

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ solua/ml / $1,1-70 \times 10^6$ solua/ml infuusionesteessä, dispersio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Breyanzi (lisokabtageenimaraleuseeli) on autologinen T-soluhoido, jonka sisältämät solut on geneettisesti muunneltu ja kohdennettu CD19-antigeenin tunnistamiseen. Soluhoido koostuu puhdistetuista CD8-positiivisista ja CD4-positiivisista T-soluista tietyssä suhteessa. Solut on transdukoitu erillisinä CD8-positiivisina ja CD4-positiivisina solukomponentteina *ex vivo* käyttämällä monistumiskyvytöntä lentivirusvektoria, joka ilmentää CD19-antigeenia tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR). Kimeerinen antigeenireseptori koostuu yksiketjuista vaihtelevaa fragmenttia (scFv) sitovasta domeenista, joka on peräisin hiiren monoklonaalisesta CD19-spesifisestä vasta-aineesta (mAb; FMC63), kostimulatorisen 4-1BB-endodomeenin osasta, CD3-zeeta-(ζ)-ketjun signaalintidomeenista ja toimimattomasta tyypitetystä epidermaalisen kasvutekijän reseptorista (EGFRt).

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Breyanzi sisältää CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja ja koostuu CD8-positiivisista ja CD4-positiivisista solukomponenteista tietyssä suhteessa:

CD8-positiivinen solukomponentti

Jokainen injektioipullo sisältää lisokabtageenimaraleuseelia, jossa on tietty eräkohtainen pitoisuus autologisia, geneettisen muuntelun vuoksi kimeeristä anti-CD19-antigeenireseptoria ilmentäviä T-soluja (CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja). Lääkevalmiste on pakattu yhteen tai useampaan injektioipulloon, jotka yhteensä sisältävät soludispersiona $5,1-322 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua ($1,1-70 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua/ml) suspendoituina pakastusliuokseen.

Yksi injektioipullo sisältää 4,6 ml CD8-positiivista solukomponenttia.

CD4-positiivinen solukomponentti

Jokainen injektioipullo sisältää lisokabtageenimaraleuseelia, jossa on tietty eräkohtainen pitoisuus autologisia, geneettisen muuntelun vuoksi kimeeristä anti-CD19-antigeenireseptoria ilmentäviä T-soluja (CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja). Lääkevalmiste on pakattu yhteen tai useampaan injektioipulloon, jotka yhteensä sisältävät soludispersiona $5,1-322 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua ($1,1-70 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua/ml) suspendoituina pakastusliuokseen.

Yksi injektioipullo sisältää 4,6 ml CD4-positiivista solukomponenttia.

Yhteen Breyanzi-annokseen voidaan tarvita useampi kuin yksi injektioipullo CD8-positiivista solukomponenttia ja/tai CD4-positiivista solukomponenttia. Kummankin solukomponentin annettava kokonaistilavuus ja tarvittavien injektioipullojen määrä kummankin solukomponentin osalta voivat vaihdella.

Lääkevalmisteen kummankin solukomponentin määrälliset tiedot, mukaan lukien annettavien injektioipullojen määrä (katso kohta 6), ovat luovutussertifikaatissa (RfIC), joka sijaitsee kuljetuksessa

käytettävän kylmäkuljetuspakkauksen kannen sisäpuolella. Kunkin komponentin luovutussertifikaatti (RfIC) sisältää annettavan kokonaistilavuuden, tarvittavien injektioipullojen määrän ja kustakin injektioipullostaan annosteltavan tilavuuden. Määrät perustuvat pakastettujen CAR-positiivisten elinkykyisten T-solujen pitoisuuteen.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 12,5 mg natriumia, 6,5 mg kaliumia ja 0,35 ml (7,5 % v/v) dimetyylisulfoksidia per injektioipullo (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, dispersio (infuusioneste).

Hieman samea tai samea dispersio, jonka väri voi vaihdella värittömästä keltaiseen tai ruskehtavan keltaiseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Breyanzi on tarkoitettu diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL), korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman (HGBCL), primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooman (PMBCL) ja gradus 3B follikulaarisen lymfooman (FL3B) hoitoon aikuispotilailla, joiden sairaus on uusiutunut 12 kuukauden kuluessa ensilinjan kemoimmunoterapian päättymisestä tai ei reagoi ensilinjan kemoimmunoterapiaan.

Breyanzi on tarkoitettu uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL), primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooman (PMBCL) ja gradus 3B follikulaarisen lymfooman (FL3B) hoitoon aikuispotilailla kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Breyanzi on annettava pätevässä hoitokeskuksessa.

Hoito on aloitettava hematologisten syöpien hoitoon perehtyneen ja Breyanzi-valmisteen antamiseen ja valmistella hoitamiseen koulutetun terveydenhoitoalan ammattilaisen ohjauksessa ja valvonnassa.

Ennen Breyanzi-infuusion antamista on jokaista potilasta kohden oltava käytettävissä ainakin yksi annos tosilitsumabia ja ensiapuvälineet sytokiinioireyhtymän (cytokine release syndrome, CRS) varalta. Hoitokeskuksella on oltava käytettävissään tosilitsumabin lisäannos 8 tunnin sisällä edellisen annoksen antamisesta. Jos tosilitsumabia ei poikkeustapauksessa ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön takia, jokin muu sopiva vaihtoehto sytokiinioireyhtymän hoitamiseksi on oltava saatavilla tosilitsumabin sijaan ennen infuusion antamista.

Annostus

Breyanzi on tarkoitettu autologiseen käyttöön (ks. kohta 4.4).

Hoito koostuu yhdestä infuusioannoksesta. Yksi annos on CAR-positiivisia, elinkykyisiä T-soluja sisältävä infuusiona annettava dispersio, joka on yhdessä tai useammassa injektioipullossa.

Tavoiteannos on 100×10^6 CAR-positiivista, elinkykyistä T-solua (CD4-positiivisten ja CD8-positiivisten solukomponenttien osuuskien tavoitesuhde on 1:1), ja vaihtelualue on $44\text{--}120 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua. Katso annosta koskevat lisätiedot valmisteen mukana toimitetusta luovutussertifikaatista (RfIC).

Breyanzi-valmisteen saatavuus on varmistettava ennen lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian aloittamista.

Potilaiden tila on arvioitava kliinisesti ennen lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian ja Breyanzi-hoidon aloittamista, jotta voidaan varmistaa, ettei hoidon siirtämiselle ole syytä (ks. kohta 4.4).

Esihoito (lymfosyyttejä vähentävä kemoterapia)

Lymfosyyttejä vähentävää (nk. lymfodepletiivistä) kemoterapiaa, jonka muodostavat laskimoon infusoitavat syklofosfamidi $300 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ ja fludarabiini $30 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$, annetaan kolmen vuorokauden ajan. Katso syklofosfamidin ja fludarabiinin valmisteyhteenvedoista lisää tietoa annosmuutoksista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Breyanzi on annettava 2–7 vuorokautta lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian päättymisen jälkeen.

Jos lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian päättymisen ja Breyanzi-infuusion välillä on yli kaksi viikkoa, potilaalle on annettava uudestaan lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa ennen infuusion antamista (ks. kohta 4.4).

Esilääkitys

On suositeltavaa, että esilääkitys parasetamolilla ja difenhydramiinilla (25–50 mg, laskimoon tai suun kautta) tai jollakin toisella H1-antihistamiinilla annetaan 30–60 minuuttia ennen Breyanzi-valmisteen infusointia. Näin vähennetään infuusioreaktion todennäköisyyttä.

Systeemisten kortikosteroidien profylaktista käyttöä tulisi välttää, sillä ne saattavat häiritä Breyanzi-valmisteen aktiivisuutta (ks. kohta 4.4).

Infuusion jälkeinen seuranta

- Potilaiden vointi on tarkistettava 2–3 kertaa infuusiota seuraavan viikon aikana sytokiinioireyhtymän, neurologisten tapahtumien ja muiden hättätapahtumien merkkien ja oireiden varalta. Lääkärin on harkittava sairaalahoitoa ensimmäisten sytokiinioireyhtymän merkkien ja oireiden tai neurologisten tapahtumien ilmaantuessa.
- Ensimmäisen viikon jälkeen seurantaa on jatkettava lääkärin harkinnan mukaisella tiheydellä yhteensä vähintään neljän viikon ajan infuusion jälkeen.
- Potilaita on ohjeistettava pysymään pätevän hoitokeskuksen läheisyydessä vähintään neljä viikkoa infuusion jälkeen.

Eritvisryhmät

Potilaat, joilla on ihmisen immuunikatoviruksen (HIV), hepatiitti B -viruksen (HBV) tai hepatiitti C -viruksen (HCV) aiheuttama infektio

Kliinistä kokemusta ei ole potilaista, joilla on aktiivinen HIV-, HBV- tai HCV-infektio.

Ennen kuin soluja kerätään valmistusta varten, on tehtävä hoitosuosituksen mukaiset seulontatestit HIV:n, aktiivisen HBV:n ja aktiivisen HCV:n varalta. Valmistamiseen ei hyväksytty leukaferesimateriaalia potilailta, joilla on aktiivinen HIV- tai aktiivinen HCV-infektio (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Kliinistä kokemusta ei ole potilaista, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma $\leq 30 \text{ ml/min}$).

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen yli 65-vuotiaille potilaille ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Breyanzi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Breyanzi on tarkoitettu vain laskimonsisäiseen käyttöön.

Breyanzi-valmisteen valmistelu

Ennen valmisteen sulattamista on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa kuljetuslaatikossa, ulkokotelossa ja luovutussertifikaatissa (RfIC) ilmoitettuja yksilöllisiä potilastunnisteita. Myös annettavien injektiopullojen kokonaismäärä on tarkistettava luovutussertifikaatissa (RfIC) olevista potilaskohtaisen etiketin tiedoista (ks. kohta 4.4). On otettava välittömästi yhteyttä yritykseen, jos etikettien ja potilastunnisteiden välillä on eroja.

Valmisteen antaminen

- Leukosyyttejä poistavaa suodatinta **EI SAA** käyttää.
- Varmista, että saatavilla on ennen infuusion antamista ja toipumisjakson ajan ensiapuvälineet ja tosilitsumabia tai muuta sopivaa vaihtoehtoa, jos tosilitsumabia ei poikkeustapauksessa ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön takia.
- Varmista, että potilaan henkilöllisyys vastaa luovutussertifikaatin (RfIC) mukana toimitetun ruiskun etiketin potilastunnisteita.
- Kun Breyanzi-valmisteen komponentit on vedetty ruiskuihin, anna valmiste mahdollisimman pian. Kokonaisaika siitä, kun valmiste poistetaan pakkassäilytyksestä, valmisteen antamiseen ei saa ylittää kahta tuntia.

Yksityiskohtaiset ohjeet, jotka koskevat Breyanzi-valmisteen valmistelua ja antamista sekä vahinkoaltistumisen tapahduttua tai Breyanzi-valmistetta hävitettäessä tehtäviä toimenpiteitä, on esitetty kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian vasta-aiheet on otettava huomioon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Jäljitettävyysvaatimuksia, jotka koskevat solupohjaisia pitkälle kehitetyissä hidoissa käytettäviä lääkkeitä, on noudatettava. Jäljitettävyysvarmistamiseksi valmisteen nimeä, eränumeroa ja hoidetun potilaan nimeä on säilytettävä 30 vuoden ajan valmisteen viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Autologinen käyttö

Breyanzi on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön, eikä sitä saa missään tapauksessa antaa muille potilaille. Breyanzi-valmistetta ei saa antaa, jos valmisteen merkinnöissä ja luovutussertifikaatissa (RfIC) olevat tiedot eivät vastaa potilaan henkilötietoja.

Hoidon lykkäämisen syyt

Breyanzi-hoitoon liittyvien riskien vuoksi infuusion antoa on siirrettävä myöhäisempään ajankohtaan, jos potilaalla on jokin seuraavista tiloista:

- vakava, selvittämätön haittatapahtuma (etenkin keuhkoihin tai sydämeen liittyvä tapahtuma tai matala verenpaine), mukaan lukien aiemmista solunsalpaajahoidoista johtuvat haittatapahtumat
- aktiivinen hallitsematon infektio tai tulehdustila
- aktiivinen käänteishyljintäsairaus (GVHD).

Jos Breyanzi-infuusiota on lykättävä, ks. kohta 4.2.

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Breyanzi-hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta eivätkä elimiä, kudoksia tai soluja transplantaatiota varten.

Keskushermoston lymfooma

Breyanzi-valmisteen käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on primaarinen keskushermoston lymfooma. Breyanzi-valmisteen käytöstä potilailla, joilla on sekundaarinen keskushermoston lymfooma, on vain vähän kliinistä kokemusta (ks. kohta 5.1).

Aiempi CD19-antigeeniin kohdistuva hoito

Breyanzi-valmisteen käytöstä on vain vähän kliinistä kokemusta potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet CD19-antigeeniin kohdistuvaa hoitoa (ks. kohta 5.1). Breyanzi-hoitoa saaneista CD19-negatiivisista potilaista on saatavilla vain vähän kliinistä tietoa. Potilaat, joilla on immunohistokemiallisesti CD19-negatiivinen status, saattavat silti ilmentää CD19:ää. CD19-negatiivisten potilaiden Breyanzi-hoitoon liittyvät mahdolliset riskit ja hyödyt on punnittava.

Sytokiinioireyhtymä (CRS, cytokine release syndrome)

Breyanzi-infuusion jälkeen voi esiintyä sytokiinioireyhtymää, mukaan lukien hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia reaktioita. Potilailla, jotka olivat saaneet yhtä aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman (LBCL) hoitoon, mediaaniaika sytokiinioireyhtymän alkamiselle oli 4 päivää (vaihteluväli: 1–63 päivää; yläraja yhdellä potilaalla ilmoitetun kuumeettoman sytokiinioireyhtymän alkamisen mukaan). Potilailla, jotka olivat saaneet kahta tai useampaa aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman (LBCL) hoitoon, mediaaniaika sytokiinioireyhtymän alkamiselle oli 4 päivää (vaihteluväli: 1–14 päivää). Alle puolella kaikista Breyanzi-valmisteella hoidetuista potilaista ilmeni jonkinasteista sytokiinioireyhtymää (ks. kohta 4.8).

Kliinisisissä tutkimuksissa suuri kasvaintaakka ennen Breyanzi-infuusiota yhdistettiin suurempaan sytokiinioireyhtymän ilmenemiseen.

Breyanzi-infuusion jälkeistä sytokiinioireyhtymää hoidettiin tosilitsumabilla ja/tai kortikosteroideilla (ks. kohta 4.8).

Sytokiinioireyhtymän seuranta ja hoito

Sytokiinioireyhtymä tunnistetaan kliinisen kuvan perusteella. Potilaat on arvioitava ja heitä on hoidettava muiden kuumeen, hypoksian ja matalan verenpaineen aiheuttajien varalta.

Ennen Breyanzi-infuusion antamista hoitokeskuksessa on oltava saatavilla ainakin yksi annos tosilitsumabia potilasta kohden. Hoitokeskuksella on oltava käytettävissään tosilitsumabin lisäannos 8 tunnin sisällä edellisen annoksen antamisesta. Jos tosilitsumabia ei poikkeustapauksessa ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön takia, hoitokeskuksella on oltava saatavilla jokin muu sopiva vaihtoehto sytokiinioireyhtymän hoitamiseksi tosilitsumabin sijaan. Potilaiden vointi on tarkistettava 2–3 kertaa Breyanzi-infuusiota seuraavan

viikon aikana pätevässä hoitokeskuksessa sytokiinioireyhtymän merkkien ja oireiden varalta. Ensimmäisen viikon jälkeen seuranta on jatkettava lääkärin harkinnan mukaisella tiheydellä vähintään neljän viikon ajan infuusion jälkeen. Potilaita on neuvottava hakeutumaan aina välittömästi lääkäriin, jos heillä ilmenee sytokiinioireyhtymän merkkejä tai oireita. Potilaat on hoidettava välittömästi.

Jo ensimmäisten sytokiinioireyhtymän merkkien ilmetessä on aloitettava tukihoito sekä tosilitsumabin tai tosilitsumabin ja kortikosteroidien käyttö taulukon 1 mukaisesti. Breyanzi jatkaa monistumista tosilitsumabin ja kortikosteroidien antamisen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Sydämen ja elinten toimintaa on seurattava tarkoin potilailla, joilla on sytokiinioireyhtymä, kunnes oireet häviävät. Kun kyseessä on vaikea tai hengenvaarallinen sytokiinioireyhtymä, tehohoitotason tarkkailua ja tukihoitoja on harkittava.

Hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin / makrofagiaktivaatio-oireyhtymän (HLH/MAS) tutkimista on harkittava potilailla, joilla on vaikea tai hoitoihin reagoimaton sytokiinioireyhtymä. Hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia / makrofagiaktivaatio-oireyhtymää on hoidettava hoitolaitoksen hoito-ohjeistuksen mukaisesti.

Jos epäillään sytokiinioireyhtymän kanssa samanaikaista neurologista hättätapahtumaa, sitä on hoidettava seuraavalla tavalla:

- Kortikosteroideilla taulukossa 1 esitetyn sytokiinioireyhtymän vaikeusasteen mukaisesti ja taulukossa 2 esitetyn neurologisen hättätapahtuman vaikeusasteen mukaisesti siten, että hoitosuosituksista valitaan aggressiivisemmat hoidot
- Tosilitsumabilla taulukossa 1 esitetyn sytokiinioireyhtymän vaikeusasteen mukaisesti
- Epilepsialääkkeillä taulukossa 2 esitetyn neurologisen hättätapahtuman vaikeusasteen mukaisesti.

Taulukko 1: Sytokiinioireyhtymän vaikeusasteen määrittäminen ja hoito-ohjeet

Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste ^a	Tosilitsumabi	Kortikosteroidit ^b
Aste 1 Kuume	Jos oireilu alkaa vähintään 72 tunnin kuluttua infuusiosta, hoidetaan oireenmukaisesti. Jos oireilu alkaa korkeintaan 72 tunnin kuluttua infuusiosta, on harkittava 8 mg/kg -tosilitsumabi-annoksen antamista 1 tunnin aikana laskimoon (annos korkeintaan 800 mg).	Jos oireilu alkaa vähintään 72 tunnin kuluttua infuusiosta, hoidetaan oireenmukaisesti. Jos oireilu alkaa korkeintaan 72 tunnin kuluttua infuusiosta, on harkittava 10 mg:n deksametasoniannoksen antamista laskimoon 24 tunnin välein.

Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste ^a	Tosilitsumabi	Kortikosteroidit ^b
Aste 2 Oireet edellyttävät kohtalaisia hoitotoimenpiteitä, joilla saadaan vaste. Kuume, hapentarve alle 40 % (sisäänhengitysilman happipitoisuus, FiO ₂); tai matala verenpaine, joka reagoi nestehoitoon tai hoitoon yhdellä pieniannoksella vasopressorilla; tai vaikeusasteen 2 elintoksisuus.	Annetaan tosilitsumabia 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin aikana (annos korkeintaan 800 mg).	Jos oireilu alkaa vähintään 72 tunnin kuluttua infuusiosta, harkitaan 10 mg:n deksametasoniannoksen antamista laskimoon 12–24 tunnin välein. Jos oireilu alkaa korkeintaan 72 tunnin kuluttua infuusiosta, annetaan deksametasonia 10 mg laskimoon 12–24 tunnin välein.
	Jos paranemista ei havaita 24 tunnin kuluessa tai jos sytokiinioireyhtymä etenee nopeasti, toistetaan tosilitsumabin anto ja korotetaan deksametasonin annosta ja antokertoja (10–20 mg laskimoon 6–12 tunnin välein). Jos paranemista ei havaita tai jos sytokiinioireyhtymä jatkaa nopeaa etenemistä, nostetaan deksametasonin annos enimmäistasolle ja vaihdetaan tarvittaessa suuriannoksiseen metyyliiprednisoloniin, jota annetaan 2 mg/kg. Kahden tosilitsumabiannoksen jälkeen harkitaan vaihtoehtoisen immunosuppressiivisen lääkkeen antamista. Tosilitsumabia saa antaa korkeintaan 3 annosta 24 tunnin kuluessa tai yhteensä enintään 4 annosta.	
Aste 3 Oireet edellyttävät aggressiivisia hoitotoimenpiteitä, joilla saadaan vaste. Kuume, hapentarve vähintään 40 % (sisäänhengitysilman happipitoisuus, FiO ₂) tai matala verenpaine, joka edellyttää hoitoa suuriannoksella vasopressorilla tai useilla vasopressoreilla, tai vaikeusasteen 3 elintoksisuus tai vaikeusasteen 4 transaminaasipitoisuuksien suureneminen.	Asteen 2 ohjeiden mukaisesti.	Annetaan 10 mg deksametasonia laskimoon 12 tunnin välein.
	Jos paranemista ei havaita 24 tunnin kuluessa tai jos sytokiinioireyhtymä etenee nopeasti, tosilitsumabin ja kortikosteroidien annosta nostetaan vaikeusasteen 2 ohjeiden mukaisesti.	
Aste 4 Hengenvaaralliset oireet. Edellyttää hengityslaitteen käyttöä tai jatkuva venovenosista hemodialyysiä (CVVHD); tai vaikeusasteen 4 elintoksisuus (transaminaasipitoisuuksien suurenemista lukuun ottamatta).	Asteen 2 ohjeiden mukaisesti.	Annetaan 20 mg deksametasonia laskimoon 6 tunnin välein.
	Jos paranemista ei havaita 24 tunnin kuluessa tai jos sytokiinioireyhtymä etenee nopeasti, siirrytään antamaan tosilitsumabia ja kortikosteroideja vaikeusasteen 2 ohjeiden mukaisesti.	

^aLee *et al* 2014.

^bJos kortikosteroidihoito aloitetaan, sitä jatketaan ainakin 3 annoksen ajan tai kunnes oireet häviävät kokonaan, jolloin kortikosteroidihoitoon asteittaista lopettamista harkitaan.

Neurologiset hättävaiikutukset

Neurologisia hättävaiikutuksia, kuten immuuniefektorisoluihin liittyvää neurotoksisuusoireyhtymää (ICANS), jotka voivat olla kuolemaan johtavia tai hengenvaarallisia, ilmeni Breyanzi-hoidon jälkeen samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa, sytokiinioireyhtymän mentyä ohi tai ilman sytokiinioireyhtymää. Potilailla, jotka olivat saaneet yhtä aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen

B-solulymfooman (LBCL) hoitoon, mediaaniaika ensimmäisen tapahtuman alkamiselle oli 8 päivää (vaihteluväli: 1–63 päivää), ja potilailla, jotka olivat saaneet kahta tai useampaa aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman (LBCL) hoitoon, mediaaniaika ensimmäisen tapahtuman alkamiselle oli 9 päivää (vaihteluväli: 1–66 päivää). Yleisimpiin neurologisiin oireisiin kuuluivat enkefalopatia, vapina, afasia, delirium, huimaus ja päänsärky (ks. kohta 4.8).

Neurologisten hättätapahtumien seuranta ja hoito

Potilaiden vointi on tarkistettava 2–3 kertaa infuusiota seuraavan viikon aikana pätevässä hoitokeskuksessa neurologisten hättätapahtumien merkkien ja oireiden varalta. Ensimmäisen viikon jälkeen seurantaa on jatkettava lääkärin harkinnan mukaisella tiheydellä yhteensä vähintään neljän viikon ajan infuusion jälkeen. Potilaita on neuvottava hakeutumaan aina välittömästi lääkäriin, jos heillä ilmenee neurologisen hättätapahtuman merkkejä tai oireita. Potilaat on hoidettava välittömästi.

Jos neurologista hättätapahtumaa epäillään, se on hoidettava taulukon 2 suositusten mukaisesti. Muut neurologisten oireiden syyt, mukaan lukien verisuonistosta johtuvat tapahtumat, on suljettava pois. Tehohoitoa täydentävää hoitoa on annettava vakavia tai hengenvaarallisia neurologisia hättätapahtumia hoidettaessa.

Jos epäillään neurologisen toksisuusreaktion kanssa samanaikaista sytokiinioireyhtymää, sitä on hoidettava seuraavalla tavalla:

- Kortikosteroideilla taulukossa 1 esitetyn sytokiinioireyhtymän vaikeusasteen mukaisesti ja taulukossa 2 esitetyn neurologisen hättätapahtuman vaikeusasteen mukaisesti siten, että hoitosuosituksista valitaan aggressiivisemmat hoidot
- Tosilitsumabilla taulukossa 1 esitetyn sytokiinioireyhtymän vaikeusasteen mukaisesti
- Epilepsialääkkeillä taulukossa 2 esitetyn neurologisen hättätapahtuman vaikeusasteen mukaisesti.

Taulukko 2: Neurologisen toksisuuden (ml. ICANS) vaikeusasteen määrittäminen ja hoito-ohjeet

Neurologisen toksisuuden vaikeusaste (ml. esiintyvät oireet) ^a	Kortikosteroidit ja epilepsialääkkeet
Aste 1* Lievä tai oireeton tai ICE-pisteytys 7–9 ^b tai alentunut tajunnantaso ^c : herää spontaanisti	Aloitetaan väsyttämättömien epilepsialääkkeiden (kuten levetirasetaamin) käyttö kohtausten ennaltaehkäisemiseksi. Jos infuusiosta on kulunut vähintään 72 tuntia, potilasta tarkkaillaan. Jos infuusiosta on kulunut alle 72 tuntia, annetaan 10 mg deksametasonia laskimoon 12–24 tunnin välein 2–3 vuorokauden ajan.

Neurologisen toksisuuden vaikeusaste (ml. esiintyvät oireet) ^a	Kortikosteroidit ja epilepsialääkkeet
Aste 2* Kohtalainen tai ICE-pisteytys 3–6^b tai alentunut tajunnantaso^c: herää ääneen	Aloitetaan väsyttämättömien epilepsialääkkeiden (kuten levetirasetaamin) käyttö kohtausten ennaltaehkäisemiseksi. Annetaan 10 mg deksametasonia laskimoon 12 tunnin välein 2–3 vuorokauden ajan tai pidempään, jos oireet jatkuvat. Harkittava steroidien lopettamista asteittain, jos steroidialitusta on kestänyt pidempään kuin 3 vuorokautta. Jos paranemista ei tapahdu 24 tunnin kuluessa tai jos neurologinen hättätapahtuma pahenee, lisätään deksametasonin annosta ja/tai antokertoja. Enimmäismääränä on 20 mg laskimoon 6 tunnin välein. Jos paranemista ei tapahdu 24 tunnin kuluessa, oireet pahenevat nopeasti tai jos ilmenee henkeä uhkaavia komplikaatioita, siirrytään antamaan metyyliiprednisolonia (2 mg:n/kg latausannos, jota seuraa 2 mg/kg jaettuna neljään annokseen vuorokaudessa; lopetus asteittain 7 vuorokauden kuluessa).
Aste 3* Vakava tai kliinisesti merkittävä, mutta ei välittömästi hengenvaarallinen; sairaalahoito tai pitkittyminen; invalidisoiva tai ICE-pisteytys 0–2^b <i>jos ICE-pisteytys on 0, mutta potilas on herätettävissä (esim. hereillä laaja-alainen afasia) ja kykenee suorittamaan arvioinnin</i> tai alentunut tajunnantaso^c: herää vain tuntoärsykkeeseen tai kouristuksia^c, joko: • mikä tahansa kliininen kouristuskohtaus, paikallisalkuinen tai yleistynyt, joka päättyy nopeasti, tai • EEG:llä havaittavat kouristuksettomat kohtaukset, jotka korjaantuvat interventiolla tai kohonnut ICP^c: paikallisalkuinen/paikallinen edeema neurokuvantamisessa.	Aloitetaan väsyttämättömien epilepsialääkkeiden (kuten levetirasetaamin) käyttö kohtausten ennaltaehkäisemiseksi. Annetaan 10–20 mg deksametasonia laskimoon 8–12 tunnin välein. Kortikosteroideja ei suositella asteen 3 päänsärkyjen hoitoon, jos muita oireita ei ilmene. Jos paranemista ei tapahdu 24 tunnin kuluessa tai jos neurologinen hättätapahtuma pahenee, siirrytään antamaan metyyliiprednisolonia (annos ja antokerrat asteen 2 ohjeiden mukaisesti). Jos epäillään aivoedeemaa, on harkittava hyperventilaatiota ja hyperosmolaarista hoitoa. Annetaan korkea-annoksista metyyliiprednisolonia (1–2 g, toistetaan tarvittaessa 24 tunnin välein; lopetetaan asteittain kliinisen tarpeen mukaisesti) ja syklofosfamidia 1,5 g/m².

Neurologisen toksisuuden vaikeusaste (ml. esiintyvät oireet) ^a	Kortikosteroidit ja epilepsialääkkeet
Aste 4* Hengenvaarallinen tai ICE-pisteytys ^b 0 tai alentunut tajunnantaso ^c , joko: • potilas ei ole herätettävissä tai heräämiseen tarvitaan voimakas tai toistuva tuntoärsyke tai • horrostila tai kooma tai kouristuskohtaukset ^c , joko: • hengenvaarallinen pitkittynyt kohtaus (> 5 min) tai • toistuvat kliiniset tai sähköiset kouristukset ilman lähtötilanteeseen palaamista kohtausten välillä tai motoriset löydökset ^c : • syvä fokaalinen motorinen heikkous, kuten hemipareesi tai parapareesi tai kohonnut ICP/aivoedeema ^c , jossa merkkejä/oireita, kuten: • diffuusi aivoedeema neurokuvantamisessa tai • aivo/aivokuorivaurion aiheuttama asentomuutos (decerebrate or decorticate posturing) tai • VI aivohermon halvaus tai • papilledema tai • Cushingin triadi.	Aloitetaan väsyttämättömien epilepsialääkkeiden (kuten levetirasetaamin) käyttö kohtausten ennaltaehkäisemiseksi. Annetaan 20 mg deksametasonia laskimoon 6 tunnin välein. Jos paranemista ei tapahdu 24 tunnin kuluessa tai jos neurologinen häirtäytymä pahenee, siirrytään antamaan metyyliiprednisolonia (annos ja antokerrat asteen 2 ohjeiden mukaisesti). Jos epäillään aivoedeemaa, on harkittava hyperventilaatiota ja hyperosmolaarista hoitoa. Annetaan korkea-annoksista metyyliiprednisolonia (1–2 g, toistetaan tarvittaessa 24 tunnin välein; lopetetaan asteittain kliinisen tarpeen mukaisesti) ja syklofosfamidia 1,5 g/m ² .

EEG = elektroenkefalogrammi; ICE = immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä enkefalopatia; ICP = kallonsisäinen paine

* Asteen määrittäminen NCI CTCAE:n tai ASTCT/ICANS:n mukaan

^a Hoito määritetään vaikeimman tapahtuman mukaan, joka ei johdu mistään muusta syystä.

^b Jos potilas on herätettävissä ja pystyy tekemään ICE-arvioinnin, arvioi: orientaatio (tietää vuoden, kuukauden, paikkakunnan, sairaalan = 4 pistettä); nimeäminen (nimeää 3 esinettä; osoittaa esimerkiksi kelloa, kynää, nappia = 3 pistettä); kehotusten noudattaminen (esim. ”näytä minulle 2 sormea” tai ”sulje silmäsi ja työnä kieli ulos” = 1 piste); kirjoittaminen (kykenee kirjoittamaan normaalin virkkeen = 1 piste); ja tarkkaavaisuus (taaksepäin laskeminen sadasta kymmenen välein = 1 piste). Jos potilas ei ole herätettävissä eikä pysty suorittamaan ICE-arviointia (asteen 4 ICANS), pisteytys = 0 pistettä.

^c Ei katsota johtuvan mistään muusta syystä.

Infektiot ja kuumeinen neutropenia

Breynan-vaikuttajaa ei saa antaa potilaille, joilla on kliinisesti merkittäviä aktiivisia infektioita tai tulehdussairauksia. Potilailla on havaittu vakavia, myös hengenvaarallisia tai kuolemaan johtaneita, infektioita tällä lääkevalmisteella annetun hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava infektioiden merkkien ja oireiden varalta ennen lääkevalmisteen antoa ja sen jälkeen, ja infektiot on hoidettava asianmukaisesti. Profylaktisia mikrobilääkkeitä annetaan hoitolaitoksen tavanomaisten ohjeiden mukaisesti.

Kuumeista neutropeniaa on havaittu potilailla Breynan-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.8), ja sitä saattaa ilmetä samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa. Jos potilaalla havaitaan kuumeista

neutropeniaa, infektiota on arvioitava ja hoidettava laajakirjoisilla antibiooteilla, nesteytyksellä ja muilla tukihoidoilla kliinisen kuvan edellyttämällä tavalla.

