d De status was recidiverend als een patiënt CR had bereikt op de laatste eerdere behandeling.

De werkzaamheid werd beoordeeld op basis van het primaire eindpunt, het algehele responspercentage (ORR) en de secundaire eindpunten, waaronder percentage complete respons (CR), duur van respons (DOR) bepaald door een onafhankelijke beoordelingscommissie (tabel 5 en figuur 1). De mediane follow-upperiode tijdens het onderzoek was 19,9 maanden (bereik: 0,2 tot 45,2 maanden).

Tabel 2: TRANSCEND onderzoek: responspercentage, duur van respons (beoordeling IRC)

	Alle patiënten die leukafereze hebben ondergaan (n=298)	Werkzaamheidsset (n=216)
Algehele responspercentage^a, n (%) [95%-BI]	179 (60,1) [54,3; 65,7]	157 (72,7) [66,2; 78,5]
Complete respons, n (%) [95%-BI]	128 (43,0) [37,3; 48,8]	115 (53,2) [46,4; 60,0]
Partiële respons, n (%) [95%-BI]	51 (17,1) [13,0; 21,9]	42 (19,4) [14,4; 25,4]
Duur van respons (DOR)^{a,b} (maanden)	n=179	n=157
Mediaan [95% -BI] ^c	16,8 [8,0; NB]	20,2 [8,2; NB]
Bereik	0,0; 27,4	0,0; 27,4
DOR indien beste respons CR^{a,b} (maanden)	n=128	n=115
Mediaan [95%-BI] ^c	26,1 [23,1; NB]	26,1 [23,1; NB]
Bereik	0,0; 27,4	0,0; 27,4

BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; IRC = onafhankelijke beoordelingscommissie; NB = niet bereikt

^a Volgens de Lugano 2014-criteria, beoordeeld door de IRC.

^b Overlijden na instelling van antikankerbehandeling werd als bijwerkingen beschouwd.

^c Kaplan Meier-methode werd gebruikt om tweezijdige 95%-BI's te verkrijgen.

+ Nog lopend.

De mediane tijd tot respons (CR of partiële respons [PR]) was 1,0 maanden (bereik: 0,7 tot 8,9 maanden). De mediane tijd tot CR was 1,0 maanden (bereik: 0,8 tot 12,5 maanden). De duur van respons was langer bij patiënten die een CR bereikten in vergelijking met patiënten met PR als beste respons.

In het TRANSCEND-onderzoek werden 6 patiënten met secundair CZS-lymfoom behandeld en beoordeeld voor de werkzaamheid. Drie van deze 6 patiënten bereikten een CR; 2 van de 3 patiënten hadden een duurzame remissie van 23 maanden die bleef aanhouden na voltooiing van het onderzoek. Het veiligheidsprofiel van deze patiënten met secundair CZS-lymfoom kwam overeen met het profiel dat werd waargenomen in de algemene populatie.

In de werkzaamheidsset bedroegen de ORR-resultaten bij PMBCL en FL3B respectievelijk 79% (11/14 patiënten) en 100% (4/4 patiënten). De CR-percentages bedroegen 50% voor PMBCL en 100% voor FL3B. Het veiligheidsprofiel kwam overeen bij al deze subtypes.

In de werkzaamheidsset bedroegen de ORR-resultaten bij patiënten met DLBCL, getransformeerd (t) als gevolg van voorafgaand indolent lymfoom van FL, marginale zone lymfoom (MZL), chronische lymfatische leukemie/kleincellig lymfocytair lymfoom (CLL/SLL) en macroglobulinemie van Waldenström (MW) respectievelijk 86% (38/44 patiënten), 43% (3/7 patiënten), 50% (2/4 patiënten) en 50% (1/2 patiënten). CR-percentages bedroegen respectievelijk 61,4% voor tFL, 29% voor tMZL, 25% voor tCLL/SLL (syndroom van Richter) en 0% voor MW. Het veiligheidsprofiel kwam overeen bij al deze subtypes. Duurzame remissies (d.w.z. DOR \geq 12 maanden) zijn waargenomen bij patiënten met tFL en tMZL, hoewel er zeer beperkte ervaring is voor patiënten met tCLL/SLL (4 patiënten) en tMW (2 patiënten), bij wie maximale DOR's van respectievelijk 2 en 5,3 maanden zijn waargenomen. Het veiligheidsprofiel kwam overeen bij al deze subtypes.

In klinisch onderzoek met Breyanzi waren 89 van de 229 patiënten (39%) in het TRANSCEND-onderzoek 65 jaar of ouder en 19 (8%) 75 jaar of ouder. De veiligheid en werkzaamheid van Breyanzi die bij deze patiënten werden waargenomen, waren vergelijkbaar met die van jongere patiënten.

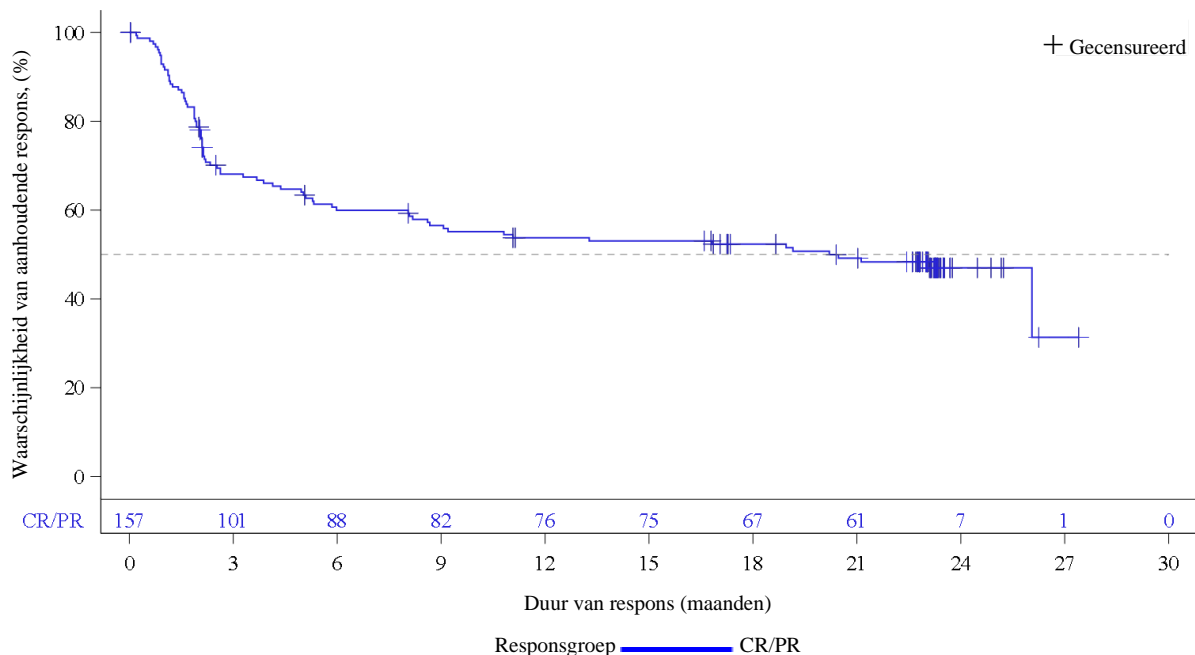
Elf patiënten kregen eerder een op CD19 gerichte therapie en hadden werkzaamheids- en veiligheidsuitkomsten die vergelijkbaar waren met die bij de algemene populatie. Bij alle patiënten kwam CD19 tot expressie vóór de infusie van Breyanzi.

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Breyanzi voor patiënten met een *Eastern Cooperative Group* (ECOG-) prestatiestatus van 2 vóór aferese (4 patiënten), en eerdere allogene HSCT (8 patiënten).

Van de 229 patiënten die behandeld werden met Breyanzi, kregen de meeste patiënten (n = 209) Breyanzi binnen het aanbevolen bereik van 0,8 tot 1,2 voor de verhouding van CD4:CD8. Er is beperkte ervaring met het gebruik van Breyanzi buiten dit bereik voor de verhouding van CD4:CD8 (n = 19 hoger dan 1,2; n = 1 lager dan 0,8), waardoor de interpretatie van de gegevens in deze subgroep wordt beperkt.

Van de 115 patiënten die een CR bereikten, hadden er 82 (71%) een remissie die ten minste 6 maanden duurde en hadden er 72 (63%) een remissie die ten minste 12 maanden duurde.

Figuur 1: Duur van respons voor responders beoordeeld door de IRC op basis van beste algehele respons, werkzaamheidsset van TRANSCEND



CR = complete respons; PR = partiële respons.

Overlijden na instelling van de anti-kanker behandeling werd als een bijwerking beschouwd.

Elf proefpersonen met een voorgeschiedenis van hepatitis B of hepatitis C werden behandeld met Breyanzi zonder reactivatie van hepatitis, terwijl zij antivirale suppressieve therapie kregen volgens de klinische richtlijnen (zie rubriek 4.4).