Breyanzi-hoitoa saaneilla potilailla voi olla tavanomaista suurempi vaikea-asteisen tai kuolemaan johtavan COVID-19-infektion riski. Potilaille pitää kertoa, että sen ehkäisytoimenpiteet ovat tärkeitä.

Virusten uudelleenaktivoituminen

Immunosuppressiopotilailla voi ilmetä virusten (kuten hepatiitti B -viruksen [HBV] ja ihmisen herpesvirus 6:n [HHV-6]) uudelleenaktivoitumista.

Virusten uudelleenaktivoitumisen aiheuttamat oireet voivat vaikeuttaa ja viivästyttää CAR-T-soluihin liittyvien haittatapahtumien diagnosointia ja asianmukaista hoitoa. Asianmukainen diagnostinen arviointi on tehtävä, jotta tällaiset oireet voidaan erottaa CAR-T-soluihin liittyvistä haittatapahtumista.

Hepatiitti B -virus voi aktivoitua uudelleen potilailla, joita hoidetaan B-soluja vastaan kohdistetuilla lääkkeillä, ja aktivoituminen voi joissakin tapauksissa johtaa fulminanttiin hepatiittiin, maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan. Potilaille, joilla on aiemmin ollut hepatiitti B -virus, suositellaan ennaltaehkäisevää antiviraalista estohoitoa, jotta voidaan ehkäistä hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoituminen Breyanzi-hoidon aikana ja sen jälkeen (ks. kohta 5.1).

Serologiset tutkimukset

HBV-, HCV- ja HIV-seulontakokeet on tehtävä ennen solujen keräämistä valmisteen valmistusta varten (ks. kohta 4.2).

Pitkittyneet sytopeniat

Potilailla saattaa ilmetä pitkittyneitä sytopenioita useiden viikkojen ajan lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian ja Breyanzi-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.8). Verenkuva on seurattava ennen Breyanzi-valmisteen antoa ja sen jälkeen. Pitkittyneitä sytopenioita on hoidettava hoitosuosituksen mukaisesti.

Hypogammaglobulinemia

Breyanzi-hoitoa saaneilla potilailla voi ilmetä hypogammaglobulinemiaa johtavaa B-soluaplasiaa. Breyanzi-valmistetta saaneilla potilailla on havaittu hyvin yleisesti hypogammaglobulinemiaa (ks. kohta 4.8). Immunoglobuliinipitoisuuksia on tarkkailtava hoidon jälkeen ja hoidettava hoitosuosituksen mukaisesti, mukaan lukien infektiota ehkäisevien varotoimien, antibioottiprofylaksian ja/tai immunoglobuliinikorvaushoidon käyttö.

Sekundaariset maligniteetit mukaan luettuina T-soluperäiset sekundaariset syövät

Breyanzi-hoitoa saaneille potilaille saattaa kehittyä sekundaarisia maligniteetteja. T-soluperäisiä syöpiä on raportoitu sen jälkeen, kun hematologisia syöpiä on hoidettu BCMA- tai CD19-kohdennetulla CAR-T-soluhoidolla, kuten Breyanzi-valmisteella. T-soluperäisiä syöpiä, myös CAR-positiivisia syöpiä, on raportoitu viikkoja ja jopa useita vuosia BCMA- tai CD19-kohdennetun CAR-T-soluhoidon jälkeen. Kuolemaan johtaneita tapauksia on esiintynyt. Potilaita on seurattava elinikäisesti sekundaaristen syöpien varalta. Jos potilaalla ilmenee T-soluperäinen sekundaarinen syöpä, on otettava yhteyttä yritykseen, jolta saa ohjeet kasvainnäytteiden keräämiseen testausta varten.

Tuumorilyysioireyhtymä

CAR-T-soluhoidon saaneilla potilailla saattaa ilmetä tuumorilyysioireyhtymää. Tuumorilyysioireyhtymän riskin minimoimiseksi potilaille, joiden virtsahappopitoisuudet ovat koholla tai joiden kasvaintaakka on suuri, on annettava allopurinolia tai muuta estohoitoa ennen Breyanzi-

infuusiota. Potilasta on tarkkailtava tuumorilyysioireyhtymän merkkien ja oireiden varalta, ja niitä on hoidettava hoitosuositusten mukaisesti.

Yliherkkyyssreaktiot

Allergisia reaktioita saattaa ilmetä Breyanzi-infuusion yhteydessä. Vakavia yliherkkyyssreaktioita, kuten anafylaksiaa, saattaa aiheutua dimetyylisulfoksidista.

Taudinaiheuttajien siirtyminen

Vaikka testeillä tarkistetaan, että Breyanzi on steriili eikä sisällä mykoplasmaa, tartunnanaiheuttajien siirtymisen vaara on olemassa. Tämän vuoksi Breyanzi-valmistetta antavien terveydenhuollon ammattilaisten on tarkkailtava potilaita hoidon jälkeen infektio-oireiden varalta ja tarvittaessa annettava asianmukainen hoito.

Interferenssi virustestauksessa

Koska Breyanzi-valmisteen valmistuksessa käytettävässä lentivirusvektorissa on pieni määrä lyhyitä, HI-viruksen kanssa identtisiä geneettisen tiedon jaksoja, jotkin HIV-nukleinihappotestit (NAT-testit) saattavat antaa väärän positiivisen tuloksen.

Aiempi kantasolusiirto (käänteishyljintäsairaus, GVHD)

Hoidon antamista allogeenisen kantasolusiirron saaneille potilaille, joilla on aktiivinen akuutti tai krooninen käänteishyljintäsairaus, ei suositella, koska Breyanzi saattaa pahentaa käänteishyljintää.

Pitkäaikainen seuranta

Potilaiden odotetaan tulevan mukaan rekisteritutkimukseen, jotta heitä voidaan seurata ja jotta voidaan selvittää paremmin Breyanzi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pitkällä aikavälillä.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 12,5 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 0,6 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,2 mmol (tai 6,5 mg) kaliumia per injektioampulli. Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai ruokavalion kaliumrajoitus, on otettava tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ihmisillä ei ole tehty.

Epidermaaliseen kasvutekijäreseptoriin kohdistuvat monoklonaaliset vasta-aineet (anti-EGFR-vasta-aineet)

Monoklonaalisten anti-EGFR-vasta-aineiden käyttö Breyanzi-hoidon jälkeen voi vaikuttaa CAR-T-solujen pitkäaikaiseen pysyvyyteen. Tietoa on kuitenkin vain rajallisesti saatavilla monoklonaalisten anti-EGFR-vasta-aineiden kliinisestä käytöstä Breyanzi-hoitoa saaneilla potilailla.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden käytön turvallisuutta Breyanzi-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Varotoimenpiteenä suositellaan, että eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei anneta vähintään 6 viikkoon ennen lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian aloittamista, Breyanzi-hoidon aikana eikä ennen kuin immunitetti on elpynyt hoidon jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy tehdä raskaustesti mahdollisen raskauden selvittämiseksi ennen Breyanzi-hoidon aloittamista.

Tarkista fludarabiinin ja syklofosfamidin valmisteyhteenvedoista tiedot tehokkaan ehkäisyn tarpeesta potilailla, jotka saavat lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa.

Alitusta koskevia tietoja ei ole riittävästi, jotta voitaisiin antaa suosituksia ehkäisyn kestosta Breyanzi-hoidon jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja lisokabtageenimaraleuseelin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tutkittu lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevilla eläinkokeilla, voiko valmisteen antaminen raskaana olevalle naiselle vahingoittaa sikiötä (ks. kohta 5.3).

Ei tiedetä, voiko lisokabtageenimaraleuseeli siirtyä sikiöön. Toimintamekanismin perusteella voidaan olettaa, että jos transdukoituja soluja kulkeutuu istukan läpi, ne saattavat aiheuttaa sikiötoksisuutta, mukaan lukien B-solulinjan lymfositopeniaa. Siksi Breyanzi-valmistetta ei suositella raskaana oleville naisille eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä. Raskaana oleville naisille on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä. Raskaudesta Breyanzi-hoidon antamisen jälkeen on keskusteltava hoitavan lääkärin kanssa.

Breyanzi-hoitoa saaneen äidin vastasyntyneen lapsen immunoglobuliinitasojen ja B-solujen määrittämistä on harkittava.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö lisokabtageenimaraleuseeli ihmisen rintamaitoon tai siirtykö se imetettävään lapseen. Imettävälle naiselle on kerrottava imetettävään lapseen mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

Hedelmällisyys

Lisokabtageenimaraleuseelin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Breyanzi-valmisteella voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Breyanzi-valmisteen käyttöön liittyvien mahdollisten neurologisten vaikutusten vuoksi, mukaan lukien psyykkisen tilan muutokset tai kouristuskohaukset, Breyanzi-valmistetta saavan potilaan on vältettävä ajamista tai raskaiden tai mahdollisesti vaarallisten koneiden käyttöä vähintään 8 viikon ajan Breyanzi-infuusion jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Potilaat, jotka olivat saaneet yhtä aiempaa hoitolinjaa suurisoluiiseen B-solulymfoomaan (LBCL)

Tässä kohdassa kuvattavia haittavaikutuksia havaittiin populaatiossa, jossa 177 potilasta sai Breyanzi-hoitoa infuusiona kolmessa yhdistetyssä tutkimuksessa (TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] ja TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohortti 2]).

Yleisimmät haittavaikutukset (kaikki vaikeusasteet) olivat neutropenia (71 %), anemia (45 %), sytokiinioireyhtymä (45 %) ja trombositopenia (43 %).

Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat sytokiinioireyhtymä (12 %), neutropenia (3 %), bakteeri-infektiot (3 %), tarkemmin määrittelemättömän patogeenin aiheuttama infektio (3 %), trombositopenia (2 %), kuumeinen neutropenia (2 %), kuume (2 %), afasia (2 %), päänsärky (2 %), sekavuustila (2 %), keuhkoembolia (2 %), anemia (1 %), maha-suolikanavan yläosan verenvuoto (1 %) ja vapina (1 %).

Yleisimpiä vähintään vaikeusasteen 3 haittavaikutuksia olivat neutropenia (68 %), trombositopenia (33 %), anemia (31 %), lymfopenia (17 %), leukopenia (17 %), kuumeinen neutropenia (5 %) ja bakteeri-infektiot (5 %).

Potilaat, jotka olivat saaneet kahta tai useampaa aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfoomaan (LBCL)

Tässä kohdassa kuvattavia haittavaikutuksia havaittiin populaatiossa, jossa 384 potilasta sai Breyanzi-hoitoa infuusiona neljässä yhdistetyssä tutkimuksessa (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohortit 1, 3 ja 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] ja OUTREACH [017007]).

Yleisimmät haittavaikutukset (kaikki vaikeusasteet) olivat neutropenia (68 %), anemia (45 %), sytokiinioireyhtymä (38 %), uupumus (37 %) ja trombositopenia (36 %).

Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat sytokiinioireyhtymä (18 %), tarkemmin määrittelemättömän patogeenin aiheuttama infektio (6 %), kuume (4 %), enkefalopatia (4 %), kuumeinen neutropenia (4 %), neutropenia (3 %), trombositopenia (3 %), afasia (3 %), bakteeri-infektiot (3 %), vapina (3 %), sekavuustila (3 %), anemia (2 %) ja matala verenpaine (2 %).

Yleisimpiä vähintään vaikeusasteen 3 haittavaikutuksia olivat neutropenia (64 %), anemia (34 %), trombositopenia (29 %), leukopenia (25 %), lymfopenia (9 %), tarkemmin määrittelemättömän patogeenin aiheuttama infektio (8 %) ja kuumeinen neutropenia (8 %).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat kuuden tutkimuksen (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohortit 1, 2, 3 ja 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003] ja PILOT [017006]) yhdistettyihin tietoihin myyntiin tulon jälkeisistä ilmoituksista sekä 561 aikuispotilaasta, joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen tyypiksi DLBCL, HGBCL, PMBCL tai FL3B määritelty suurisoluisen B-solulymfooma ja jotka olivat saaneet annoksen lisokabtageenimaraleuseelia (annoksen vaihteluväli 44–120 x 10⁶ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua). Kliinisissä tutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat mistä tahansa syystä aiheutuneiden haittatapahtumien esiintymistiheyksiin, jolloin osaan tietyn haittavaikutuksen tapahtumista voi olla muitakin syitä.

Ilmoitetut haittavaikutukset on esitetty alla. Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaisesti jaoteltuina. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Breyanzi-hoidon yhteydessä todetut lääkkeen haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot ^a	Hyvin yleinen	Tarkemmin määrittelemättömän patogeenin aiheuttamat infektiot Bakteeri-infektiot
	Yleinen	Virusinfektiot Sieni-infektiot

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)	Melko harvinainen	T-soluperäinen sekundaarinen syöpä
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutropenia Anemia Trombosytopenia Leukopenia Lymfopenia
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia Hypofibrinogenemia
	Melko harvinainen	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä	Hyvin yleinen	Sytokiinioireyhtymä Hypogammaglobulinemia
	Melko harvinainen	Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hypofosfatemia
	Melko harvinainen	Tuumorilyysioireyhtymä
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Unettomuus
	Yleinen	Delirium ^b Ahdistuneisuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky ^c Enkefalopatia ^d Huimaus ^e Vapina ^f
	Yleinen	Afasia ^g Perifeerinen neuropatia ^h Näköhäiriö ⁱ Ataksia ^j Makuhäiriö ^k Pikkuaivo-oireyhtymä ^l Aivoverenkiertohäiriö ^m Kouristukset ⁿ
	Melko harvinainen	Kasvohalvaus Aivoedeema
	Tuntematon	Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä*
Sydän	Hyvin yleinen	Takykardia
	Yleinen	Rytmihäiriö ^o
	Melko harvinainen	Kardiomyopatia
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Matala verenpaine
	Yleinen	Korkea verenpaine Tromboosi ^p
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Yskä Dyspnea ^q
	Yleinen	Pleuraeffuusio Hypoksia
	Melko harvinainen	Keuhkoedeema
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi Ripuli Ummetus Vatsakipu Oksentelu
	Yleinen	Maha-suolikanavan verenvuoto ^r
Iho ja ihonalainen kudokse	Yleinen	Ihottuma
Munuaiset ja virtsatie	Yleinen	Akuutti munuaisvaurio ^s

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus Kuume Edeema [†]
	Yleinen	Vilunväristykset
Vammat ja myrkytykset	Yleinen	Infuusioon liittyvät reaktiot

* Haittavaikutustietoa ei kerätty kliinisissä tutkimuksissa systemaattisesti.

^a Infektiot on ryhmitelty MedDRA:n ylätasoinen ryhmätermien mukaan.

^b Deliriumiin kuuluvat kiihtyneisyys, delirium, harhaluulot, desorientaatio, aistiharhat, näköharhat, ärtyneisyys ja levottomuus

^c Päänsärkyyn kuuluvat päänsärky, migreeni, aurallinen migreeni ja sivuontelopäänsärky.

^d Enkefalopatiaan kuuluvat amnesia, kognitiiviset häiriöt, sekavuustilat, depersonalisaatio-/derealisaatiohäiriöt, alentunut tajunnantaso, huomiokyvyn häiriöt, enkefalopatia, tunneilmaisun huomattava latistuminen, letargia, leukoenkefalopatia, tajuttomuus, muistin heikentyminen, henkisen suorituskyvyn heikkeneminen, psyykkisen tilan muutokset, harhaluuloisuus, uneliaisuus ja tokkuraisuus.

^e Huimaukseen kuuluvat huimaus, asento- ja pyöräily, pyöräily ja pyörtäminen.

^f Vapinaan kuuluvat essentiaalinen vapina, kohdennusvapina, lepovapina ja vapina.

^g Afasiaan kuuluvat afasia, puheen sekavuus, dysartria, ääntöhäiriö ja hidas puhe.

^h Perifeerisen neuropatiaan kuuluvat demyelinoiva polyneuropatia, hyperestesia, hypoestesia, hyporeflexia, perifeerinen neuropatia, parestesia, perifeerinen motorinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia ja tuntopuutokset.

ⁱ Näköhäiriöön kuuluvat sokeus, toisen silmän sokeus, katsehalvaus, mydriaasi, silmävärvä, näön sumeneminen, näkökentän puutokset ja näön heikkeneminen.

^j Ataksiaan kuuluvat ataksia ja kävelyn häiriö.

^k Makuhäiriöön kuuluvat dysgeusia ja makuhäiriö.

^l Pikkuaivo-oireyhtymään kuuluvat tasapainohäiriö, dysdiadochokineesi, dyskinesia, dysmetria ja heikentynyt käden ja silmän koordinaatio.