TRANSCEND WORLD

TRANSCEND WORLD is een momenteel actief éénarmig, multicentrisch fase 2-onderzoek. Het doel van cohort 1 is het verkrijgen van klinische ervaring met Breyanzi in Europa voor de behandeling van volwassen patiënten met 3L-positief grootcellig B-cellymfoom, gedefinieerd als R/R DLBCL

(DLBCL, niet nader gespecificeerd [*de novo*], getransformeerd FL), hooggradig B-cellymfoom met herindelingen van MYC en BCL2 en/of BCL6 met histologie van DLBCL en FL3B in overeenstemming met de WHO-classificatie uit 2016. Patiënten die eerder waren behandeld met een op CD19 gerichte therapie, werden uitgesloten van het onderzoek. Zie tabel 6 hieronder voor de demografische en ziektegerelateerde basiskkenmerken.

Tabel 6: Demografische en ziektegerelateerde basiskkenmerken voor TRANSCEND WORLD (cohort 1)

Kenmerk	Alle patiënten die leukafereze hebben ondergaan (n=45)	Behandeld met Breyanzi (n=36)
Mediane leeftijd, jaar (bereik)	64,0 (26; 73)	61,5 (26,0; 72,0)
≥ 65 jaar, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 jaar, n (%)	0	0
Geslacht, n (%)		
Man	30 (66,7)	25 (69,4)
Vrouw	15 (33,3)	11 (30,6)
Eerdere HSCT, n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
Autologe HSCT	14 (31,1)	12 (33,3)
Allogene HSCT	0	0
ECOG-prestatiestatus (bij de screening)	26 (57,8)	19 (52,8)
ECOG 0-1, n (%)	18 (40,0)	16 (44,4)
ECOG 2, n (%)	1 (2,2)	1 (2,8)
Subtype ziektehistologie, n (%)		
DLBCL, niet nader gespecificeerd	36 (80,0)	31 (87,0)
Hooggradig B-cellymfoom ^a	7 (15,6)	4 (11,1)
PMBCL	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Chemorefractair ^b , n (%)	37 (82,2)	29 (80,6)
Refractair ^c , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Recidiverend ^d , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

^a Herindelingen van MYC en BCL2 en/of BCL6 met histologie van DLBCL.

^b Chemorefractair is gedefinieerd als een toestand van stabiele ziekte (SD) of progressieve ziekte (PD) na de laatste chemobevattende behandeling of recidief < 12 maanden na autologe stamceltransplantatie.

^c De status was refractair als een patiënt minder dan een complete respons (CR) had bereikt op de laatste eerdere behandeling.

^d De status was recidiverend als een patiënt CR had bereikt op de laatste eerdere behandeling.

Op het moment van de meest recente afkapdatum voor gegevensverzameling (4 januari 2021) hadden 45 patiënten in cohort 1 leukafereze ondergaan en waren 36 patiënten behandeld met Breyanzi, met een mediane follow-upperiode van 11,6 maanden. De mediane tijd vanaf leukafereze tot beschikbaarheid van het product was 29 dagen (bereik: 24 tot 38 dagen). In de met Breyanzi behandelde groep was de ORR 61,1% (95%-BI: 43,5-76,9) en was het CR-percentage 33,3% (95%-

BI: 18,6-51,0). De ziektelast en demografische baselinekenmerken waren indicatief voor gevorderde, agressieve ziektekenmerken. Het veiligheidsprofiel van Breyanzi kwam overeen met de totale gepoolde veiligheidspopulatie. Zie rubriek 4.8 voor bijwerkingen die in verband zijn gebracht met lisocabtagene maraleucel.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Breyanzi in een of meerdere subgroepen van pediatriese patiënten bij pediatriese patiënten die ten minste 6 kg wegen voor de behandeling van rijpe B-celneoplasmata (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In TRANSCEND vertoonde Breyanzi na de infusie een initiële expansie gevolgd door een bi-exponentiële afname. De mediane tijd van de maximale expansie in perifere bloed trad 11 dagen na de eerste infusie op. Breyanzi was tot 2 jaar aanwezig in perifere bloed.

Responders (n = 150) hadden een 2,85 maal hogere mediane C_{max} dan niet-responders (n = 45) (33 766,0 t.o.v. 11 846,0 kopieën/ μ g). Responders hadden een 2,22 maal hogere mediane AUC_{0-28d} dan niet-responders (257 769,0 t.o.v. 116 237,3 dag*kopieën/ μ g).

Patiënten < 65 jaar (N = 145) hadden een respectievelijk 2,93 maal en 2,35 maal hogere mediane C_{max} en AUC_{0-28d} in vergelijking met patiënten \geq 65 jaar (N = 102, onder wie 77 patiënten met een leeftijd van 65 - 74 jaar, 24 patiënten met een leeftijd van 75 - 84 jaar en 1 patiënt met een leeftijd van > 85 jaar). Geslacht en lichaamsgewicht vertoonden geen duidelijk verband met de C_{max} en de AUC_{0-28d} .

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Genotoxiciteitsassays en carcinogeniciteitsonderzoeken werden niet uitgevoerd.

In vitro uitgevoerde expansieonderzoeken met gezonde donoren en patiënten toonden geen bewijs voor transformatie en/of immortalisatie en geen preferentiële integratie vlakbij belangrijke genen in Breyanzi T-cellen.

Gezien de aard van het product werden niet-klinische onderzoeken naar de vruchtbaarheid, reproductie en ontwikkeling niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cryostor CS10
Natriumchloride
Natriumgluconaat
Natriumacetaattrihydraat
Kaliumchloride
Magnesiumchloride
Humaan albumine
N-acetyl-DL-tryptofaan
Caprylzuur
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon indien bewaard in de dampfase van vloeibare stikstof

13 maanden.

Na ontdooien

Het product moet onmiddellijk na het ontdooien worden toegediend. De bewaartijden en -condities tijdens gebruik mogen niet meer dan 2 uur bedragen bij kamertemperatuur (15-25 °C).

Niet opnieuw invriezen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Om ervoor te zorgen dat levensvatbare cellen beschikbaar zijn voor toediening bij de patiënt moet Breyanzi bevroren worden bewaard en getransporteerd in de dampfase van vloeibare stikstof (≤ -130 °C) en moet bevroren blijven tot de patiënt klaar is voor de behandeling. Niet opnieuw invriezen na ontdooien.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ontdooien, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Breyanzi wordt geleverd in voor cryopreservatie geschikte injectieflacons vervaardigd van cyclisch olefinecopolymeer. Elke injectieflacon van 5 ml bevat 4,6 ml celdispersie.

De CAR-positieve levensvatbare T-cellen (CD8+ T-celcomponent of CD4+ T-celcomponent) worden geleverd in afzonderlijke dozen met maximaal 4 injectieflacons van elke component, afhankelijk van de concentratie CAR-positieve levensvatbare T-cellen van het gecryopreserveerde geneesmiddel.

De dozen met de CD8+ celcomponent en de CD4+ celcomponent zijn verpakt in één enkele omdoos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan hantering of toediening van het geneesmiddel

- Binnen het behandelcentrum moet Breyanzi worden getransporteerd in gesloten, breukvaste, lekbestendige containers.
- Dit geneesmiddel bevat humane bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Breyanzi hanteren, moeten gepaste voorzorgsmaatregelen treffen (dragen van handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming) om mogelijke overdracht van besmettelijke ziekten te vermijden.

Bereiding vóór toediening

Vóór het ontdooien van de injectieflacons

- Bevestig dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatiegegevens van de patiënt op de verzenddoos.

- Breyanzi bestaat uit CAR-positieve levensvatbare T-cellen geformuleerd als afzonderlijke CD8+ en CD4+ celcomponenten; er is een afzonderlijk ‘vrijgifte voor infusie’-certificaat (RfIC) voor elke celcomponent. Lees het RfIC (vastgehecht in de verzenddoos) voor informatie over het benodigde aantal spuiten en het toe te dienen volume van de CD8+ en CD4+ celcomponenten (etiketten voor de spuiten zijn bij het RfIC geleverd).
- Bevestig op voorhand de infusietijd en pas het tijdstip om te starten met het ontdooien van Breyanzi aan zodat het beschikbaar is voor infusie wanneer de patiënt klaar is.

Opmerking: Zodra de injectieflacons met CAR-positieve levensvatbare T-cellen (CD8+ en CD4+ celcomponenten) uit de bevroren opslag zijn verwijderd, moeten ze verder ontdooit worden en moeten de cellen binnen de 2 uur worden toegediend.

Ontdooien van de injectieflacons

- Bevestig dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatiegegevens van de patiënt op de doos en het ‘vrijgifte voor infusie’-certificaat (RfIC).
- Verwijder de doos met de CD8+ celcomponent en de doos met de CD4+ celcomponent uit de doos.
- Open elke binnendoos en controleer de injectieflacon(s) visueel op beschadiging. Neem contact op met het bedrijf als de injectieflacons beschadigd zijn.
- Verwijder de injectieflacons voorzichtig uit de dozen, plaats de injectieflacons op een beschermende onderlegger en ontdooi bij kamertemperatuur. Ontdooi alle injectieflacons gelijktijdig. **Zorg ervoor dat de CD8+ en CD4+ celcomponenten van elkaar gescheiden blijven.**

Dosisbereiding

- Op basis van de concentratie CAR-positieve levensvatbare T-cellen voor elke component kan meer dan één injectieflacon van elke CD8+ en CD4+ celcomponent nodig zijn om een volledige dosis te verkrijgen. Voor elke ontvangen injectieflacon met CD8+ of CD4+ celcomponent moet een nieuwe spuit worden bereid.