^m Aivoverenkiertohäiriöön kuuluvat aivoinfarkti, aivolaskimotromboosi, kallonsisäinen verenvuoto ja ohimenevä aivoverenkiertohäiriö.

ⁿ Kouristuksiin kuuluvat kouristukset ja status epilepticus.

^o Rytmihäiriöön kuuluvat rytmihäiriö, eteisvärinä, täydellinen eteis-kammioikatko, toisen asteen eteis-kammioikatko, supraventrikulaarinen takykardia ja kammiotakykardia.

^p Tromboosiin kuuluvat syvä laskimotromboosi, embolia, laskimoembolia, keuhkoembolia, tromboosi, onttolaskimotromboosi, laskimotromboosi ja raajan laskimotukos.

^q Dyspneaan kuuluvat akuutti hengitysvajaus, dyspnea, raskautukseen liittyvä hengenahdistus ja hengitysvajaus.

^r Maha-suolikanavan verenvuotoon kuuluvat mahaverenvuoto, mahahaavaverenvuoto, maha-suolikanavan verenvuoto, ulosteen verisyys, maha-suolikanavan alaosan verenvuoto, meleena, verenvuoto peräsuolesta ja maha-suolikanavan yläosan verenvuoto.

^s Akuutti munuaisvaurioon kuuluvat akuutti munuaisvaurio, veren kreatiniiniarvon nousu, glomerulusten suodatusnopeuden lasku, munuaisten vajaatoiminta, heikentynyt munuaisten toiminta ja munuaisvaurio.

^t Edeemaan kuuluvat yleistynyt edeema, paikallinen edeema, edeema, sukuelinten edeema, perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus, kivespussin edeema, turvotus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sytokiinioireyhtymä

Sytokiinioireyhtymää ilmeni 45 prosentilla potilaista, jotka olivat saaneet yhtä aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman (LBCL) hoitoon. Näistä potilaista 1 prosentilla ilmeni vaikeusasteen 3 sytokiinioireyhtymää (ei kuolemaan johtaneita tapahtumia). Mediaaniaika sytokiinioireyhtymän alkamiselle oli 4 päivää (vaihteluväli: 1–63 päivää, yläraja yhdellä potilaalla ilmoitetun kuumeettoman sytokiinioireyhtymän alkamisen mukaan), ja sytokiinioireyhtymän mediaanikesto oli 4 päivää (vaihteluväli: 1–16 päivää).

Yleisimpiä sytokiinioireyhtymän ilmentymiä olivat kuume (44 %), matala verenpaine (12 %), vilunväristykset (5 %), hypoksia (5 %), takykardia (4 %), päänsärky (3 %) ja uupumus (2 %).

Kliinisissä tutkimuksissa 42 potilaalle 177:stä (24 %) annettiin tosilitsumabia ja/tai kortikosteroideja sytokiinioireyhtymän hoitoon Breyanzi-infusion jälkeen. 18 potilasta (10 %) sai vain tosilitsumabia, 24 potilasta (14 %) sai tosilitsumabia ja kortikosteroideja. Yhdenkään potilaan sytokiinioireyhtymää ei hoidettu ainoastaan kortikosteroideilla.

Sytokiinioireyhtymää ilmeni 38 prosentilla potilaista, jotka olivat saaneet kahta tai useampaa aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman (LBCL) hoitoon. Näistä potilaista 2 prosentilla ilmeni vaikeusasteen 3 tai 4 (vaikeaa tai henkeä uhkaavaa) sytokiinioireyhtymää. Kuolemaan johtaneita tapahtumia ei ollut. Niistä potilaista, jotka kuolivat saatuaan Breyanzi-valmistetta, neljällä oli

kuoleman aikaan sytokiinioireyhtymä. Mediaaniaika sytokiinioireyhtymän alkamiselle oli 4 päivää (vaihteluväli: 1–14 päivää), ja sytokiinioireyhtymän mediaanikesto oli 5 päivää (vaihteluväli: 1–17 päivää).

Yleisimpiä sytokiinioireyhtymän ilmentymiä olivat kuume (38 %), matala verenpaine (18 %), takykardia (13 %), vilunväristykset (9 %) ja hypoksia (8 %).

Kliinisissä tutkimuksissa 74 potilaalle 384:stä (19 %) annettiin tosilitsumabia ja/tai kortikosteroideja sytokiinioireyhtymän hoitoon Breyanzi-infusion jälkeen. 37 potilasta (10 %) sai vain tosilitsumabia, 29 potilasta (8 %) sai tosilitsumabia ja kortikosteroideja ja 8 potilasta (2 %) sai ainoastaan kortikosteroideja. Ks. tarkkailu- ja hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

Neurologiset hättävaiikutukset

Potilailla, jotka olivat saaneet yhtä aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman (LBCL) hoitoon, CAR-T-soluihin liittyviä neurologisia hättätapahtumia ilmeni tutkijan arvion mukaan 18 prosentilla Breyanzi-hoitoa saaneista potilaista, mukaan lukien vaikeusasteen 3 hättätapahtumat 5 prosentilla potilaista (ei kuolemaan johtaneita tapahtumia). Mediaaniaika ensimmäisen tapahtuman alkamiselle oli 8 päivää (vaihteluväli: 1–63 päivää), ja 97 prosenttia kaikista neurologisista hättätapahtumista ilmeni 8 viikon kuluessa Breyanzi-infusiosta. Neurologisten hättätapahtumien mediaanikesto oli 6 päivää (vaihteluväli: 1–89 päivää).

Yleisimpiä neurologisia hättätapahtumia olivat enkefalopatia (10 %), vapina (8 %), afasia (5 %), huimaus (2 %) ja päänsärky (1 %).

Potilailla, jotka olivat saaneet kahta tai useampaa aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman (LBCL) hoitoon, CAR-T-soluihin liittyviä neurologisia hättätapahtumia ilmeni tutkijan arvion mukaan 26 prosentilla Breyanzi-hoitoa saaneista potilaista, mukaan lukien vaikeusasteen 3 ja 4 hättätapahtumat 10 prosentilla potilaista (ei kuolemaan johtaneita tapahtumia). Mediaaniaika ensimmäisen tapahtuman alkamiselle oli 9 päivää (vaihteluväli: 1–66 päivää), ja 99 prosenttia kaikista neurologisista hättätapahtumista ilmeni 8 viikon kuluessa Breyanzi-infusiosta. Neurologisten hättätapahtumien mediaanikesto oli 10 päivää (vaihteluväli: 1–84 päivää).

Yleisimpiä neurologisia hättätapahtumia olivat enkefalopatia (18 %), vapina (9 %), afasia (8 %), delirium (7 %), päänsärky (4 %), ataksia (3 %) ja huimaus (3 %). Breyanzi-hoitoa saaneilla potilailla ilmeni myös kouristuksia (2 %:lla) ja aivoedeemaa (0,3 %:lla). Ks. neurologisten hättätapahtumien tarkkailu- ja hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

Kuolemaan johtaneita ICANS-oireyhtymätapauksia on ilmoitettu myyntiin tulon jälkeen.

Kuumeinen neutropenia ja infektiot

Kuumeista neutropeniaa on havaittu Breyanzi-hoidon jälkeen 7 %:lla niistä potilaista, jotka olivat saaneet yhtä aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfoomaan (LBCL), ja 9 %:lla niistä potilaista, jotka olivat saaneet kahta tai useampaa aiempaa hoitolinjaa.

Infektioita (kaikki vaikeusasteet) ilmeni 25 %:lla niistä potilaista, jotka olivat saaneet yhtä aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman (LBCL) hoitoon. Vähintään vaikeusasteen 3 infektiota ilmeni 10 %:lla potilaista. Vähintään vaikeusasteen 3 infektiota, joiden aiheuttaja oli tarkemmin määrittelemätön patogeeni, ilmeni 3 %:lla potilaista, bakteeri-infektioita 5 %:lla potilaista, virusinfektioita 2 %:lla potilaista ja sieni-infektioita ei ilmennyt yhdelläkään potilaalla.

Potilailla, jotka olivat saaneet kahta tai useampaa aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman (LBCL) hoitoon, infektiota (kaikki vaikeusasteet) ilmeni 38 %:lla potilaista. Vähintään vaikeusasteen 3 infektiota ilmeni 12 %:lla potilaista. Vähintään vaikeusasteen 3 infektiota, joiden aiheuttaja oli tarkemmin määrittelemätön patogeeni, ilmeni 8 %:lla potilaista, bakteeri-infektioita ilmeni 4 %:lla ja virus- ja sieni-infektioita ilmeni 1 %:lla potilaista.

Opportunistisia infektioita (kaikki vaikeusasteet) havaittiin 2 %:lla niistä 117:stä Breyanzi-hoitoa saaneista potilaista, jotka olivat saaneet yhtä aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman (LBCL) hoitoon. Vähintään vaikeusasteen 3 opportunistisia infektioita ilmeni 1 %:lla näistä potilaista. Opportunistisia infektioita (kaikki vaikeusasteet) havaittiin 3 %:lla niistä 384:stä Breyanzi-hoitoa saaneesta potilaasta, jotka olivat saaneet kahta tai useampaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman (LBCL) hoitoon. Vähintään vaikeusasteen 3 opportunistisia infektioita ilmeni 1 %:lla näistä potilaista.

Niillä 177:llä Breyanzi-hoitoa saaneella potilaalla, jotka olivat saaneet yhtä aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon, ei ilmoitettu lainkaan kuolemaan johtaneita infektioita. Yhdistetyissä LBCL-tutkimuksissa 384:llä Breyanzi-hoitoa saaneella potilaalla, jotka olivat saaneet kahta tai useampaa aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman (LBCL) hoitoon, ilmoitettiin yhteensä neljä kuolemaan johtanutta infektiota. Näistä yksi tapaus ilmoitettiin kuolemaan johtaneena opportunistisena infektiona. Ks. tarkkailu- ja hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

Pitkittyneet sytopeniat

35 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet yhtä aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfoomaan, ilmeni 35 päivää Breyanzi-hoidon jälkeen vähintään vaikeusasteen 3 sytopenioita, kuten trombositopeniaa (28 %), neutropeniaa (26 %) ja anemiaa (9 %).

TRANSFORM-, PILOT- ja TRANSCEND WORLD (kohortti 2) -tutkimuksissa hoidetuista yhteensä 177 potilaasta niillä potilailla, joiden sytopenian seurannan laboratoriotulokset olivat saatavilla ja joilla oli laboratoriotutkimusten mukaan päivänä 35 vaikeusasteen 3–4 trombositopenia (n = 50), vaikeusasteen 3–4 neutropenia (n = 26) tai vaikeusasteen 3–4 anemia (n = 15), haittavaikutuksen väistymisen mediaaniaika (minimi, maksimi) oli päivinä mitattuna seuraava: trombositopenia 31 päivää (4, 309), neutropenia 31 päivää (17, 339) ja anemia 22 päivää (4, 64). Haittavaikutuksen väistymisellä tarkoitetaan sitä, että sytopenia lieveni vaikeusasteelle 2 tai tätä lievemmäksi.

38 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet kahta tai useampaa aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon, ilmeni Breyanzi-infuusion jälkeisenä päivänä 29 vähintään vaikeusasteen 3 sytopenioita, kuten trombositopeniaa (31 %:lla), neutropeniaa (21 %:lla) ja anemiaa (7 %:lla). Ks. tarkkailu- ja hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

TRANSCEND-, TRANSCEND WORLD- (kohortit 1, 3 ja 7), PLATFORM- ja OUTREACH-tutkimuksissa hoidetuista yhteensä 384 potilaasta niillä potilailla, joiden sytopenian seurannan laboratoriotulokset olivat saatavilla ja joilla oli laboratoriotutkimusten mukaan päivänä 29 vaikeusasteen 3–4 trombositopenia (n = 117), vaikeusasteen 3–4 neutropenia (n = 80) tai vaikeusasteen 3–4 anemia (n = 27), haittavaikutuksen väistymisen mediaaniaika (minimi, maksimi) oli päivinä mitattuna seuraava: trombositopenia 30 päivää (2, 329); neutropenia 29 päivää (3, 337) ja anemia 15 päivää (3, 78). Haittavaikutuksen väistymisellä tarkoitetaan sitä, että sytopenia lieveni vaikeusasteelle 2 tai tätä lievemmäksi.

Hypogammaglobulinemia

Yhtä aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon saaneilla potilailla hypogammaglobulinemiaa ilmeni 7 %:lla potilaista. Kahta tai useampaa aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon saaneilla potilailla hypogammaglobulinemiaa ilmeni 11 %:lla potilaista. Ks. tarkkailu- ja hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

Immunogeenisuus

Breyanzi voi aiheuttaa vasta-aineiden muodostumista tätä lääkevalmistetta kohtaan. Breyanzi-valmisteen humoraalista immunogeenisuutta on mitattu määrittämällä anti-CAR-vasta-aineet ennen valmisteen antoa ja annon jälkeen. Potilailla, jotka olivat saaneet yhtä aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon (TRANSFORM- ja PILOT-tutkimukset ja TRANSCEND WORLD -tutkimuksen kohortti 2), Breyanzi-hoitoa edeltäviä lääkevasta-aineita (anti-therapeutic antibodies; ATA) havaittiin 0,6 %:lla (1/169) potilaista ja hoidon aiheuttamia vasta-aineita havaittiin 4 %:lla (7/168) potilaista. Yhdistetyissä tutkimuksissa potilailla, jotka olivat saaneet kahta tai

useampaa aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon (TRANSEND-tutkimus ja TRANSCEND WORLD -tutkimus, kohortit 1 ja 3), 9 %:lla (29/309) potilaista havaittiin lääkevasta-aineita ennen Breyanzi-valmisteen antoa ja Breyanzi-hoidon aiheuttamia tai lisäämiä vasta-aineita havaittiin 16 %:lla (48/304) potilaista. Koska potilaita, joilla oli lääkevasta-aineita, oli niin vähän, lääkevasta-aineiden vaikutuksesta tehoon, turvallisuuteen ja farmakokinetiikkaan ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Breyanzi-valmisteen yliannostuksesta ei ole kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01XL08

Vaikutusmekanismi

Breyanzi on CD19-antigeeniin kohdistuva immunologinen soluhoido, joka sisältää geenimuunneltuja autologisia T-soluja. Solut annetaan hoidon yhteydessä ennalta määriteltynä koostumuksena CD8-positiivisten ja CD4-positiivisten T-solujen annosvaihtelun vähentämiseksi. Kimeerinen antigeenireseptori (CAR) koostuu hiiren yksiketjuisesta vaihtelevasta vasta-ainefragmentista (FMC63:n monoklonaalinen vasta-aine; scFv), joka on yhdistetty IgG4:n sarana-alueeseen, CD28-transembraanidomeeniin, 4-1BB (CD137) -kostimulaattoridomeeniin ja CD3-zeeta-aktivoitidomeeniin. CD3-zeeta-signalointi on tärkeää T-soluaktivaatiossa ja syöpäsoluun kohdentuvan aktiivisuuden kannalta, kun taas 4-1BB (CD137) -signalointi edistää Breyanzi-valmisteen solujen lisääntymistä ja elinkyvyn jatkuvuutta (ks. myös kohta 5.2).

Kun kimeerinen antigeenireseptori (CAR) sitoutuu B-solujen ja kasvainsolujen pinnalla esiintyvään CD19-antigeeniin, se saa CAR-T-solut aktivoitumaan, proliferoitumaan, erittämään proinflammatorisia sytokiinejä ja tappamaan kohdesoluja sytotoksisesti.

Kliininen teho ja turvallisuus

TRANSFORM

Breyanzi-valmisteen tehoa ja turvallisuutta verrattiin standardihoitoon (standard of care, SOC) satunnaistetussa, avoimessa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa TRANSFORM (BCM-003). Tutkimukseen osallistui aikuispotilaita, joilla oli suurisoluisen non-Hodgkin-tyyppinen B-solulymfooma, joka oli primaaristi refraktaarinen ensimmäiselle hoitolinjalle tai uusiutunut 12 kuukauden kuluessa ensimmäisen hoitolinjan jälkeen, ja jotka olivat soveluvia hematopoieettiseen kantasolusiirtoon (HSCT). Tutkimuksessa käytetty standardihoito koostui salvage-tyyppisestä immunokemoterapiasta, jonka jälkeen annettiin suuriannoksista kemoterapiaa (HDCT) ja tehtiin autologinen hematopoieettinen kantasolusiirto. Tutkimuksessa mukana olleilla potilailla oli WHO:n vuoden 2016 luokituksen mukainen muutoin määrittämätön (NOS) diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma (DLBCL) (*de novo* tai muuntunut indolentista non-Hodgkinin lymfoomasta); korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma (HGBCL), jossa oli histologisesti määritetty DLBC sekä MYC- ja BCL2- ja/tai BCL6-geenien uudelleenryhmittäminen (rearrangement) (double hit / triple hit -lymfooma [DHL/THL]); primaarinen välikarsinan

suurisoluinen B-solulymfooma (PMBCL); T-solu-/histiosyytirikas B-solulymfooma (THRBCL) tai gradus 3B follikulaarinen lymfooma (FL3B). Tutkimukseen osallistuvien potilaiden ECOG-suorituskykyluokka oli ≤ 1 . Potilaita, joilla oli sekundaarinen keskushermostolymfooma, voitiin ottaa mukaan BCM-003-tutkimukseen, jos yksittäisen potilaan hyöty-riskisuhde oli tutkijan arvion mukaan positiivinen.

Tutkimukseen ottamisen ja tutkimuksen ulkopuolelle jättämisen kriteerit valittiin niin, että mukaan otettujen potilaiden elintoiminnot ja veriarvot vastasivat hematopoieettisen kantasolusiirtoon vaadittavia arvoja. Tutkimuksen ulkopuolelle jätettiin potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma oli alle 45 ml/min, alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT) oli yli 5 kertaa normaalin ylärajan ulkopuolella (ULN) tai vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) $< 40\%$ ja absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) oli $< 1,0 \times 10^9$ solua/l ja trombosyyttien määrä $< 50 \times 10^9$ solua/l, kun tauti ei ollut levinnyt luuytimeen.

Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan joko Breyanzi-hoitoa tai standardihoitoa. Satunnaistaminen ositettiin ensilinjan hoidon vasteen ja sekundaarisen ikävakioidun indeksin (secondary age adjusted international prognostic index, sAAIPI-luokitus) (0–1 vs 2–3) perusteella. Breyanzi-haaran potilaille annettiin lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa, johon kuului fludarabiinia 30 mg/m²/vrk and syklofosfamidia 300 mg/m²/vkr samanaikaisesti kolmen päivän ajan, minkä jälkeen potilaille annettiin Breyanzi-infuusio 2–7 päivää lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian päättymisen jälkeen.

Siltahoitona annettava kemoterapia oli sallittu tutkimuksen Breyanzi-haarassa afereesin ja lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian aloituksen välillä. Siltahoitona annettiin yksi sykli immunokemoterapiaa (eli rituksimabia, deksametasonia, sytarabiinia ja sisplatiinia [R-DHAP], rituksimabia, ifosfamidia, karboplatiini ja etoposidia [R-ICE] tai rituksimabia, gemsitabiinia, deksametasonia ja sisplatiinia [R-GDP]). Kaikki standardihoitoa saavien haaraan satunnaistetut potilaat saivat kolme sykliä salvage-tyyppistä immunokemoterapiaa (kuten R-DHAP, R-ICE tai R-GDP). Potilaille, jotka olivat kolmen syklin jälkeen saavuttaneet vasteen (täydellinen vaste [CR] tai osittainen vaste [PR]), annettiin suuriannoksista kemoterapiaa (HDCT) ja tehtiin autologinen kantasolusiirto. Standardihoitoa saaneille potilaille voitiin antaa Breyanzi-hoitoa, jos he eivät saavuttaneet täydellistä tai osittaista vastetta saatuaan kolme sykliä salvage-tyyppistä immunokemoterapiaa, jos heidän sairautensa eteni milloin tahansa tutkimuksen aikana tai jos potilaan oli aloitettava uusi hoito tehoon liittyvien huolenaiheiden takia.

Breyanzi-haaraan satunnaistetusta 92 potilaasta 58 potilasta (63 %) sai taudin kontrolloimiseen tarkoitettua syöpähoitoa (siltahoito), 89 potilasta (97 %) sai Breyanzi-hoitoa ja 1 potilas (1 %) sai valmistetta, joka ei ollut vaatimusten mukainen (nonconforming product). Potilaista kaksi ei saanut Breyanzi-hoitoa. Näistä kahdesta (2 %) potilaasta yksi (1 %) ei saanut Breyanzi-hoitoa valmistusvirheen takia ja yksi (1 %) potilas perui suostumuksensa ennen hoitoa. Breyanzi-valmisteen mediaaniannos oli $99,9 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua (vaihteluväli: $97\text{--}103 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua).

Standardihoitohaaraan satunnaistetusta 92 potilaasta 91 potilasta (99 %) aloitti hoidon. Yksi potilas (1 %) perui suostumuksensa ennen hoidon aloittamista. 43 potilaalle (47 %) annettiin immunokemoterapiaa ja suuriannoksista kemoterapiaa ja tehtiin kantasolusiirto. 58 potilasta (63 %) sai Breyanzi-hoitoa sen jälkeen, kun standardihoito ei ollut toiminut.

Tehon analyysit perustuvat hoitoaikkeen mukaiseen (ITT) analyysijoukkoon (n = 184), joka määriteltiin kaikiksi potilaiksi, jotka oli satunnaistettu jompaankumpaan hoitohaaraan.

Mediaaniaika leukaferesistä valmisteen saatavuuteen oli 26 päivää (vaihteluväli: 19–84 päivää), ja mediaaniaika leukaferesistä infuusioon oli 36 päivää (vaihteluväli: 25–91 päivää).

Taulukossa 4 on yhteenveto lähtötilanteen potilas- ja sairaustiedoista TRANSFORM-tutkimuksessa.

Taulukko 4: Lähtötilanteen demografiset ja sairautta koskevat tiedot TRANSFORM-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intention-to-treat, ITT] mukainen analyysijoukko)

Ominaisuus	Breyanzi (N = 92)	Standardihoito (N = 92)
Iän mediaani, vuosina (vaihteluväli)	60,0 (20, 74)	58,0 (26, 75)
≥ 65 – < 75 vuotta, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥ 75 vuotta, n (%)	0	2 (2,2)
Sukupuoli, n (%)		
Mies	44 (47,8)	61 (66,3)
Nainen	48 (52,2)	31 (33,7)
ECOG-toimintakykyluokka (seulontavaiheessa)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38)
Taudin histologinen alatyyppe, n (%)		
Diffuusi suurisoluisen B-solulyymfooma (DLBCL), muutoin määrittämätön (NOS)	53 (57,6)	50 (54,3)
DLBCL, joka on muuntunut indolentista lymfoomasta	7 (7,6)	8 (8,7)
Korkean maligniteettiasteen B-solulyymfooma (HGBCL)	22 (23,9)	21 (22,8)
Primaarinen välikarsinan B-solulyymfooma (PMBCL)	8 (8,7)	9 (9,8)
Gradus 3B follikulaarinen lymfooma (FL3B)	1 (1,1)	0
T-solu-/histiosyyttirikas B-solulyymfooma (THRBCL)	1 (1,1)	4 (4,3)
Kemoterapiaan reagoimaton ^a , n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Refraktaarinen ^b , n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Uusiutunut ^c , n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)
Taudin leviäminen keskushermostoon vahvistettu, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
Ei saavuttanut koskaan täydellistä vastetta aiemmissa hoidoissa, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

^a Kemoterapiaan reagoimattoman taudin määritelmänä oli, että potilaalla oli vakaa tauti (SD) tai etenevä tauti (PD) viimeiseen kemoterapiaa sisältävään hoito-ohjelmaan asti.

^b Taudin tila oli refraktaarinen, jos potilaan tauti määritettiin vakaaksi taudiksi (SD) tai eteneväksi taudiksi (PD) tai jos potilas saavutti osittaisen vasteen (PR) tai jos potilas saavutti täydellisen vasteen (CR), minkä jälkeen tauti uusiutui kolmen kuukauden kuluessa.

^c Taudin tila oli uusiutunut, jos potilas saavutti täydellisen vasteen (CR), minkä jälkeen tauti uusiutui 3–12 kuukauden kuluessa.

Tutkimus osoitti Breyanzi-haaraan satunnaistetuilla potilailla standardihoitoa haaraan satunnaistettuihin potilaisiin verrattuna tilastollisesti merkitsevää paranemista niin ensisijaisen päätetapahtuman kuin toissijaisten päätetapahtumienkin suhteen. Ensisijainen päätetapahtuma oli tapahtumavapaa elinaika (event free survival, EFS) ja tärkeimpiä toissijaisia päätetapahtumia olivat täydellisen vasteen saavuttaneiden osuus (complete response, CR) ja etenemisvapaa elinaika (progression-free survival, PFS). Teho perustui riippumattoman arviointiryhmän (IRC) vuoden 2014 Lugano-kriteerien mukaan arvioituun tapahtumavapaaseen elinaikaan. Tapahtumavapaa elinaika määriteltiin ajaksi satunnaistamisesta johonkin seuraavista tapahtumista (mikä tahansa tapahtui ensin): mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema, taudin eteneminen, täydellisen tai osittaisen vasteen saavuttamatta jättäminen 9 viikkoa satunnaistamisen jälkeen (kolmen salvage-tyyppisen immunokemoterapiasyklin ja viisi viikkoa Breyanzi-infuusion jälkeen) tai uuden antineoplastisen hoidon aloittaminen tilanteessa, jossa on tehosta aiheutuvia huolenaiheita. Ennalta määritetyn välianalyysin ajankohtana, jolloin oli saavutettu 80 prosenttia kokonaistavoitteena olevista tapahtumista ja tutkimuksen aikaisen (on-study) seuranta-ajan mediaani oli 6,2 kuukautta (vaihteluväli 0,9–20 kuukautta), Breyanzi-hoitoa saaneilla potilailla oli tilastollisesti merkitsevää paranemista etenemisvapaassa elinajassa verrattuna standardihoitoa saaneisiin potilaisiin (HR = 0,349 [95 %:n CI: 0,229; 0,530], yksitahoinen p-arvo < 0,0001). P-arvoa verrattiin allokoituun α 0,012:een ennalta määritettyä välianalyysia varten. Breyanzi-hoito osoittautui paremmaksi kuin standardihoito diffuusissa suurisoluisessa B-solulyymfoomassa (DLBCL) (n = 60, HR: 0,357 [95 %:n CI: 0,204; 0,625]) ja korkean maligniteettiasteen B-solulyymfoomassa (HGBCL) (n = 22, HR: 0,413 [95 %:n CI: 0,189; 0,904]).

Myöhemmän primaarianalyysin tulokset (esitetty taulukossa 5 ja kuvassa 1), kun tutkimuksen aikaisen (on-study) seuranta-ajan mediaani oli 17,5 kuukautta (vaihteluväli 0,9–37 kuukautta), olivat yhdenmukaiset välianalyysin kanssa.

Taulukko 5: TRANSFORM-tutkimus: kokonaisvasteen saavuttaneiden osuus, tapahtumavapaa elinaika ja etenemisvapaa elinaika potilailla, joilla on refraktaarinen tai uusiutunut suurisolainen B-solulymfooma (hoitoaikeen [intention-to-treat, ITT] mukainen analyysijoukko)

Tulos ^a	Breyanzi-haara (N = 92)	Standardihoitoaara (N = 92)
Tapahtumavapaa elinaika, (kuukausina)		
Tapahtumien määrä n, (%)	44 (47,8)	71 (77,2)
Mediaani [95 %:n CI] ^b	NR (9,5; NR)	2.4 (2,2; 4,9)
Riskitiheyssuhde [95 %:n CI] ^c	0,356 [0,243; 0,522]	
Täydellisen vasteen saavuttaneiden osuus		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
Kaksitahoinen [95 %:n CI]	[63,7; 82,5]	[33,2; 54,2]
Yksitahoinen p-arvo ^{d,e}	< 0,0001	
Etenemisvapaa elinaika, (kuukausina)		
Tapahtumien määrä n, (%)	37 (40,2)	52 (56,5)
Mediaani [95 %:n CI] ^b	NR (12,6; NR)	6,2 (4,3; 8,6)
Riskitiheyssuhde [95 %:n CI] ^c	0,400 [0,261; 0,615]	
Yksitahoinen p-arvo ^{c,d}	< 0,0001	
Kokonaiselinaika (OS), (kuukausina)		
Tapahtumien määrä n, (%)	28 (30,4)	38 (41,3)
Mediaani [95 %:n CI] ^b	NR (29,5; NR)	29,9 (17,9; NR)
Riskitiheyssuhde [95 %:n CI] ^c	0,724 [0,443; 1,183]	

NR = ei saavutettu (not reached). CI = luottamusväli (confidence interval).

^a Luganon kriteerien perusteella riippumattoman arviointiryhmän (IRC) arvion mukaan.

^b Kaplan–Meier-arvio.

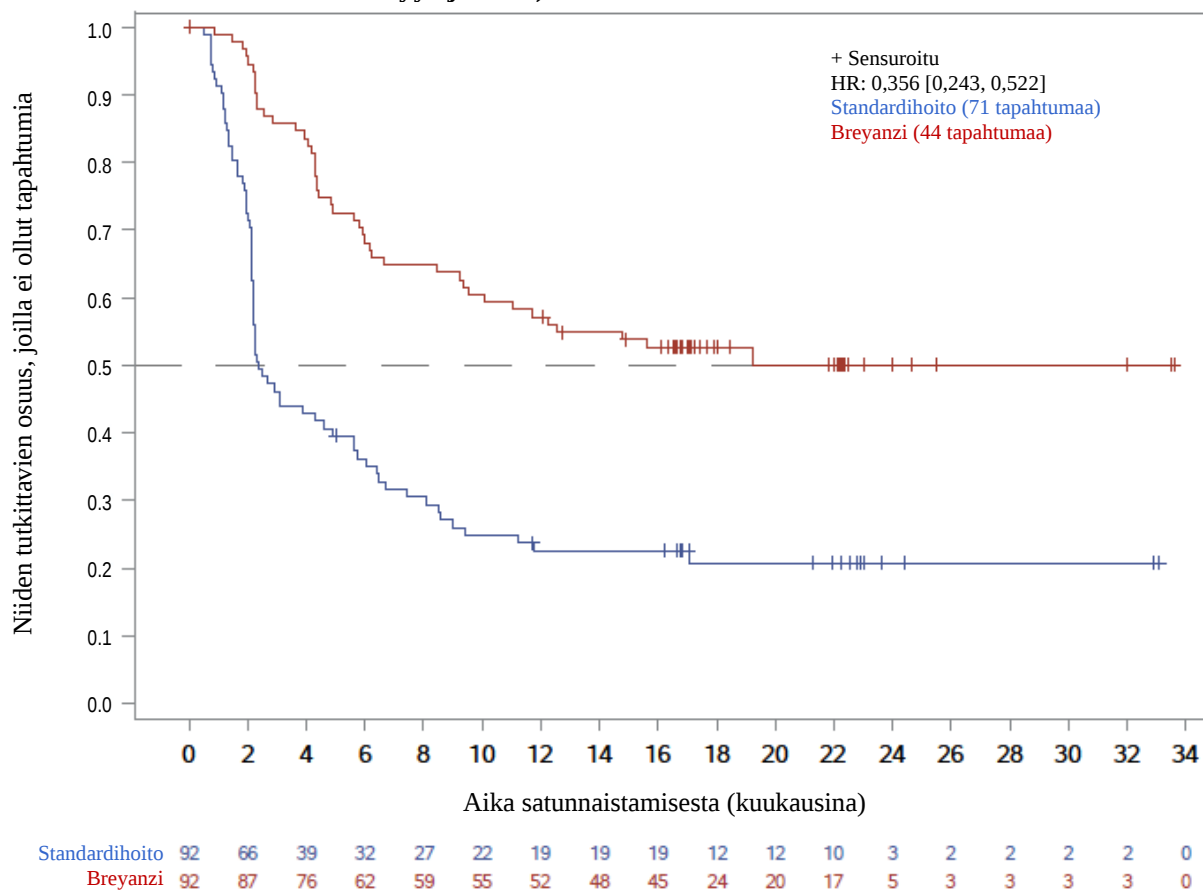
^c Perustuu stratifioituun Coxin suhteellisen vaaran malliin.

^d p-arvoa verrattiin allokoituun α 0,021:een primaarianalyysia varten.

^e Cochran–Mantel–Haenszelin testi.

Breyanzi-haaran 92 potilaasta 80 potilasta sai vasteen (68 täydellisen vasteen, 12 osittaisen vasteen), jolloin kokonaisvasteen saavuttaneiden osuus oli 87 %.