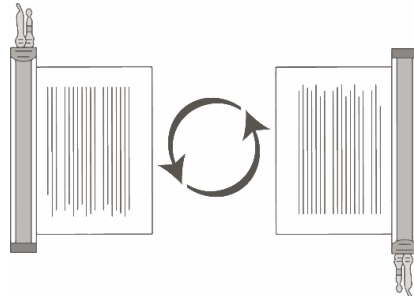
Opmerking: Het op te trekken en toe te dienen volume kan voor elke component verschillen.

- Elke injectieflacon van 5 ml bevat een totaal extraheerbaar volume van 4,6 ml CD8+ of CD4+ T-celcomponent. Op het ‘vrijgifte voor infusie’-certificaat (RfIC) voor elke component staat het volume (ml) cellen vermeld dat in elke spuit moet worden opgetrokken. Gebruik de spuit met de kleinste luerlocktip (1 ml tot 5 ml) die nodig is om het gespecificeerde volume op te trekken uit elke injectieflacon. Een spuit van 5 ml mag niet worden gebruikt voor volumes van minder dan 3 ml.
- **Bereid de spuit(en) met de CD8+ celcomponent eerst.** Bevestig dat de identificatiegegevens van de patiënt op het etiket van de spuit met de CD8+ celcomponent overeenkomt met de identificatiegegevens van de patiënt op het etiket van de injectieflacon met de CD8+ celcomponent. Plak de spuitetiketten van de CD8+ celcomponent op de spuit(en) alvorens het vereiste volume in de spuit(en) op te trekken.
- Herhaal het proces voor de CD4+ celcomponent.

Opmerking: Het is belangrijk om te bevestigen dat het volume dat voor elke celcomponent is opgetrokken, overeenkomt met het volume dat gespecificeerd staat in het overeenkomstige ‘vrijgifte voor infusie’-certificaat (RfIC).

Het optrekken van het vereiste volume cellen uit elke injectieflacon in een afzonderlijke spuit moet worden uitgevoerd met behulp van de volgende instructies:

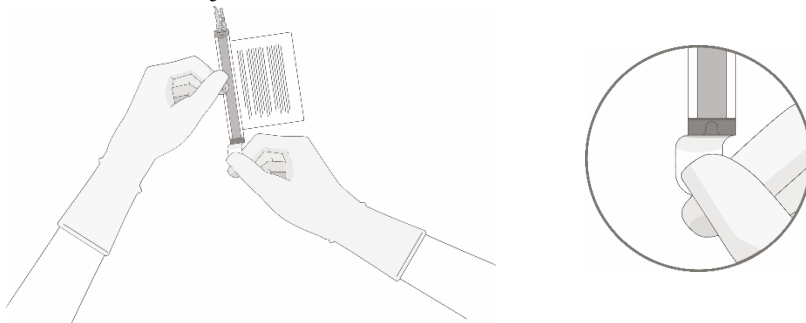
1. Houd de ontdooid injectieflacon(s) rechtop en keer de injectieflacon(s) voorzichtig om, zodat het celproduct kan mengen. Als er klontjes aanwezig zijn, moet(en) de injectieflacon(s) continu voorzichtig worden omgekeerd totdat de klontjes zijn opgelost en de cellen gelijkmatig geresuspendeerd zijn.



Injectieflacon rechtop Injectieflacon omgekeerd

2. Controleer de ontdooid injectieflacon(s) visueel op beschadiging of lekkage. Gebruik ze niet als de injectieflacon beschadigd is of als de klontjes niet oplossen; neem dan contact op met het bedrijf. De vloeistof in de injectieflacons moet licht ondoorzichtig tot ondoorzichtig, kleurloos tot geel of bruingeel zijn.
3. Verwijder de polyaluminium afsluiting (indien aanwezig) van de onderkant van de injectieflacon en reinig het septum met een alcoholdoekje. Laat het aan de lucht drogen alvorens verder te gaan.

OPMERKING: De afwezigheid van de polyaluminium afsluiting heeft geen invloed op de steriliteit van de injectieflacon.

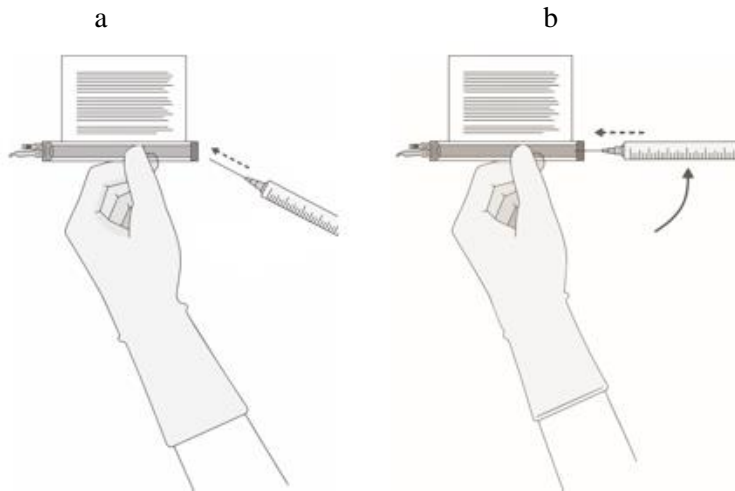


4. Houd de injectieflacon(s) rechtop, knip de verzegeling op de lijn van het buisje aan de bovenkant van de injectieflacon net boven het filter af om het luchtventiel op de injectieflacon te openen.

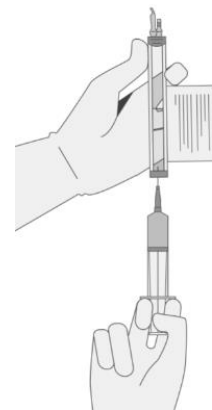
OPMERKING: Zorg ervoor dat u het juiste buisje kiest met het filter. Knip ALLEEN op de lijn van het buisje met een filter.



5. Houd een spuit met een 1-1½ inch (2,5-3,8 cm) 20G-naald vast met de opening van de naald weg van het septum van de toegangspoort.
 - a. Steek de naald in het septum onder een hoek van 45°-60° om het septum van de toegangspoort door te prikken.
 - b. Maak de hoek van de naald geleidelijk groter terwijl de naald in de injectieflacon gaat.



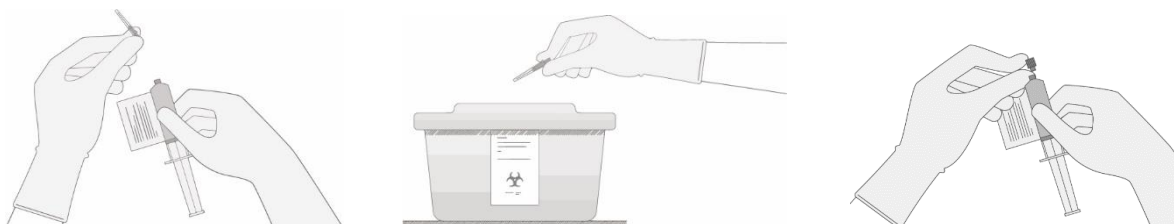
6. Trek het beoogde volume langzaam op ZONDER lucht in de spuit te trekken (zoals gespecificeerd in het ‘vrijgifte voor infusie’-certificaat (RfIC)).



7. Controleer de spuit zorgvuldig op tekenen van klontjes of bezinksel alvorens verder te gaan. Neem contact op met het bedrijf als er klontjes of bezinksel aanwezig is.
8. Controleer dat het volume van de CD8+/CD4+ celcomponent overeenkomt met het volume dat gespecificeerd is voor de relevante component in het ‘vrijgifte voor infusie’-certificaat (RfIC).

Nadat het volume is gecontroleerd: breng de injectieflacon en spuit in een horizontale positie, en verwijder de naald met de spuit uit de injectieflacon.

Maak de naald voorzichtig los van de spuit en plaats de dop op de spuit.



9. Blijf de injectieflacon horizontaal houden en plaats hem terug in de doos om lekkage uit de injectieflacon te vermijden.
10. Voer alle ongebruikte Breyanzi af (zie rubriek 6.6).

Toediening

Voor aanvullende informatie over toediening, zie rubriek 4.2.