Kuva 1: Kaplan–Meier-kuvaaja tapahtumavapaasta eliniästä riippumattoman arviointiryhmän (IRC) arvioimana (hoitoaikeen [intention-to-treat, ITT] mukainen analyysijoukko)



HR: riskiteheyssuhde (hazard ratio) (stratifioitu)

TRANSCEND

Breyanzi-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa yksihaarisessa TRANSCEND (017001) -monikeskustutkimuksessa, jossa potilailla oli uusiutunut tai refraktaarinen aggressiivinen B-soluiinen non-Hodgkin-lymfooma (NHL). Soveltuvat potilaat olivat ≥ 18 -vuotiaita, ja heillä oli WHO:n vuoden 2008 luokituksen mukainen uusiutunut/refraktaarinen muutoin määrittämätön (NOS, not otherwise specified) diffuusi suurisoluiinen B-solulymfooma (DLBCL), mukaan lukien diffuusi suurisoluiinen B-solulymfooma, joka on kehittynyt indolentista lymfoomasta (muuntunut esim. follikulaarisesta lymfoomasta, marginaaliväyhykkeen lymfoomasta, kroonisesta lymfaattisesta leukemiasta / pienilymfosyyttisestä lymfoomasta tai Waldenströmin makroglobulinemiasta), korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma (HGBCL), primaarinen välikarsinan B-solulymfooma (PMBCL) ja gradus 3B follikulaarinen lymfooma (FL3B), ja he olivat saaneet vähintään kaksi aiempaa hoitolinjaa tai autologisen hematopoieettisen kantasolusiirron. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli muita diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman alatyyppejä, ja riski-hyötyprofiilia tässä ryhmässä ei ole varmistettu. Tutkimukseen otettujen potilaiden ECOG-suorituskykyluokka (Eastern Cooperative Group) oli ≤ 2 , heille oli tehty autologinen ja/tai allogeeninen hematopoieettinen kantasolusiirto (HSCT) tai heillä oli sekundaarinen keskushermostolymfooma. Potilaat, jotka olivat aiemmin saaneet CD19-antigeeniin kohdistuvaa hoitoa, soveltuivat tutkimukseen, jos CD19-positiivisuus voitiin vahvistaa kasvainnäytteestä CD19-antigeeniin kohdistuneen hoidon jälkeen. Tutkimuksen ulkopuolelle jätettiin potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma oli alle 30 ml/min, alaniiniaminotransferaasiarvo $> 5 \times$ normaalin yläraja tai vasemman kammion ejektiofraktio < 40 prosenttia.

Verisolujen määrälle ei ollut vähimmäisvaatimuksia: potilaat soveltuivat tutkimukseen, jos heillä oli tutkijan arvion mukaan lymfosyyttejä poistavaan solunsalpaajahoitoon riittävä luuytimen toiminta.

Taulukossa 6 on esitetty tutkittavien lähtötilanteen demografiset tekijät ja sairauteen liittyvät ominaisuudet.

Hoitoon kuului lymfosyyttejä poistava solunsalpaajahoito, fludarabiinia 30 mg/m²/vrk ja syklofosfamidinia 300 mg/m²/vrk kolmen päivän ajan, minkä jälkeen tutkittaville annettiin Breyanzi-valmistetta 2–7 päivää myöhemmin.

Syöpähoito taudin kontrolloimiseksi sallittiin afereesin ja lymfosyyttejä poistavan hoidon välillä (siltahoito). 137 potilasta (60 %) 229:stä Breyanzi-hoitoa saaneesta potilaasta sai syöpähoitoa taudin hallintaan. Siltahoidon tyyppi ja kesto päätettiin tutkijan harkinnan mukaan.

Mediaaniaika leukaferesistä valmisteen saatavuuteen oli 24 päivää (vaihteluväli: 17–51 päivää). Lisäksi mediaaniaika leukaferesistä infuusioon oli 38,5 päivää (vaihteluväli: 27–156 päivää).

Niistä 298 potilaasta, joille tehtiin leukaferesi ja joille valmistettiin Breyanzi-valmistetta annosvälillä 44–120 × 10⁶ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua, 229 potilasta (77 %) sai Breyanzi-hoitoa ja 69 potilasta (23 %) ei saanut. Näistä 69 potilaasta 27 tapauksessa (39 %) oli kyse valmistusvirheestä, mukaan lukien 2 potilasta, jotka eivät saaneet Breyanzi-hoitoa, ja 25 potilasta, jotka saivat hoitoa tutkimusvalmisteella, joka ei täyttänyt vapauttamiseen liittyviä vaatimuksia. Loppuja 42 potilasta (61 %) ei hoidettu Breyanzi-valmisteella: yleisin syy oli tutkittavan kuolema (n = 29) tai sairauden komplikaatiot (n = 6). Potilailla, joiden annos oli vaihteluvälillä 44–120 × 10⁶ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua, Breyanzi-valmisteen mediaaniannos oli 87 × 10⁶ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua.

Tehon suhteen voitiin arvioida 216 potilasta (tehoaineisto). Potilaista 13:a ei voitu arvioida tehon suhteen, mukaan lukien 10 potilasta, joilla ei ollut lähtötilanteessa PET-positiivista tautia tai joilla ei voitu vahvistaa olevan PET-positiivista tautia riippumattoman arviointiryhmän (IRC) arvioimana sen jälkeen, kun potilaille oli annettu syöpähoitoa taudin kontrolloimiseksi, kolmea potilasta muusta syystä.

Taulukossa 6 on yhteenvedo lähtötilanteen potilas- ja sairaustiedoista TRANSCEND-tutkimuksessa.

Taulukko 6: Lähtötilanteen demografiset ja sairautta koskevat tiedot TRANSCEND-tutkimuksessa

Ominaisuus	Kaikki potilaat, joille tehtiin leukaferesi (N = 298)	Kaikki potilaat, jotka saivat Breyanzi-hoitoa (N = 229)
Iän mediaani, vuosina (vaihteluväli)	62,0 (18; 82)	62,0 (18, 82)
≥ 65 vuotta, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 vuotta, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Sukupuoli, n (%)		
Mies	197 (66,1)	153 (66,8)
Nainen	101 (33,9)	76 (33,2)
Aiempi kantasolusiirto, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Autologinen kantasolusiirto	100 (33,6)	84 (36,7)
Allogeeninen kantasolusiirto	11 (3,7)	8 (3,5)
ECOG-toimintakykyluokka (seulontavaiheessa)		
ECOG 0–1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)

Ominaisuus	Kaikki potilaat, joille tehtiin leukaferesi (N = 298)	Kaikki potilaat, jotka saivat Breyanzi-hoitoa (N = 229)
Taudin histologinen alatyypin, n (%)		
Diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma (DLBCL), muutoin määrittämätön (NOS)	142 (47,7)	117 (51,1)
DLBCL, joka on muuntunut indolentista lymfoomasta	87 (29,2)	60 (26,2)
Korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma ^a (HGBCL)	48 (16,1)	33 (14,4)
Primaarinen välikarsinan B-solulymfooma (PMBCL)	15 (5,0)	15 (6,6)
Gradus 3B follikulaarinen lymfooma (FL3B)	6 (2,0)	4 (1,7)
Aiempien hoitojen lukumäärän mediaani (vaihteluväli)	3 (1–12)	3 (1–8)
Solunsalpaajahoitoon reagoimaton ^b , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Refraktaarinen ^c , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Uusiutunut ^d , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Sekundaarinen keskushermoston lymfooma Breyanzi- infuusion aikaan, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Ei saavuttanut koskaan täydellistä vastetta aiemmissa hoidoissa, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

^a Histologisesti määritetty DLBCL, jossa MYC- ja BCL2- ja/tai BCL6-uudelleenryhmittymisen mutaatioiden kautta.

^b Solunsalpaajahoitoon reagoimaton tauti määritettiin vakaaksi tai eteneväksi taudiksi viimeisen solunsalpaajahoitoa sisältäneen hoito-ohjelman jälkeen tai uusiutuneeksi taudiksi < 12 kuukautta autologisen kantasolusiirron jälkeen.

^c Taudin tila oli refraktaarinen, jos potilas ei edellisessä hoidossa saavuttanut täydellistä vastetta.

^d Taudin tila oli uusiutunut, jos potilas oli saavuttanut edellisessä hoidossa täydellisen vasteen.

Tehokkuus arvioitiin primaarisen päätetapahtuman, kokonaisvasteen saavuttaneiden osuuden (overall response rate, ORR), ja sekundaaristen päätetapahtumien, kuten täydellisen vasteen saavuttaneiden osuuden (complete response, CR) ja riippumattoman arviointiryhmän (IRC) arvioiman vasteen keston (duration of response, DOR), perusteella (taulukko 7 ja kuva 2). Tutkimuksen aikaisen (on-study) seuranta-ajan mediaani oli 20,5 kuukautta (vaihteluväli: 0,2–60,9 kuukautta).

Taulukko 7: TRANSCEND-tutkimus: Vasteen saavuttaneiden osuus ja vasteen kesto (IRC:n arvioimana)

	Kaikki potilaat, joille tehtiin leukaferesi (N = 298)	Tehoaineisto (N = 216)
Kokonaisvasteen saavuttaneiden osuus^a, n (%) [95 %:n CI]	179 (60,1) [54,3; 65,7]	157 (72,7) [66,2; 78,5]
Täydellinen vaste, n (%) [95 %:n CI]	128 (43,0) [37,3; 48,8]	115 (53,2) [46,4; 60,0]
Osittainen vaste, n (%) [95 %:n CI]	51 (17,1) [13,0; 21,9]	42 (19,4) [14,4; 25,4]
Vasteen kesto (DOR)^{a,b} (kuukausina)	n = 179	n = 157
Mediaani	16,8	20,5
[95 %:n CI] ^c	[8,0; NR]	[8,2; NR]
Vaihteluväli	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+

	Kaikki potilaat, joille tehtiin leukaferesi (N = 298)	Tehoaineisto (N = 216)
Vasteen kesto, jos paras vaste on täydellinen vaste^{a,b} (kuukausina)	n = 128	n = 115
Mediaani	26,1	26,1
[95 %-n CI] ^c	[23,1; NR]	[23,1; NR]
Vaihteluväli	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+

CI = luottamusväli (confidence interval), CR = täydellinen vaste (complete response), IRC = riippumaton arviointiryhmä (Independent Review Committee), KM = Kaplan–Meier, NR = ei saavutettu (not reached)

^a Luganon 2014 kriteerien perusteella riippumattoman arviointiryhmän (IRC) arvion mukaan.

^b Syöpähoidon aloittamisen jälkeiset kuolemat katsotaan tapahtumiksi.

^c Kaksisuuntaiset 95 %-n luottamusvälit saatiin käyttämällä Kaplan–Meierin menetelmää.

⁺ Jatkuu edelleen.

Mediaaniaika vasteeseen (CR tai osittainen vaste [PR]) oli 1,0 kuukautta (vaihteluväli: 0,7–8,9 kuukautta). Mediaaniaika täydelliseen vasteeseen (CR) oli 1,0 kuukautta (vaihteluväli: 0,8–12,5 kuukautta). Vasteen kesto oli pidempi potilailla, jotka saavuttivat täydellisen hoitovasteen, kuin potilailla, joiden paras vaste oli osittainen vaste.

TRANSCEND-tutkimuksessa oli kuusi potilasta, jotka saivat hoitoa sekundaariseen keskushermoston lymfoomaan ja joilla hoidon teho oli arvioitavissa. Näistä kuudesta potilaasta kolme saavutti täydellisen vasteen; kaksi kolmesta saavutti kestävän 23 kuukauden remission, joka jatkui tutkimuksen päättyessä. Sekundaarista keskushermoston lymfoomaa sairastavien potilaiden turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen koko tutkimuspopulaation turvallisuusprofiilin kanssa.

Tehoaineistossa primaarisen välikarsinan B-solulymfooman kokonaisvasteosuus (ORR) oli 79 prosenttia (11/14 potilasta) ja gradus 3B follikulaarisen lymfooman kokonaisvasteosuus oli 100 prosenttia (4/4 potilasta). Primaarisen välikarsinan B-solulymfooman CR-vasteosuus oli 50 prosenttia ja gradus 3B follikulaarisen lymfooman CR-vasteosuus 100 prosenttia. Näiden alatyypin turvallisuusprofiilit olivat yhdenmukaiset.

Tehoaineistossa diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCLt) kokonaisvasteosuus aiemmasta indolentista lymfoomasta muuntuneelle diffuusille suurisoluiselle B-solulymfoomalle olivat seuraavat: 86 prosenttia (38/44 potilasta) follikulaarisesta lymfoomasta muuntuneelle alatyypille, 43 prosenttia (3/7 potilasta) marginaalivyöhykkeen lymfoomasta muuntuneelle alatyypille (MZL), 50 prosenttia (2/4 potilasta) kroonisesta lymfaattisesta leukemiasta / pienilymfosyyttisestä lymfoomasta (CLL/SLL) muuntuneelle alatyypille ja 50 prosenttia (1/2 potilasta) Waldenströmin makroglobulinemiasta (WM) muuntuneelle alatyypille. CR-vasteosuudet olivat 61,4 prosenttia follikulaarisesta lymfoomasta muuntuneelle alatyypille (tFL), 29 prosenttia marginaalivyöhykkeen lymfoomasta muuntuneelle alatyypille (tMZL), 25 prosenttia kroonisesta lymfaattisesta leukemiasta / pienilymfosyyttisestä lymfoomasta muuntuneelle alatyypille (tCLL/SLL, Richterin syndrooma) ja 0 prosenttia Waldenströmin makroglobulinemiasta muuntuneelle alatyypille (WM). Näiden alatyypin turvallisuusprofiilit olivat yhdenmukaiset. Pitkäaikaista remissiota (vasteen kesto $\geq$ 12 kuukautta) havaittiin potilailla, joilla oli follikulaarisesta lymfoomasta (tFL) tai marginaalivyöhykkeen lymfoomasta muuntunut alatyypin (tMZL). Potilaista, joilla oli kroonisesta lymfaattisesta leukemiasta / pienilymfosyyttisestä lymfoomasta muuntunut alatyypin (tCLL/SLL, 4 potilasta) tai Waldenströmin makroglobulinemiasta muuntunut alatyypin (tWM, 2 potilasta) ja joilla pisin havaittu vasteen kesto oli 2 kuukautta (tCLL/SLL-potilaat) ja 5,3 kuukautta (tWM-potilaat), on vain hyvin vähän tietoa. Näiden alatyypin turvallisuusprofiilit olivat yhdenmukaiset.

Breynan-vaikuttavuuden kliinisessä TRANSCEND-tutkimuksessa 89 potilasta (39 prosenttia) 229 potilaasta oli vähintään 65-vuotiaita ja 19 potilasta (8 prosenttia) oli vähintään 75-vuotiaita. Breynan-vaikuttavuuden havaittu turvallisuus ja teho olivat samankaltaiset näillä potilailla ja nuoremmilla potilailla.

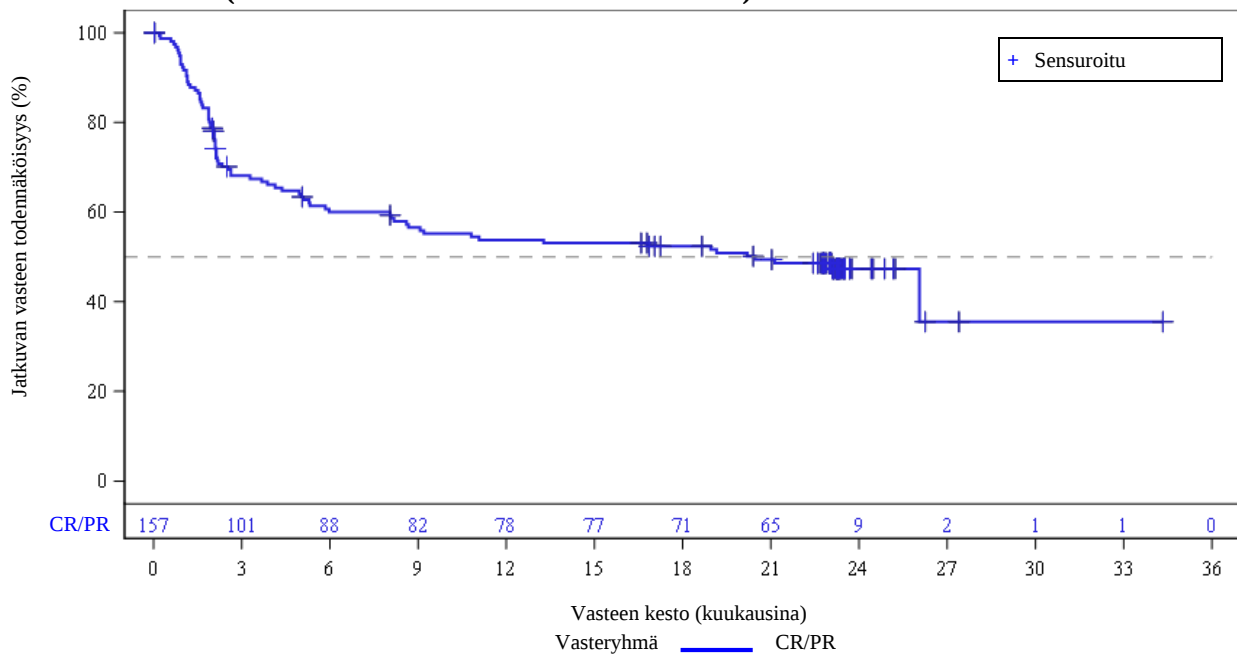
11 potilasta oli saanut aiempaa CD19-antigeeniin kohdistuvaa hoitoa, ja näiden potilaiden tehoa ja turvallisuutta koskevat tulokset olivat samankaltaiset kuin muussa populaatiossa. Kaikilla potilailla oli todettu CD19-antigeenin ilmentyminen ennen Breyanzi-infuusiota.

Breyanzi-valmisteen käytöstä potilaille, joiden ECOG-toimintakykyluokka (Eastern Cooperative Oncology Group) oli 2 ennen afereesia (4 potilasta), ja potilaille, joille oli aiemmin tehty allogeeninen hematopoieettinen kantasolusiirto (8 potilasta), on vain vähän kokemusta.

229:sta Breyanzi-hoitoa saaneesta potilaasta suurin osa (n = 209) sai Breyanzi-valmistetta solukomponenttien CD4 ja CD8 suositussuhteessa (suhteen vaihteluväli: 0,8–1,2). Breyanzi-valmisteen käytöstä tämän CD4:CD8-suhteen ulkopuolella (n = 19 yli 1,2, n = 1 alle 0,8) on vain vähän kokemusta, mikä rajoittaa tietojen tulkintaa tässä alaryhmässä.

115:sta täydellisen vasteen (CR) saavuttaneesta potilaasta 82 (71 prosenttia) saavutti remission, joka kesti vähintään 6 kuukautta, ja 74 potilasta (64 prosenttia) saavutti remission, joka kesti vähintään 12 kuukautta.

Kuva 2: Vasteen kesto IRC:n arvioimana potilailla, jotka saavuttivat vasteen (TRANSCEND-tutkimuksen tehoaineisto)



CR = täydellinen vaste (complete response), PR = osittainen vaste (partial response).
Syöpähoiton aloittamisen jälkeiset kuolemat katsottiin tapahtumiksi.

Breyanzi-hoitoa annettiin 11 potilaalle, joilla oli aiemmin ollut B-hepatiitti tai C-hepatiitti, eikä hepatiitti aktivoitunut uudelleen. Potilaat saivat samalla hoitosuosituksen mukaista antiviraalista estohoitoa (ks. kohta 4.4).

TRANSCEND WORLD

TRANSCEND WORLD on edelleen käynnissä oleva yksihaarainen vaiheen 2 monikeskustutkimus. Tutkimuksessa kohortin 1 tarkoitus on tuottaa kliinistä kokemusta Breyanzi-hoidon käytöstä Euroopassa sellaisten aikuispotilaiden hoidossa, joilla on kolmannen hoitolinjan jälkeinen suurisoluinen B-solulyymfooma, joka määritellään WHO:n vuoden 2016 luokituksen mukaan joksikin seuraavista: uusiutunut/refraktaarinen diffuusi suurisoluinen B-solulyymfooma (DLBCL, muutoin määrittämätön (NOS, not otherwise specified) [uusi], muuntunut FL), korkean maligniteettiasteen B-solulyymfooma (HGBCL), jossa histologisesti määritetty DLBC ja MYC- ja BCL2- ja/tai BCL6-uudelleenryhmittymisen mutaatioiden kautta, ja gradus 3B follikulaarinen lymfooma. Potilaita, jotka olivat saaneet aiempaa CD19-antigeeniin kohdistuvaa hoitoa, ei otettu mukaan tutkimukseen. Seuraavassa taulukossa 8 on esitetty lähtötilanteen demografiset tekijät ja sairauteen liittyvät ominaisuudet.

Taulukko 8: Lähtötilanteen demografiset ja sairautta koskevat tiedot TRANSCEND WORLD -tutkimuksessa (kohortti 1)

Ominaisuus	Kaikki potilaat, joille tehtiin leukaferesi (N = 45)	Kaikki potilaat, jotka saivat Breyanzi-hoitoa (N = 36)
Iän mediaani, vuosina (vaihteluväli)	64,0 (26; 73)	61,5 (26,0; 72,0)
≥ 65 vuotta, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 vuotta, n (%)	0	0
Sukupuoli, n (%)		
Mies	30 (66,7)	25 (69,4)
Nainen	15 (33,3)	11 (30,6)
Aiempi kantasolusiirto, n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
Autologinen kantasolusiirto	14 (31,1)	12 (33,3)
Allogeeninen kantasolusiirto	0	0
ECOG-toimintakykyluokka (seulontavaiheessa)		
ECOG 0, n (%)	26 (57,8)	19 (52,8)
ECOG 1, n (%)	18 (40,0)	16 (44,4)
ECOG 2, n (%)	1 (2,2)	1 (2,8)
Taudin histologinen alatyyppe, n (%)		
Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL), muutoin määrittämätön (NOS)	36 (80,0)	31 (86,1)
Korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma ^a (HGBCL)	7 (15,6)	4 (11,1)
Primaarinen välikarsinan B-solulymfooma (PMBCL)	0	0
Gradus 3B follikulaarinen lymfooma (FL3B)	2 (4,4)	1 (2,8)
Solunsalpaajahoitoon reagoimaton ^b , n (%)	37 (82,2)	29 (80,6)
Refraktaarinen ^c , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Uusiutunut ^d , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

^a Histologisesti määritetty DLBCL, jossa MYC- ja BCL2- ja/tai BCL6-uudelleenryhmittymisen mutaatioiden kautta.

^b Solunsalpaajahoitoon reagoimaton tauti määritettiin vakaaksi tai eteneväksi taudiksi viimeisen solunsalpaajahoitoa sisältäneen hoito-ohjelman jälkeen tai uusiutuneeksi taudiksi < 12 kuukautta autologisen kantasolusiirron jälkeen.

^c Taudin tila oli refraktaarinen, jos potilas ei edellisessä hoidossa saavuttanut täydellistä vastetta.

^d Taudin tila oli uusiutunut, jos potilas oli saavuttanut edellisessä hoidossa täydellisen vasteen.

Viimeisimmän tietojen keruun katkaisupisteen hetkellä (data cut-off, 28. lokakuuta 2021) 45 potilaalle kohortissa 1 oli tehty leukaferesi ja 36 potilasta oli saanut Breyanzi-hoitoa; seuranta-ajan mediaani oli 15,8 kuukautta. Mediaaniaika leukaferesistä valmisteen saatavuuteen oli 29 päivää (vaihteluväli: 24–38 päivää). Breyanzi-hoitoa saaneiden ryhmässä kokonaisvaste (ORR) oli 61,1 prosenttia (95 %:n luottamusväli: 43,5-76,9), ja täydellisen vasteen (CR) saavuttaneiden osuus oli 33,3 prosenttia (95 %:n luottamusväli: 18,6-51,0). Tautitaakka ja lähtötilanteen demografiset tekijät viittasivat edenneen, aggressiivisen taudin ominaisuuksiin. Breyanzi-valmisteen turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa. Ks. lisokabtageenimaraleuseeliin liittyvät haittavaikutukset kohdasta 4.8.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Breyanzi-valmisteen käytöstä kypsien B-solukasvainten hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Breyanzi-infuusion jälkeen ilmeni alkuvaiheen ekspansio ja sen jälkeen kaksivaiheinen väheneminen. TRANSCEND-tutkimuksessa potilailla, jotka olivat saaneet yhtä tai useampaa aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon, maksimiekspansio mediaaniaika ääreisveressä oli 11 päivää ensimmäisen infuusion jälkeen. Breyanzi säilyi ääreisveressä enintään 2 vuotta.

Yhtä aiempaa hoitolinjaa suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon saaneilla potilailla (TRANSFORM-tutkimus) mediaani- C_{max} oli vasteen saavuttaneilla potilailla ($N = 76$) 33 285 kopiota/mikrog ja 95 618 kopiota/mikrog niillä potilailla, jotka eivät saavuttaneet vastetta ($N = 7$). Mediaani- AUC_{0-28d} oli vasteen saavuttaneilla potilailla 268 887 vrk*kopiota/mikrog ja 733 406 vrk*kopiota/mikrog niillä potilailla, jotka eivät saavuttaneet vastetta.

TRANSCEND-tutkimuksessa vasteen saavuttaneilla potilailla ($N = 150$) oli 2,85 kertaa suurempi mediaani- C_{max} kuin vastetta saavuttamattomilla potilailla ($N = 45$) (33 766,0 vs. 11 846,0 kopiota/mikrog). Vasteen saavuttaneilla potilailla oli 2,22 kertaa suurempi mediaani- AUC_{0-28d} kuin vastetta saavuttamattomilla potilailla (257 769,0 vs. 116 237,3 vrk*kopiota/mikrog).

TRANSCEND-tutkimuksessa alle 65-vuotiailla potilailla ($N = 145$) oli 2,93 kertaa suurempi mediaani- C_{max} ja 2,35 kertaa suurempi AUC_{0-28d} verrattuna 65-vuotiaisiin tai tätä vanhempiin potilaisiin ($N = 102$, mukaan lukien 77 potilasta ikäryhmässä 65–74 vuotta, 24 potilasta ikäryhmässä 75–84 vuotta ja yksi yli 85-vuotias potilas). Sukupuolella ja kehonpainolla ei ollut selvää yhteyttä C_{max} - ja AUC_{0-28d} -arvoihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuutta tai karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

In vitro -solunjakautumiskokeissa, joissa luovuttajina oli terveitä henkilöitä ja potilaita, ei havaittu todisteita muuntumisesta ja/tai immortalisaatiosta. Breyanzi-T-soluissa ei myöskään havaittu suosivaa integraatiota lähelle huolta aiheuttavia geenejä.

Valmisteen luonne huomioon ottaen ei ole tehty tutkimuksia, joilla arvioitaisiin sen vaikutuksia hedelmällisyyteen, lisääntymiseen ja kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Cryostor CS10
Natriumkloridi
Natriumglukonaatti
Natriumasetaattitrihydraatti
Kaliumkloridi
Magnesiumkloridi
Ihmisen albumiini
N-asetyyli-DL-tryptofaani
Kapryylihapo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo säilytettynä nestetyypen höyryfaasissa

13 kuukautta.

Sulattamisen jälkeen

Valmiste on annettava heti sulattamisen jälkeen. Käytön aikana valmiste säilyy korkeintaan 2 tuntia huoneenlämmössä (15 °C – 25 °C).

Ei saa pakastaa uudelleen.

6.4 Säilytys

Breyanzi-valmistetta on säilytettävä ja kuljetettava pakastettuna nestetyypen höyryfaasissa (≤ -130 °C), ja valmisteen on pysyttävä jäätyneenä, kunnes potilas on valmis hoitoon. Näin varmistetaan, että potilaalle on käytettävissä elinkykyisiä soluja. Sulatettua lääkevalmistetta ei saa pakastaa uudelleen.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Breyanzi toimitetaan kryosäilytysinjektiopulloissa, jotka on valmistettu syklisestä olefiinikopolymeeristä. Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 4,6 ml soludispersiota.

CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut (CD8-positiivinen solukomponentti tai CD4-positiivinen solukomponentti) on pakattu yksittäisiin koteloihin, jotka sisältävät korkeintaan 4 injektiopulloa kutakin komponenttia, riippuen kryosäilytetyn lääkevalmisteen CAR-positiivisten elinkykyisten T-solujen pitoisuudesta.

CD8-positiivisen ja CD4-positiivisen solukomponentin kotelot toimitetaan yhdessä ulkopakkauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

- Breyanzi on kuljetettava hoitokeskuksen sisällä suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa pakkauksissa.
- Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Breyanzi-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä suojakäsineitä, suojavaatetusta ja silmiensuojaimia), jotta vältetään infektioautien mahdollinen tarttuminen.

Valmistelu ennen antamista

Ennen injektiopullojen/lääkepullojen sulattamista

- Varmista, että potilaan henkilöllisyys vastaa kuljetuslaatikon potilastunnisteita.

- Breyanzi koostuu CAR-positiivisista T-soluista, jotka on muunneltu erillisiksi CD8-positiivisiksi ja CD4-positiivisiksi solukomponenteiksi; kummallekin solukomponentille on erillinen luovutussertifikaatti (RfIC). Lue luovutussertifikaatista (kiinnitetty kuljetuslaatikon sisään) tarvittavien ruiskujen lukumäärä sekä CD8-positiivisten ja CD4-positiivisten solukomponenttien annettava tilavuus (ruiskujen etiketit toimitetaan luovutussertifikaatin mukana).
- Varmista infusioaika etukäteen ja ajoita Breyanzi-valmisteen sulattamisen aloitus siten, että valmiste on valmis infusoitavaksi, kun potilaskin on valmis.

Huomio: Kun CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja sisältävät injektiopullot (CD8-positiiviset ja CD4-positiiviset solukomponentit) on poistettu pakkassäilytyksestä, sulattaminen on tehtävä loppuun ja solut annettava kahden tunnin kuluessa.

Injektiopullojen sulattaminen

- Varmista, että potilaan henkilöllisyys vastaa ulkopakkauksen ja luovutussertifikaatin (RfIC) potilastunnisteita.
- Poista CD8-positiivisen solukomponentin pakkaus ja CD4-positiivisen solukomponentin pakkaus ulkopakkauksesta.
- Avaa jokainen sisäpakkaus ja tarkista injektiopullot silmämääräisesti vaurioiden varalta. Jos injektiopullot ovat vahingoittuneet, ota yhteyttä yritykseen.
- Poista injektiopullot varovasti koteloista ja aseta ne sulamaan huoneenlämpöön suoja-alustalle. Sulata kaikki injektiopullot samanaikaisesti. **Varmista, että CD8-positiiviset ja CD4-positiiviset solukomponentit pysyvät erillään.**

Annoksen valmistelu

- Yhteen annokseen saatetaan tarvita useampi kuin yksi injektiopullo CD8-positiivista ja CD4-positiivista solukomponenttia kunkin komponentin CAR-positiivisten elinkykyisten T-solujen pitoisuuden mukaan. Kaikille vastaanotetuille CD8-positiivisten ja CD4-positiivisten solukomponenttien injektiopulloille on valmisteltava oma ruisku.

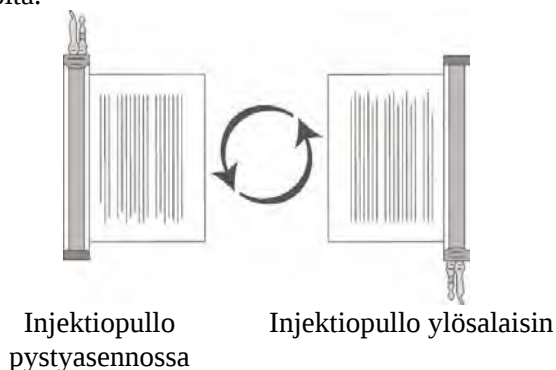
Huomio: Ruiskuun vedettävät ja infusoitavat tilavuudet voivat olla erilaiset eri komponenteille.

- Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää yhteensä 4,6 ml ruiskuun vedettävää CD8-positiivisia tai CD4-positiivisia T-solujen solukomponentteja. Kunkin komponentin luovutussertifikaatti (RfIC) kertoo kuhunkin ruiskuun vedettävän soludispersion tilavuuden (ml). Käytä pienintä mahdollista Luer-lock-kärjellä varustettua ruiskua (1 ml – 5 ml) ja vedä kustakin injektiopullosta määritelty tilavuus ruiskuun. Alle 3 ml:n tilavuuksiin ei saa käyttää 5 ml:n ruiskua.
- **Valmistelee ensin CD8-positiivisen solukomponentin ruisku(t).** Varmista, että CD8-positiivisen solukomponentin ruiskun etiketin potilastunnisteet vastaavat CD8-positiivisen solukomponentin injektiopullon etikettiä. Liitä CD8-positiivisen solukomponentin ruiskun etiketti ruiskuun/ruiskuihin ennen kuin vedät tarvittavan tilavuuden ruiskuun/ruiskuihin.
- Tee sama CD4-positiiviselle solukomponentille.