- Gebruik intraveneus 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie om alle infuuslijnen door te spoelen vóór en na toediening van elke CD8+ of CD4+ celcomponent.
- Dien de CD8+ celcomponent eerst toe. Het volledige volume van de CD8+ celcomponent wordt intraveneus toegediend met een infusiesnelheid van ongeveer 0,5 ml/minuut via de dichtstbijzijnde poort of Y-arm (*piggyback*, secundaire infusie).
- Als er meer dan één spuit nodig is voor een volledige dosis van de CD8+ celcomponent, wordt het volume in elke spuit achtereenvolgens toegediend zonder enige tijd te laten tussen het toedienen van de inhoud van de spuiten (tenzij er een klinische reden is om met toediening te wachten, bijv. een infusiereactie). Spoel na toediening van de CD8+ celcomponent de lijnen door met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.
- Dien de CD4+ celcomponent toe onmiddellijk nadat de toediening van de CD8+ celcomponent is voltooid aan de hand van dezelfde stappen en infusiesnelheid als beschreven voor de CD8+ celcomponent. Spoel na toediening van de CD4+ celcomponent de lijnen door met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie en gebruik voldoende spoelvloeistof om ervoor te zorgen dat de lijnen en de volledige lengte van de i.v. katheter vrij zijn. De infusieduur varieert en is doorgaans minder dan 15 minuten per component.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Ongebruikt geneesmiddel en al het materiaal dat in aanraking is gekomen met Breyanzi (vast en vloeibaar afval) dienen te worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval overeenkomstig lokale richtlijnen voor het hanteren van materiaal van menselijke oorsprong.

Onbedoelde blootstelling

- In geval van onbedoelde blootstelling moeten de lokale richtlijnen voor het hanteren van materiaal van menselijke oorsprong worden gevolgd. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Breyanzi, moeten worden ontsmet met een geschikt ontsmettingsmiddel.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1631/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJJ}

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stoffen

Juno Therapeutics Inc.
1522 217th Pl. SE
Bothell
WA 98021
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Belangrijke elementen:

Beschikbaarheid van tocilizumab en kwalificatie van het centrum via het gecontroleerde distributieprogramma

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat ziekenhuizen en hun geassocieerde centra die Breyanzi verstrekken, gekwalificeerd zijn in overeenstemming met het overeengekomen gecontroleerde distributieprogramma door:

- te zorgen voor onmiddellijke toegang in het centrum tot 1 dosis tocilizumab per patiënt voorafgaand aan de infusie van Breyanzi. Het behandelcentrum moet ook toegang hebben tot een extra dosis tocilizumab binnen 8 uur na elke vorige dosis. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is als gevolg van een tekort dat wordt vermeld op de door het Europees Geneesmiddelenbureau gepubliceerde tekortenlijst (*EMA shortage catalogue*), moet worden verzekerd dat geschikte alternatieve maatregelen op de locatie beschikbaar zijn om cytokinereleasesyndroom (CRS) anders dan met tocilizumab te behandelen.
- ervoor te zorgen dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die betrokken zijn bij de behandeling van een patiënt, het educatieve programma hebben voltooid.

Educatief programma

Voorafgaand aan de introductie van Breyanzi in elke lidstaat moet de vergunninghouder met de nationale bevoegde instantie overeenstemming bereiken over de inhoud en de vorm van de opleidingsmaterialen.

Educatief programma voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die verwacht worden Breyanzi voor te schrijven, te verstrekken en toe te dienen, zullen de gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg krijgen met daarin informatie over:

- identificatie van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen;
- behandeling van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen;
- adequate controle van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen;
- verstrekken van alle relevante informatie aan patiënten;
- zorgen voor onmiddellijke toegang in het centrum tot 1 dosis tocilizumab per patiënt voorafgaand aan de infusie van Breyanzi. Het behandelcentrum moet toegang hebben tot een extra dosis tocilizumab binnen 8 uur na elke vorige dosis. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is als gevolg van een tekort dat wordt vermeld op de door het Europees Geneesmiddelenbureau gepubliceerde tekortenlijst (*EMA shortage catalogue*), moet worden verzekerd dat geschikte alternatieve maatregelen op de locatie beschikbaar zijn om CRS anders dan met tocilizumab te behandelen;
- contactgegevens voor tumormonstertesten na ontwikkeling van een secundaire maligniteit veroorzaakt door T-cellen.
- het verstrekken van informatie over de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van het follow-uponderzoek en het belang om een bijdrage te leveren voor een dergelijk onderzoek.
- zorgen dat bijwerkingen op adequate en gepaste wijze worden gemeld.
- zorgen dat gedetailleerde instructies over de ontdooiprocedure worden gegeven.

Educatief programma voor patiënten

Alle patiënten die Breyanzi krijgen, krijgen een patiëntenwaarschuwingskaart die de volgende belangrijke berichten vermeldt:

- de risico's van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen in verband met Breyanzi;

- de noodzaak om onmiddellijk de symptomen van vermoede CRS en neurotoxiciteit aan de behandelend arts te melden;
 - de noodzaak om in de nabijheid van de locatie te blijven waar ze Breyanzi toegediend kregen, gedurende ten minste 4 weken na de infusie met Breyanzi;
 - de noodzaak om de patiëntenwaarschuwingskaart altijd bij zich te dragen.
 - een herinnering voor patiënten om de patiëntenwaarschuwingskaart aan elke beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te tonen, ook in noodsituaties, en een boodschap voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dat de patiënt met Breyanzi is behandeld;
 - velden om de contactgegevens van de voorschrijvende arts en het batchnummer te noteren.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de consistentie van de productkwaliteit en de klinische uitkomsten verder te beoordelen, moet de vergunninghouder batchanalyses en bijbehorende gegevens omtrent de klinische veiligheid en werkzaamheid indienen van ten minste dertig (30) partijen van het Breyanzi-eindproduct, die gebruikt zijn voor de behandeling van patiënten geïncludeerd in niet-interventioneel onderzoek op basis van secundair gebruik van gegevens afkomstig van bestaande registers, volgens een overeengekomen protocol. Op basis van deze gegevens moet de vergunninghouder ook een evaluatie indienen met betrekking tot de noodzaak van een herziening van de specificaties van het eindproduct. Tussentijdse rapporten moeten na ongeveer 15 partijen worden ingediend en alle significante resultaten die buiten de trend vallen, moeten onmiddellijk worden gemeld.	Tussentijdse rapporten moeten worden ingediend in overeenstemming met het RMP. Laatste verslag voor 31 december 2026
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (<i>Non-interventional post-authorisation safety study, PASS</i>): Om de veiligheid en werkzaamheid van Breyanzi op lange termijn verder te karakteriseren bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair DLBCL, PMBCL, FL3B na twee of meer kuren systemische therapie voert de vergunninghouder een prospectief onderzoek uit op basis van gegevens van een register, in overeenstemming met een overeengekomen protocol, en dient daarvan de resultaten in.	Tussentijdse rapporten moeten worden ingediend in overeenstemming met het RMP. Laatste verslag: Q3 2043
Om de werkzaamheid en veiligheid van Breyanzi op lange termijn verder te karakteriseren bij patiënten die werden behandeld voor recidiverend of refractair DLBCL, PMBCL, FL3B na twee of meer kuren systemische therapie moet de vergunninghouder voor onderzoek 017001 follow-upgegevens over een periode van 24 maanden na infusie van Breyanzi (bij de geïncludeerde en behandelde populatie) indienen.	Q4 2022
Om de werkzaamheid en veiligheid van Breyanzi op lange termijn verder te karakteriseren bij patiënten die werden behandeld voor recidiverend of refractair DLBCL, PMBCL, FL3B na twee of meer kuren systemische therapie moet de vergunninghouder voor cohort 1 van onderzoek JCAR017-BCM-001 follow-upgegevens over een periode van 24 maanden na infusie van Breyanzi (bij de geïncludeerde en behandelde populatie) indienen.	Q4 2022

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellen/ml / $1,1-70 \times 10^6$ cellen/ml dispersie voor infusie
lisocabtagene maraleucel (CAR+ levensvatbare T-cellen)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Autologe humane T-cellen genetisch gemodificeerd met een lentivirale vector voor het coderen van een anti-CD19 chimere antigeenreceptor (CAR), bestaande uit CD8+ en CD4+ celcomponenten met een sterkte van $1,1-70 \times 10^6$ CAR+ levensvatbare T-cellen/ml voor elke component.

Dit geneesmiddel bevat cellen van menselijke oorsprong.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: Cryostor CS10, natriumchloride, natriumgluconaat, natriumacetaatrihydraat, kaliumchloride, magnesiumchloride, humaan albumine, N-acetyl-DL-tryptofaan, caprylzuur, water voor injecties. [Zie de bijsluiter voor meer informatie.](#)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[Dispersie voor infusie](#)

Bevat:

1-4 injectieflacons met de CD8+ celcomponent en 1-4 injectieflacons met de CD4+ celcomponent.

Inhoud: 4,6 ml celdispersie/injectieflacon.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.

Niet bestralen.

Gebruik GEEN leukodepletiefilter.

Lees voor het gebruik de bijsluiter en het *release for infusion certificate* (RfIC).

STOP, patiënt-ID bevestigen vóór infusie.

Geef de CD8+ celcomponent eerst.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

[Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.](#)

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor autoloog gebruik

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

	CD8+ celcomponent	CD4+ celcomponent
EXP		

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren in de dampfase van vloeibare stikstof (≤ -130 °C).
Niet opnieuw invriezen!

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat humane bloedcellen.
Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale richtlijnen voor het hanteren van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1631/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Controleer patiënt-ID

SEC:

Voornaam:

Achternaam:

Geboortedatum:

JOIN:

Aph ID/DIN:

	CD8+ celcomponent	CD4+ celcomponent
Partij		

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE OP DE BINNENDOOS MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (CD8-POSITIEVE CELCOMPONENT)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellen/ml / $1,1-70 \times 10^6$ cellen/ml dispersie voor infusie
lisocabtagene maraleucel (CAR+ levensvatbare T-cellen)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Autologe humane T-cellen genetisch gemodificeerd met een lentivirale vector voor het coderen van een anti-CD19 chimere antigeenreceptor (CAR)

CD8+ celcomponent

Injectieflacon bevat $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ levensvatbare T-cellen in 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ cellen/ml)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: Cryostor CS10, natriumchloride, natriumgluconaat, natriumacetaatrihydraat, kaliumchloride, magnesiumchloride, humaan albumine, N-acetyl-DL-tryptofaan, caprylzuur, water voor injecties. Zie omdoos en bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie

1-4 injectieflacons met CAR+ levensvatbare T-cellen (**CD8+ celcomponent**)

Inhoud: 4,6 ml celdispersie/injectieflacon.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.

Niet bestralen.

Gebruik GEEN leukodepletiefilter.

Lees voor het gebruik de omdoos, het RfIC en de bijsluiter.

1. Geef eerst CD8+

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor autoloog gebruik

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren in de dampfase van vloeibare stikstof (≤ -130 °C).
Niet opnieuw invriezen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat humane bloedcellen. Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale richtlijnen voor het hanteren van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1631/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Controleer patiënt-ID
Voornaam:
Achternaam:
Geboortedatum:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE OP DE BINNENDOOS MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (CD4-POSITIEVE CELCOMPONENT)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellen/ml / $1,1-70 \times 10^6$ cellen/ml dispersie voor infusie
lisocabtagene maraleucel (CAR+ levensvatbare T-cellen)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Autologe humane T-cellen genetisch gemodificeerd met een lentivirale vector voor het coderen van een anti-CD19 chimere antigeenreceptor (CAR)

CD4+ celcomponent

Injectieflacon bevat $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ levensvatbare T-cellen in 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ cellen/ml)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: Cryostor CS10, natriumchloride, natriumgluconaat, natriumacetaatrihydraat, kaliumchloride, magnesiumchloride, humaan albumine, N-acetyl-DL-tryptofaan, caprylzuur, water voor injecties. Zie omdoos en bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie

1-4 injectieflacons met CAR+ levensvatbare T-cellen (**CD4+ celcomponent**)

Inhoud: 4,6 ml celdispersie/injectieflacon.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.

Niet bestralen.

Gebruik GEEN leukodepletiefilter.

Lees voor het gebruik de omdoos, het 'vrijgifte voor infusie'-certificaat en de bijsluiter.

2. Geef CD4+ als tweede

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor autoloog gebruik

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren in de dampfase van vloeibare stikstof (≤ -130 °C).
Niet opnieuw invriezen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat humane bloedcellen. Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale richtlijnen voor het hanteren van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1631/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Controleer patiënt ID
Voornaam:
Achternaam:
Geboortedatum:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON (CD8-POSITIEVE CELCOMPONENT)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellen/ml / $1,1-70 \times 10^6$ cellen/ml infusievloeistof
lisocabtagene maraleucel (CAR+ levensvatbare T-cellen)
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

1. Geef eerst CD8+

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Controleer patiënt-ID
Voornaam:
Achternaam:
Geboortedatum:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

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

6. OVERIGE

Uitsluitend voor autoloog gebruik

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON (CD4-POSITIEVE CELCOMPONENT)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellen/ml / $1,1-70 \times 10^6$ cellen/ml infusievloeistof
lisocabtagene maraleucel (CAR+ levensvatbare T-cellen)
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

2. Geef CD4+ als tweede

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Controleer patiënt-ID
Voornaam:
Achternaam:
Geboortedatum:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

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

6. OVERIGE

Uitsluitend voor autoloog gebruik

GEGEVENS DIE OP HET ‘VRIJGIFTE VOOR INFUSIE’-CERTIFICAAT (RfIC) BIJGELEVERD BIJ ELKE LEVERING VOOR ÉÉN PATIËNT MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellen/ml / $1,1-70 \times 10^6$ cellen/ml dispersie voor infusie
lisocabtagene maraleucel (CAR+ levensvatbare T-cellen)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Autologe humane T-cellen genetisch gemodificeerd met een lentivirale vector voor het coderen van een anti-CD19 chimere antigeenreceptor (CAR), bestaande uit CD8+ en CD4+ celcomponenten met een sterkte van $1,1-70 \times 10^6$ CAR+ levensvatbare T-cellen/ml voor elke component.

3. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Dispersie voor infusie
1-4 injectieflacons met CAR+ levensvatbare T-cellen
Inhoud: 4,6 ml celdispersie/injectieflacon.

CD8+ celcomponent

CD4+ celcomponent

Een injectieflacon bevat $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ levensvatbare T-cellen in 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ cellen/ml).

Dosis van het geneesmiddel:

Zie de productinformatie voor de volledige doseringsinstructies. Werkblad voor dosisverificatie aan het einde van dit 'vrijgifte voor infusie'-certificaat (RfIC).

Dosis	[variabel veld] $\times 10^6$ CAR+ levensvatbare T-cellen			
Concentratie CAR+ levensvatbare T-cellen	[variabel veld] $\times 10^6$ CAR+ levensvatbare T-cellen/ml			
Totaal toe te dienen volume	[variabel veld] ml	Aantal benodigde injectieflacons:		[variabel veld]
Toe te dienen volume uit elke injectieflacon	Eerste injectieflacon	[variabel veld] ml	Derde injectieflacon	[variabel veld] ml of <input checked="" type="checkbox"/> N.v.t.
	Tweede injectieflacon	[variabel veld] ml of <input checked="" type="checkbox"/> N.v.t.	Vierde injectieflacon	[variabel veld] ml of <input checked="" type="checkbox"/> N.v.t.
Belangrijk: Gebruik één spuit per injectieflacon. Zorg ervoor dat alleen het vermelde “Toe te dienen volume uit elke injectieflacon” wordt toegediend.				

Etiket(ten) voor spuiten bijgesloten in deze verpakking

CD8+ celcomponent infusievolumes per spuit en etiketten voor spuiten

CD4+ celcomponent infusievolumes per spuit en etiketten voor spuiten

Opmerking: Gebruik één spuit per injectieflacon. Zorg ervoor dat alleen het vermelde "toe te dienen volume uit elke injectieflacon" wordt toegediend.

Volume eerste spuit [variabel veld] ml	Plak etiket spuit nr. 1 CD8+ celcomponent hier Plak etiket spuit nr. 1 CD4+ celcomponent hier Hier losmaken
Volume tweede spuit [variabel veld] ml OF VERWIJDER	Plak etiket spuit nr. 2 CD8+ celcomponent hier Plak etiket spuit nr. 2 CD4+ celcomponent hier Hier losmaken
Volume derde spuit [variabel veld] ml OF VERWIJDER	Plak etiket spuit nr. 3 CD8+ cel component hier Plak etiket spuit nr. 3 CD4+ celcomponent hier Hier losmaken
Volume vierde spuit [variabel veld] ml OF VERWIJDER	Plak etiket spuit nr. 4 CD8+ celcomponent hier Plak etiket spuit nr. 4 CD4+ celcomponent hier Hier losmaken

4. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de productinformatie.

Intraveneus gebruik.

Niet bestralen.

Gebruik GEEN leukodepletiefilter.

Lees voor het gebruik de omdoos, het RfIC en de bijsluiters.

5. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

BEWAAR DIT DOCUMENT EN ZORG DAT HET BESCHIKBAAR IS BIJ DE BEREIDING VOOR TOEDIENING VAN BREYANZI.

Bel voor het melden van problemen of als u vragen heeft:

Bewaar een kopie van dit formulier in het medisch dossier van de patiënt.

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

6. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren in de dampfase van vloeibare stikstof (≤ -130 °C), niet opnieuw invriezen.

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Productinformatie

Vervaardigd door:

Fabricagedatum:	
Uiterste gebruiksdatum:	

8. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat humane bloedcellen. Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale richtlijnen voor het hanteren van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

9. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Patiënteninformatie

Voornaam:		Achternaam:	
Geboortedatum:		Partij:	
JOIN:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

10. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

11. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1631/001

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellen/ml / $1,1-70 \times 10^6$ cellen/ml dispersie voor infusie
lisocabtagene maraleucel (chimere antigeenreceptor [CAR] -positieve levensvatbare T-cellen)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts geeft u een patiëntenwaarschuwingskaart. Lees deze zorgvuldig en volg de instructies op.
- Toon deze patiëntenwaarschuwingskaart altijd aan de arts of verpleegkundige als u ze ziet of als u in het ziekenhuis wordt opgenomen.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Breyanzi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Breyanzi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Breyanzi?

Breyanzi bevat de werkzame stof lisocabtagene maraleucel, een soort behandeling die ‘genetisch gemodificeerde celtherapie’ wordt genoemd.

Breyanzi is gemaakt van uw eigen witte bloedcellen. Hiervoor moet er wat bloed bij u worden afgenomen. De witte bloedcellen worden gescheiden en ze worden naar een laboratorium opgestuurd, zodat ze kunnen worden bewerkt om Breyanzi te maken.

Waarvoor wordt Breyanzi gebruikt?

Breyanzi wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een bepaalde vorm van bloedkanker, lymfoom genoemd, die uw lymfeweefsel aantast waardoor witte bloedcellen gaan woekeren. Breyanzi wordt gebruikt voor:

- diffuus grootcellig B-cellymfoom
- primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom
- folliculair lymfoom van graad 3B.

Het wordt gebruikt als ten minste 2 eerdere behandelingen niet hebben gewerkt of niet meer werken.

Hoe werkt Breyanzi?

- Breyanzi-cellen zijn genetisch gemodificeerd om de lymfoomcellen in uw lichaam te herkennen.
- Wanneer deze cellen vervolgens weer in uw bloed worden gebracht, kunnen ze de lymfoomcellen herkennen en aanvallen.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u denkt dat u misschien allergisch bent, vraag uw arts dan om advies.
- U mag de behandeling (lymfodepletie-chemotherapie genaamd; deze therapie vermindert het aantal witte bloedcellen in uw bloed) niet toegediend krijgen (zie ook rubriek 3, 'Hoe wordt dit middel toegediend?').

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt als u:

- longproblemen of hartproblemen heeft
- een lage bloeddruk heeft
- een infectie of andere ontstekingsaandoeningen heeft. De infectie zal worden behandeld voordat u Breyanzi krijgt toegediend
- een stamceltransplantatie van een andere persoon heeft gehad in de afgelopen 4 maanden, omdat de getransplanteerde cellen uw lichaam kunnen aanvallen (graft-versus-host-ziekte), waardoor symptomen zoals huiduitslag, misselijkheid, braken, diarree en bloederige ontlasting ontstaan
- merkt dat de symptomen van uw kanker erger worden. Deze symptomen kunnen onder meer koorts, gevoel van zwakte, nachtzweet, en plots gewichtsverlies zijn
- een infectie met het hepatitis B-virus, hepatitis C-virus of humaan immunodeficiëntievirus (HIV) heeft gehad
- een vaccinatie heeft gehad in de laatste 6 weken of als u van plan bent om er een te krijgen in de komende paar maanden. Zie **Levende vaccins** hieronder voor meer informatie.

Als een van bovenstaande op u van toepassing is (of u niet zeker bent), neem dan contact op met uw arts voordat u Breyanzi krijgt.

Testen en onderzoeken

Voordat u Breyanzi krijgt, zal uw arts:

- uw longen, hart en bloeddruk controleren
- letten op tekenen van infectie; een infectie zal worden behandeld voordat u Breyanzi krijgt
- letten op tekenen van graft-versus-host-ziekte, die kan optreden na een stamceltransplantatie afkomstig van een andere persoon
- het urinezuurgehalte in uw bloed controleren en nagaan hoeveel kankercellen er in uw bloed aanwezig zijn. Dit zal tonen of er bij u een kans is dat u een aandoening krijgt die 'tumorlyssyndroom' wordt genoemd. U kunt medicatie krijgen om te helpen voorkomen dat u deze aandoening krijgt
- controleren of uw kanker erger wordt
- controleren op hepatitis B-, hepatitis C- en HIV-infectie.

Nadat u Breyanzi heeft gekregen

- Krijgt u last van bepaalde ernstige bijwerkingen? Vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige, omdat het kan zijn dat u deze moet laten behandelen. Zie rubriek 4 onder 'Ernstige bijwerkingen'.
- Uw arts zal uw bloedbeeld regelmatig controleren aangezien het aantal bloedcellen kan dalen.
- Blijf gedurende ten minste 4 weken in de buurt van het behandelcentrum waar u Breyanzi heeft gekregen. Zie rubriek 3 en 4.
- U mag geen bloed, organen, weefsels of cellen doneren voor transplantatie.

U wordt gevraagd u in te schrijven in een register gedurende ten minste 15 jaar om de effecten van Breyanzi op lange termijn beter te begrijpen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Breyanzi mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Breyanzi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Zie rubriek 3 voor informatie over de geneesmiddelen die u krijgt voordat Breyanzi bij u wordt toegediend.

Geneesmiddelen die invloed hebben op uw immuunsysteem

Voordat u Breyanzi krijgt, moet u uw arts of verpleegkundige vertellen of u geneesmiddelen gebruikt die uw afweersysteem verzwakken zoals:

- corticosteroiden

Dit is omdat deze geneesmiddelen de werking van Breyanzi kunnen afzwakken.

Andere geneesmiddelen voor de behandeling van kanker

Bepaalde geneesmiddelen tegen kanker kunnen het effect van Breyanzi afzwakken. Uw arts zal overwegen of u andere behandelingen tegen kanker nodig heeft.

Levende vaccins

U mag bepaalde vaccins, die levende vaccins worden genoemd, niet krijgen:

- in de 6 weken voordat u de korte behandeling met chemotherapie (genaamd lymfodepletie-chemotherapie) krijgt om uw lichaam voor te bereiden op Breyanzi.
- tijdens de behandeling met Breyanzi.
- na de behandeling terwijl uw afweersysteem aan het herstellen is.

Neem contact op met uw arts als u eventuele vaccinaties nodig heeft.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt of lymfodepletie-chemotherapie krijgt. De effecten van Breyanzi bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, zijn niet bekend en kunnen schadelijk zijn voor uw ongeboren baby of kind dat borstvoeding krijgt.

- Als u zwanger bent of denkt zwanger te zijn na de behandeling met Breyanzi, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.
- U krijgt een zwangerschapstest voordat de behandeling begint. Breyanzi mag alleen worden gegeven als het testresultaat aantoont dat u niet zwanger bent.

Besprek met uw arts de noodzaak van een middel dat zorgt dat u niet zwanger wordt (anticonceptie).

Besprek zwangerschap met uw arts als u Breyanzi heeft gekregen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U mag geen voertuigen besturen, machines gebruiken of deelnemen aan activiteiten waarvoor u alert moet zijn gedurende ten minste 8 weken na de behandeling. Breyanzi kan u slaperig maken, uw alertheid verminderen en leiden tot verwardheid en epileptische aanvallen (stuipen).

Breyanzi bevat natrium, kalium en dimethylsulfoxide (DMSO)

Dit middel bevat tot 12,5 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 0,6% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Maximaal 8 injectieflacons van dit middel mogen per dosis worden gegeven. Dat is in totaal 100 mg natrium of 5% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Dit middel bevat tot 0,2 mmol (of 6,5 mg) kalium per dosis. Uw arts zal rekening houden met dit kaliumgehalte als uw nieren niet goed werken of als u een gecontroleerd kaliumdieet volgt.

Dit geneesmiddel bevat ook DMSO dat ernstige overgevoelighedsreacties kan veroorzaken.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Patiëntenwaarschuwingskaart

- Uw arts geeft u een patiëntenwaarschuwingskaart. Lees deze zorgvuldig en volg de instructies op.
- Toon deze patiëntenwaarschuwingskaart altijd aan de arts of verpleegkundige als u ze ziet of als u in het ziekenhuis wordt opgenomen.

Bloed geven om Breyanzi te maken uit uw witte bloedcellen

Breyanzi wordt gemaakt van uw eigen witte bloedcellen.

- Uw arts zal wat bloed van u afnemen door een slangetje (katheter) in uw ader in te brengen. Sommige van uw witte bloedcellen worden gescheiden van uw bloed. De rest van uw bloed wordt terug in uw lichaam gebracht. Deze procedure heet ‘leukaferese’ en kan 3 tot 6 uur duren. Dit proces moet misschien worden herhaald.
- Uw witte bloedcellen worden dan opgestuurd om Breyanzi te maken.

Andere geneesmiddelen die u krijgt vóór Breyanzi

- Een paar dagen voordat u Breyanzi krijgt, krijgt u een korte behandeling met chemotherapie. Dit is om uw bestaande witte bloedcellen te verwijderen.
- Kort voordat u Breyanzi krijgt, krijgt u paracetamol en een antihistaminicum. Dit is bedoeld om het risico op infusiereacties en koorts te verminderen.

Hoe wordt Breyanzi toegediend?

- Uw arts controleert of de Breyanzi uit uw eigen bloed werd gemaakt door te controleren of de identiteitsgegevens van de patiënt op de geneesmiddeletiketten overeenkomen met uw gegevens.
- Breyanzi wordt gegeven met een infuus (druppelinfuus) via een lijn in een ader.
- U krijgt infusen met de CD8-positieve cellen en onmiddellijk daarna infusen met de CD4-positieve cellen. De duur van de infusie varieert, maar is meestal minder dan 15 minuten voor elk van de 2 soorten cellen.

Nadat Breyanzi is toegediend

- Blijf gedurende ten minste 4 weken in de buurt van het behandelcentrum waar u Breyanzi heeft gekregen.
- Tijdens de eerste week na de behandeling moet u 2 tot 3 maal naar het behandelcentrum terugkomen, zodat uw arts kan controleren of de behandeling werkt en om u te helpen met eventuele bijwerkingen. Zie rubriek 2 en 4.

Als u een afspraak mist

Bel uw arts of het behandelcentrum zo snel mogelijk om een nieuwe afspraak te maken.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen nadat u Breyanzi heeft gekregen:

- koorts, koude rillingen of beven, moeheid, snelle of onregelmatige hartslag, een licht gevoel in het hoofd en kortademigheid – dit kunnen tekenen zijn van een ernstig probleem, cytokinereleasesyndroom genaamd
- verwardheid, minder alert zijn (verminderd bewustzijn), moeite met praten of slepende spraak, schudden (tremor), angstig gevoel, zich duizelig voelen en hoofdpijn – dit kunnen tekenen zijn van problemen met uw zenuwstelsel
- zich warm voelen, koorts, koude rillingen of beven – dit kunnen tekenen zijn van een infectie
Infecties kunnen veroorzaakt worden door:
 - een laag aantal witte bloedcellen (cellen die infecties helpen bestrijden), of
 - een laag aantal antilichamen, ‘immunoglobulinen’ genaamd
- zich zeer moe, zwak en kortademig voelen – dit kunnen tekenen zijn van een laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- gemakkelijker bloeden of blauwe plekken krijgen – dit kunnen tekenen zijn van een laag aantal bloedcellen, bloedplaatjes genaamd.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de bovengenoemde bijwerkingen krijgt nadat u Breyanzi toegediend heeft gekregen, aangezien u mogelijk dringend medische behandeling nodig heeft.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- moeilijk slapen
- lage of hoge bloeddruk, waaronder tekenen zoals erg hevige hoofdpijn of duizeligheid, flauwvallen of verandering in het gezichtsvermogen
- hoesten
- misselijkheid of overgeven
- diarree of verstopping (obstipatie)
- maagpijn
- huiduitslag
- minder plassen
- gezwollen enkels, armen, benen en gezicht.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- problemen met evenwicht of lopen
- veranderingen in het zien
- veranderingen in de manier waarop dingen smaken
- beroerte of miniberoertes
- doof gevoel en tintelingen in voeten of handen
- verkrampen van uw spieren en schokken door uw hele lichaam (convulsie) of epileptische aanvallen (stuipen)
- zwak hart (hartfalen), wat kan leiden tot kortademigheid en zwelling van de enkels
- vocht rond de longen
- bloedstolsels of problemen met de stolling van het bloed
- bloeding in uw darmen
- infusiereacties – zoals zich duizelig voelen, koorts en kortademigheid
- lage fosfaatwaarden in het bloed
- lage zuurstofwaarden in het bloed.

Soms: kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- de snelle afbraak van kankercellen, wat leidt tot het vrijkomen van giftige afvalproducten in de bloedsomloop – een teken kan zijn: donkere plas met klachten van misselijkheid of buikpijn aan de zijkant van het lichaam
- ernstige ontstekingsaandoening – mogelijke klachten zijn koorts, huiduitslag, vergrote lever, milt en lymfeklieren
- zwakte van de gezichtsspieren
- zwelling van de hersenen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de dozen en het etiket van de injectieflacon na 'EXP'.

Bewaren in de vriezer in de dampfase van vloeibare stikstof (≤ -130 °C).

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lisocabtagene maraleucel. Elke injectieflacon van 4,6 ml bevat een dispersie van CAR-positieve levensvatbare T-cellen (CD8-positieve celcomponent of CD4-positieve celcomponent) met een sterkte van $1,1 \times 10^6$ tot 70×10^6 CAR-positieve levensvatbare T-cellen/ml voor elke celcomponent. Er kunnen maximaal 4 injectieflacons van elk van de CD8-positieve of CD4-positieve celcomponent zijn, afhankelijk van de concentratie van het gecryopreserveerde geneesmiddel.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn Cryostor CS10 (bevat dimethylsulfoxide of DMSO), natriumchloride, natriumgluconaat, natriumacetaattrihydraat, kaliumchloride, magnesiumchloride, humaan albumine, N-acetyl-DL-tryptofaan, caprylzuur, water voor injecties. Zie rubriek 2 'Breyanzi bevat natrium, kalium en dimethylsulfoxide (DMSO)'.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde menselijke bloedcellen.

Hoe ziet Breyanzi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Breyanzi is een celdispersie voor infusie. Het wordt geleverd als injectieflacons met een licht ondoorzichtige tot ondoorzichtige, kleurloze tot gele of bruingele dispersie. Elke injectieflacon bevat 4,6 ml celdispersie van ofwel de CD8-positieve ofwel de CD4-positieve celcomponent.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan hantering of toediening van het geneesmiddel

Binnen het behandelcentrum moet Breyanzi worden getransporteerd in gesloten, breuk vaste, lekbestendige containers.

Dit geneesmiddel bevat humane bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Breyanzi hanteren, moeten gepaste voorzorgsmaatregelen treffen (dragen van handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming) om mogelijke overdracht van besmettelijke ziekten te vermijden.

Bereiding vóór toediening*Vóór het ontdooien van de injectieflacons*

- Bevestig dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatiegegevens van de patiënt op de verzenddoos.
- Breyanzi bestaat uit CAR-positieve levensvatbare T-cellen geformuleerd als afzonderlijke CD8-positieve en CD4-positieve celcomponenten; er is een afzonderlijk 'vrijgifte voor infusie'-certificaat (RfIC) voor elke celcomponent. Lees het RfIC (vastgehecht in de verzenddoos) voor informatie over het benodigde aantal spuiten en het toe te dienen volume van de CD8-positieve en CD4-positieve celcomponenten (etiketten voor de spuiten zijn bij het RfIC geleverd).
- Bevestig op voorhand de infusietijd en pas het tijdstip om te starten met het ontdooien van Breyanzi aan zodat het beschikbaar is voor infusie wanneer de patiënt klaar is.

Opmerking: Zodra de injectieflacons met CAR-positieve levensvatbare T-cellen (CD8-positieve en CD4-positieve celcomponenten) uit de bevroren opslag zijn verwijderd, moeten ze verder ontdooid worden en moeten de cellen binnen de 2 uur worden toegediend.

Ontdooien van de injectieflacons

- Bevestig dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatiegegevens van de patiënt op de doos en het 'vrijgifte voor infusie'-certificaat (RfIC).
- Verwijder de doos met de CD8-positieve celcomponent en de doos met de CD4-positieve celcomponent uit de doos.
- Open elke binnendoos en controleer de injectieflacon(s) visueel op beschadiging. Neem contact op met het bedrijf als de injectieflacons beschadigd zijn.
- Verwijder de injectieflacons voorzichtig uit de dozen, plaats de injectieflacons op een beschermende onderlegger en ontdooi bij kamertemperatuur. Ontdooi alle injectieflacons gelijktijdig. **Zorg ervoor dat de CD8-positieve en CD4-positieve celcomponenten van elkaar gescheiden blijven.**

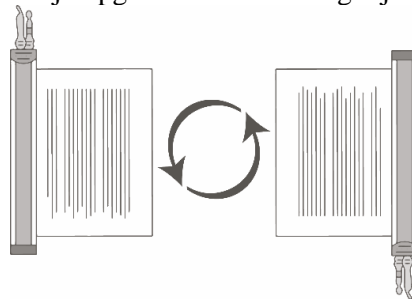
Dosisbereiding

- Op basis van de concentratie CAR-positieve levensvatbare T-cellen voor elke component kan meer dan één injectieflacon van elke CD8-positieve en CD4-positieve celcomponent nodig zijn om een volledige dosis te verkrijgen. Voor elke ontvangen injectieflacon met CD8-positieve of CD4-positieve celcomponent moet een nieuwe spuit worden bereid.
Opmerking: Het op te trekken en toe te dienen volume kan voor elke component verschillen.
- Elke injectieflacon van 5 ml bevat een totaal extraheerbaar volume van 4,6 ml CD8-positieve of CD4-positieve T-celcomponent. Op het ‘vrijgifte voor infusie’-certificaat (RfIC) voor elke component staat het volume (ml) cellen vermeld dat in elke spuit moet worden opgetrokken. Gebruik de spuit met de kleinste luerlocktip (1 ml tot 5 ml) die nodig is om het gespecificeerde volume op te trekken uit elke injectieflacon. Een spuit van 5 ml mag niet worden gebruikt voor volumes van minder dan 3 ml.
- **Bereid de spuit(en) met de CD8-positieve celcomponent eerst.** Bevestig dat de identificatiegegevens van de patiënt op het etiket van de spuit met de CD8-positieve celcomponent overeenkomt met de identificatiegegevens van de patiënt op het etiket van de injectieflacon met de CD8-positieve celcomponent. Plak de spuitetiketten van de CD8-positieve celcomponent op de spuit(en) alvorens het vereiste volume in de spuit(en) op te trekken.
- Herhaal het proces voor de CD4-positieve celcomponent.

Opmerking: Het is belangrijk om te bevestigen dat het volume dat voor elke cel component is opgetrokken, overeenkomt met het volume dat gespecificeerd staat in het overeenkomstige ‘vrijgifte voor infusie’-certificaat (RfIC).

Het optrekken van het vereiste volume cellen uit elke injectieflacon in een afzonderlijke spuit moet worden uitgevoerd met behulp van de volgende instructies:

1. Houd de ontdooidde injectieflacon(s) rechtop en keer de injectieflacon(s) voorzichtig om, om het celproduct te mengen. Als er klontjes aanwezig zijn, moet(en) de injectieflacon(s) worden omgekeerd totdat de klontjes zijn opgelost en de cellen gelijkmatig geresuspendeerd zijn.

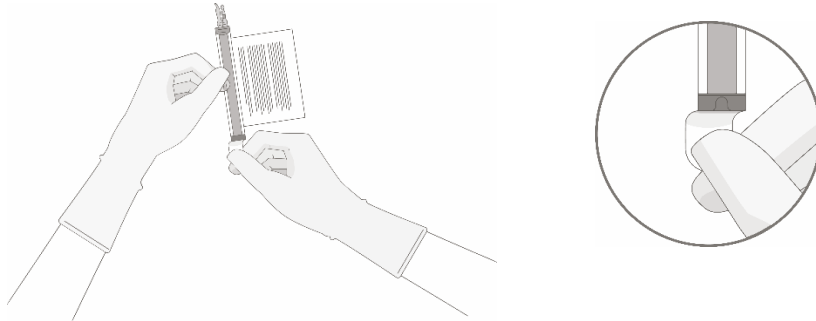


Injectieflacon rechtop Injectieflacon omgekeerd

2. Controleer de ontdooidde injectieflacon(s) visueel op beschadiging of lekkage. Gebruik ze niet als de injectieflacon beschadigd is of als de klontjes niet oplossen; neem dan contact op met het bedrijf. De vloeistof in de injectieflacons moet licht ondoorzichtig tot ondoorzichtig, kleurloos tot geel of bruingeel zijn.

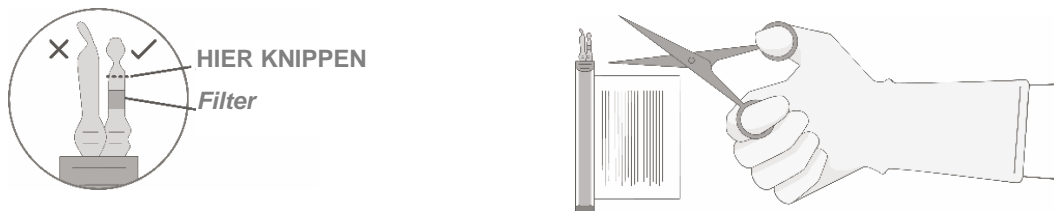
3. Verwijder de polyaluminium afsluiting (indien aanwezig) van de onderkant van de injectieflacon en reinig het septum met een alcoholdoekje. Laat het aan de lucht drogen alvorens verder te gaan.

OPMERKING: De afwezigheid van de polyaluminium afsluiting heeft geen invloed op de steriliteit van de injectieflacon.

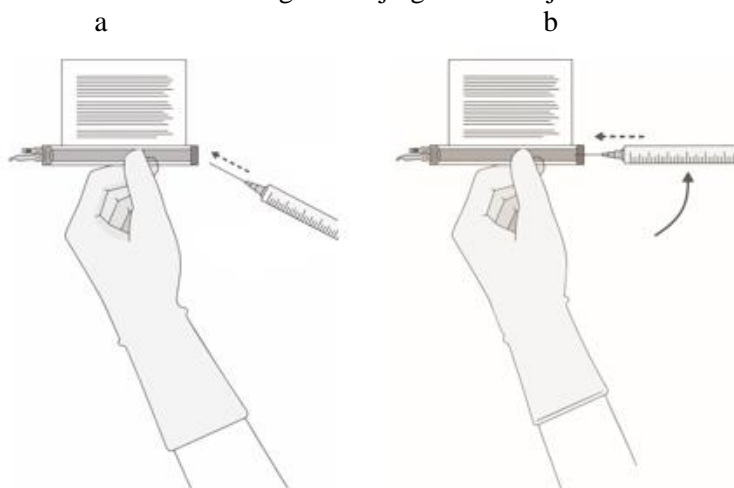


4. Houd de injectieflacon(s) rechtop, knip de verzegeling op de lijn van het buisje aan de bovenkant van de injectieflacon net boven de filter af om het luchtventiel op de injectieflacon te openen.

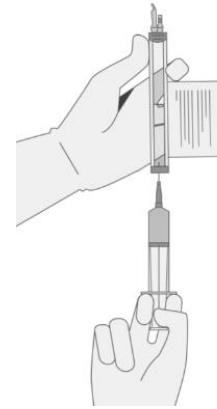
OPMERKING: Zorg ervoor dat u het juiste buisje kiest met de filter. Knip ALLEEN op de lijn van het buisje met een filter.



5. Houd een spuit met een 1-1½ inch (2,5-3,8 cm) 20G-naald vast met de opening van de naald weg van het septum van de toegangspoort.
 - a. Steek de naald in het septum met een hoek van 45°-60° om het septum van de toegangspoort te doorprikken.
 - b. Maak de hoek van de naald geleidelijk groter terwijl de naald in de injectieflacon gaat.



6. Trek het beoogde volume langzaam op ZONDER lucht in de spuit te trekken (zoals gespecificeerd in het ‘vrijgifte voor infusie’-certificaat (RfIC)).



7. Controleer de spuit zorgvuldig op tekenen van klontjes of bezinsel alvorens verder te gaan. Neem contact op met het bedrijf als er klontjes of bezinsel aanwezig is.
8. Controleer dat het volume van de CD8-positieve/CD4-positieve celcomponent overeenkomt met het volume dat gespecificeerd is voor de relevante component in het ‘vrijgifte voor infusie’-certificaat (RfIC).

Nadat het volume is gecontroleerd: breng de injectieflacon en spuit in een horizontale positie, en verwijder de naald met de spuit uit de injectieflacon.

Maak de naald voorzichtig los van de spuit en plaats de dop op de spuit.



9. Blijf de injectieflacon horizontaal houden en plaats hem terug in de doos om lekkage uit de injectieflacon te vermijden.
10. Voer alle ongebruikte Breyanzi af.

Toediening

- Gebruik **GEEN** leukodepletiefilter.
- Zorg dat tocilizumab en noodapparatuur beschikbaar zijn voorafgaand aan de infusie en tijdens de herstelperiode. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is als gevolg van een tekort dat wordt vermeld op de door het Europees Geneesmiddelenbureau gepubliceerde tekortenlijst (EMA *shortage catalogue*), moet worden verzekerd dat geschikte alternatieve maatregelen op de locatie beschikbaar zijn om CRS anders dan met tocilizumab te behandelen.
- Bevestig dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatiegegevens van de patiënt op het etiket van de spuit, dat op het respectievelijke ‘vrijgifte voor infusie’-certificaat (RfIC) is bevestigd.
- Nadat Breyanzi in de spuiten is opgetrokken, moet zo snel mogelijk worden overgegaan tot de toediening. De totale tijd vanaf verwijdering van Breyanzi uit de bevroren opslag tot toediening aan de patiënt mag niet meer dan 2 uur bedragen.
- Gebruik intraveneus 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie om alle infuuslijnen door te spoelen vóór en na toediening van elke CD8-positieve of CD4-positieve celcomponent.

- Dien de CD8-positieve celcomponent eerst toe. Het volledige volume van de CD8-positieve celcomponent wordt intraveneus toegediend met een infusiesnelheid van ongeveer 0,5 ml/minuut via de dichtstbijzijnde poort of Yarm (*piggyback*, secundaire infusie).
- Als er meer dan één spuit nodig is voor een volledige dosis van de CD8-positieve celcomponent, wordt het volume in elke spuit achtereenvolgens toegediend zonder enige tijd te laten tussen het toedienen van de inhoud van de spuiten (tenzij er een klinische reden is om met toediening te wachten, bijv. een infusiereactie). Spoel na toediening van de CD8-positieve celcomponent de lijnen door met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.
- Dien de CD4-positieve celcomponent toe onmiddellijk nadat de toediening van de CD8-positieve celcomponent is voltooid aan de hand van dezelfde stappen en infusiesnelheid als beschreven voor de CD8-positieve celcomponent. Spoel na toediening van de CD4-positieve celcomponent de lijnen door met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie en gebruik voldoende spoelvoestof om ervoor te zorgen dat de lijnen en de volledige lengte van de i.v. katheter vrij zijn. De infusieduur varieert en is doorgaans minder dan 15 minuten per component.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van Breyanzi

Ongebruikt geneesmiddel en al het materiaal dat in aanraking is gekomen met Breyanzi (vast en vloeibaar afval) dienen te worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval overeenkomstig de lokale richtlijnen voor het hanteren van materiaal van menselijke oorsprong.

Onbedoelde blootstelling

In geval van onbedoelde blootstelling moeten de lokale richtlijnen voor het hanteren van materiaal van menselijke oorsprong worden gevolgd. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Breyanzi, moeten worden ontsmet met een geschikt ontsmettingsmiddel.