Huomio: On tärkeää varmistaa, että kunkin solukomponentin ruiskuun vedetty tilavuus vastaa vastaavassa luovutussertifikaatissa (RfIC) määritettyä tilavuutta.

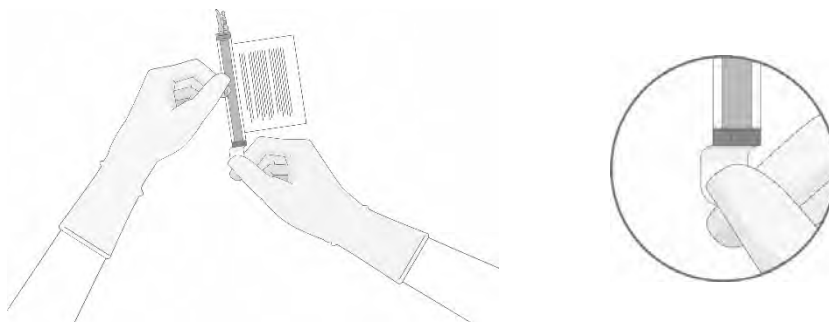
Vaadittavan soludispersion tilavuuden vetäminen kustakin injektiopullosta erilliseen ruiskuun on tehtävä seuraavien ohjeiden mukaisesti:

1. Pidä sulanut injektiopulloa / sulaneita injektiopulloja pystyasennossa ja käännä injektiopullo/injektiopullot varovaisesti ylösalaisin, jotta soluvalmiste sekoittuu. Jos valmisteesta näkyy paakkuja, jatka injektiopullon/injektiopullojen kääntämistä, kunnes paakut ovat hajonneet ja soluaines näyttää tasaiselta suspensiolta.



2. Tarkasta sulanut injektiopullo / sulaneet injektiopullot silmämääräisesti vaurioiden tai vuotojen varalta. Älä käytä injektiopulloa, jos se on vaurioitunut tai siinä on paakkuja, jotka eivät hajoa: ota yhteyttä yritykseen. Injektiopullojen sisältämän nesteen pitäisi olla hieman sameaa tai sameaa, väritöntä tai keltaista tai rusehtavan keltaista.
3. Poista polyalumiinikansi (jos sellainen on) injektiopullon pohjasta ja puhdista injektiopullon kalvo alkoholilla sisältävällä puhdistuslapulla. Anna kuivua ennen kuin jatkat.

HUOM.: Polyalumiinikannen puuttuminen ei vaikuta injektiopullon steriiliyteen.

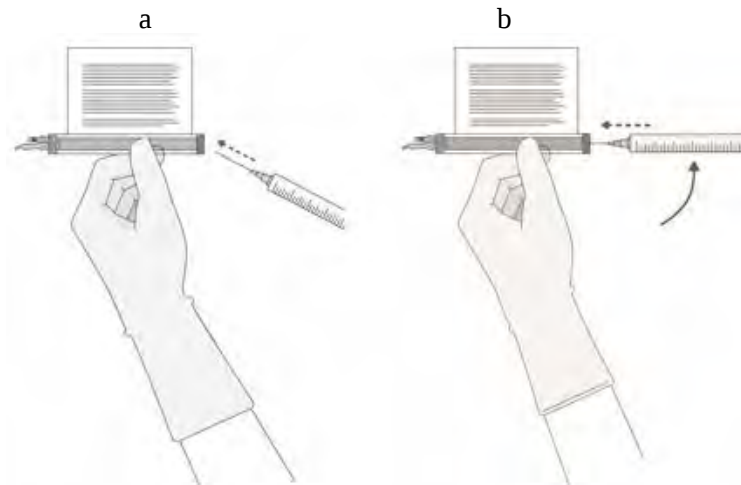


4. Pidä injektiopullo/injektiopullot pystyasennossa, leikkaa letkun sinetti injektiopullon yläosasta heti suodattimen yläpuolelta, jotta injektiopullon ilmaventtiili aukeaa.

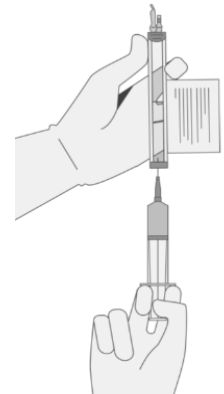
HUOM.: Varmista, että valitset oikean letkun, jossa on suodatin. Leikkaa VAIN letku, jossa on suodatin.



5. Pidä 20 G:n, 1–1 ½ tuuman neulaa siten, että neulan kärjen aukko on poispäin annosteluaukon kalvosta.
- a. Vie neula kalvoon 45–60°:n kulmassa siten, että se lävistää annosteluaukon kalvon.
- b. Lisää neulan kulmaa asteittain samalla kun neula menee sisälle injektiopulloon.



6. Vedä (luovutussertifikaatin mukainen) tavoitetilavuus hitaasti ruiskuun VETÄMÄTTÄ ruiskuun ilmaa.



7. Tarkista ruisku huolellisesti sakan varalta ennen kuin jatkat. Jos sakkaa näkyy, ota yhteyttä yritykseen.
8. Varmista, että CD8-/CD4-positiivisen solukomponentin tilavuus vastaa komponentille luovutussertifikaatissa (RfIC) ilmoitettua tilavuutta.

Kun tilavuus on varmistettu, aseta injektiopullo ja ruisku vaakatasoon ja poista ruisku/neula injektiopullosta.

Irrota neula varovasti ruiskusta ja laita ruiskuun korkki.



9. Pidä injektiopullo edelleen vaakatasossa ja palauta se koteloon vuotojen estämiseksi.
10. Hävitä käyttämätön Breyanzi-valmiste.

Valmisteen antaminen

Ks. lisätietoja valmisteen annosta kohdasta 4.2.

- Huuhtelee koko infuusioletku 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä (i.v.) ennen jokaista CD8-positiivisten ja CD4-positiivisten solukomponenttien antoa sekä niiden jälkeen.
- Anna CD8-positiivinen solukomponentti ensin. CD8-positiivinen solukomponentti annetaan ensin kokonaan laskimoon infuusionopeudella 0,5 ml minuutissa lähimmän portin tai Y-haaran (rinnakkaisletkun) kautta.
- Jos CD8-positiivisen solukomponentin koko soluannokseen tarvitaan useampi kuin yksi ruisku, anna jokaisen ruiskun sisältämä valmiste peräkkäin siten, että ruiskujen sisällön antaminen tapahtuu yhtäjaksoisesti (ellei annoksen antamisen siirtämiseen ole kliinistä syytä, kuten infuusion aiheuttama reaktio). Kun CD8-positiivinen solukomponentti on annettu, huuhtelee letku 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä.
- Anna CD4-positiivinen solukomponentti heti, kun CD8-positiivisen solukomponentin anto on valmis. Noudata samoja vaiheita ja infuusionopeuksia kuin CD8-positiivisen solukomponentin annossa. Huuhtelee letku CD4-positiivisen solukomponentin annon jälkeen 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä. Käytä riittävästi huuhdetta, jotta letku ja i.v.-katetri puhdistuvat kokonaan. Infuusioaika vaihtelee ja on yleensä alle 15 minuuttia kumpaakin komponenttia kohden.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

- Vahinkoaltistumisen tapahduttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin Breyanzi-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

- Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksissa Breyanzi-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte) on käsiteltävä ja hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisenä jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1631/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4. huhtikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Celgene Corporation
556 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901
Yhdysvallat

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmistelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Pääkohdat:

Tosilitsumabin saatavuus ja hoitokeskuksen asianmukaisuus hallitun jakelun ohjelman mukaisesti

Myyntiluvan haltija varmistaa, että Breyanzi-hoitoa jakelevilla sairaaloilla ja niiden yhteydessä olevilla hoitoyksiköillä on erityinen pätevyys sovitun hallitun jakelun ohjelman mukaisesti:

- varmistamalla, että ennen Breyanzi-infuusiota hoitolaitoksessa on välittömästi käytettävissä yksi annos tosilitsumabia jokaiselle potilaalle. Hoitolaitoksella on lisäksi oltava käytettävissään lisäannos tosilitsumabia 8 tunnin sisällä edellisen annoksen antamisesta. Jos tosilitsumabia ei poikkeustapauksessa ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön takia, on varmistettava, että jokin muu sopiva vaihtoehto sytokiinioireyhtymän hoitamiseksi on saatavilla hoitolaitoksessa tosilitsumabin sijaan.
- varmistamalla, että potilaiden hoitoon osallistuvat terveydenhuollon ammattilaiset ovat suorittaneet koulutusohjelman.

Koulutusohjelma

Ennen Breyanzi-valmisteen markkinoilletuloa myyntiluvan haltijan täytyy hyväksyttää koulutusmateriaalien sisältö ja muoto kussakin jäsenvaltiossa kansallisella toimivaltaisella viranomaisella.

Koulutusohjelma terveydenhuollon ammattilaisille

Kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan määrävän, toimittavan ja antavan Breyanzi-valmistetta, on toimitettava opas terveydenhuollon ammattilaisille, joka sisältää tietoa seuraavista:

- sytokiinioireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten, myös ICANS-oireyhtymän, tunnistaminen
- sytokiinioireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten, myös ICANS-oireyhtymän, hoitaminen
- sytokiinioireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten, myös ICANS-oireyhtymän, riittävä seuranta
- ohjeet varmistamaan, että kaikki oleellinen tieto annetaan potilaille
- ohjeet varmistamaan, että ennen Breyanzi-infuusiota hoitolaitoksessa on välittömästi käytettävissä yksi annos tosilitsumabia jokaiselle potilaalle. Hoitolaitoksella on oltava käytettävissään lisäannos tosilitsumabia 8 tunnin sisällä edellisen annoksen antamisesta. Jos tosilitsumabia ei poikkeustapauksessa ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön takia, on varmistettava, että jokin muu sopiva vaihtoehto sytokiinioireyhtymän hoitamiseksi on saatavilla hoitolaitoksessa.
- T-soluperäisen sekundaarisen syövän riski

- yhteystiedot kasvainnäytteen testaamista varten T-soluperäisen sekundaarisen syövän ilmenemisen jälkeen
- tietoa turvallisuutta ja tehoa koskevasta pitkäaikaisesta seurantatutkimuksesta sekä tietoa tutkimukseen osallistumisen tärkeydestä
- ohjeet varmistamaan, että haittavaikutuksista ilmoitetaan asiaankuuluvasti ja tarkoituksenmukaisesti
- ohjeet varmistamaan, että yksityiskohtaiset ohjeet sulatusmenettelystä on toimitettu.

Potilaille tarkoitettu koulutusohjelma

Kaikille Breyanzi-valmistetta saaville potilaille annetaan potilaskortti, joka sisältää seuraavat keskeiset tiedot:

- Breyanzi-valmisteen käyttöön liittyvät sytokiinioireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten riskit
- tarve ilmoittaa välittömästi epäillyn sytokiinioireyhtymän ja neurotoksisuuden oireista potilasta hoitavalle lääkärille
- tarve pysyä vähintään 4 viikon ajan Breyanzi-infuusion jälkeen sen paikan läheisyydessä, jossa Breyanzi-valmistetta annettiin
- tarve pitää potilaskortti aina mukana
- muistutus potilaille näyttää potilaskorttia kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, myös hätätilanteissa, sekä viesti terveydenhuollon ammattilaisille, että potilasta on hoidettu Breyanzi-valmisteella
- kentät, joihin merkitään valmisteen määrääjän yhteystiedot ja valmisteen eränumero.

• **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Jotta valmisteen laadun yhdenmukaisuutta ja kliinisiä tuloksia voidaan arvioida tarkemmin, myyntiluvan haltijan on sovitun protokollan mukaisesti toimitettava eräanalyysit ja vastaavat kliinistä turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot vähintään kolmestakymmenestä (30) erästä valmista Breyanzi-valmistetta, jota käytetään sellaisten potilaiden hoitoon, jotka ovat mukana non-interventionaalisessa tutkimuksessa, joka perustuu olemassa olevien rekisterien sekundaariseen käyttöön. Lisäksi myyntiluvan haltijan on näiden tietojen perusteella toimitettava arvio siitä, pitääkö valmiin valmisteen spesifikaatiota muuttaa. Väliraportit on toimitettava noin 15 erän jälkeen, ja merkittävät odotetuista poikkeavat tulokset on raportoitava välittömästi.	Väliraportit on toimitettava riskienhallintasuunnitelman mukaisesti. Tutkimustulosten loppuraportti viimeistään 31.12.2026.
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Jotta voidaan määritellä tarkemmin Breyanzi-valmisteen pitkäaikaista turvallisuutta ja tehoa sen hyväksytyissä käyttöaiheissa, myyntiluvan haltijan on tehtävä rekisteristä saatavaan aineistoon perustuva prospektiivinen tutkimus ja toimitettava sen tulokset sovitun protokollan mukaisesti.	Väliraportit on toimitettava riskienhallintasuunnitelman mukaisesti. Tutkimustulosten loppuraportti: Vuoden 2043 neljäs vuosineljännes.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ solua/ml / $1,1-70 \times 10^6$ solua/ml infuusionesteessä, dispersio
lisokabtageenimaraleuseeli (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologisia ihmisen T-soluja, joita on geenimuunneltu CD19-antigeenia tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavalla lentivirusvektorilla ja jotka koostuvat CD8-positiivisista ja CD4-positiivisista solukomponenteista. Kummankin komponentin vahvuus on $1,1-70 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua/ml.

Tämä lääke sisältää ihmisperäisiä soluja.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: Cryostor CS10, natriumkloridi, natriumglukonaatti, natriumasetaattitrihydraatti, kaliumkloridi, magnesiumkloridi, ihmisen albumiini, N-asetyyli-DL-tryptofaani, kapryylihapo, injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

Sisältää 1–4 injektiopulloa CD8-positiivista solukomponenttia ja 1–4 injektiopulloa CD4-positiivista solukomponenttia.

Sisältö: 4,6 ml soludispersiota/injektiopullo.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Ei saa säteilyttää.

Valkosoluja poistavaa suodatinta EI saa käyttää.

Lue pakkausseloste ja luovutussertifikaatti (RfIC) ennen käyttöä.

SEIS! Varmista potilaan henkilöllisyys ennen infuusiota.

Anna CD8-positiivinen solukomponentti ensin.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

	CD8-positiivinen solukomponentti	CD4-positiivinen solukomponentti
EXP		

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä pakastettuna nestetyypin höyryfaasissa ($\leq -130\text{ °C}$).
Ei saa pakastaa uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja.
Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1631/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Varmista potilaan henkilöllisyys

SEC:

Etunimi:

Sukunimi:

Potilaan syntymäaika:

JOIN:

Aph ID/DIN:

	CD8-positiivinen solukomponentti	CD4-positiivinen solukomponentti
Lot		

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

Ei oleellinen.

SISÄKOTELOSSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO (CD8-POSITIIVINEN SOLUKOMPONENTTI)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ solua/ml / $1,1-70 \times 10^6$ solua/ml infuusionesteessä, dispersio
lisokabtageenimaraleuseeli (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologisia ihmisen T-soluja, joita on geenimuunneltu CD19-antigeenia tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavalla lentivirusvektorilla

CD8-positiivinen solukomponentti

Injektiopullo sisältää $5,1-322 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua per 4,6 ml
($1,1-70 \times 10^6$ solua/ml)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: Cryostor CS10, natriumkloridi, natriumglukonaatti, natriumasetaattitrihydraatti, kaliumkloridi, magnesiumkloridi, ihmisen albumiini, N-asetyyli-DL-tryptofaani, kapryylihapo, injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja ulkopakkauksesta ja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

1–4 injektiopulloa CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja (**CD8-positiivinen solukomponentti**)

Sisältö: 4,6 ml soludispersiota/injektiopullo.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Ei saa säteilyttää.

Valkosoluja poistavaa suodatinta EI saa käyttää.

Lue ulkokotelo, luovutussertifikaatti (RfIC) ja pakkausseloste ennen käyttöä.

1. Anna CD8+ ensin.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä pakastettuna nestetyypen höyryfaasissa ($\leq -130\text{ °C}$).
Ei saa pakastaa uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1631/001

13. ERÄNUMERO<, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Varmista potilaan henkilöllisyys
Etunimi:
Sukunimi:
Potilaan syntymäaika:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

Ei oleellinen.

SISÄKOTELOSSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO (CD4-POSITIIVINEN SOLUKOMPONENTTI)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ solua/ml / $1,1-70 \times 10^6$ solua/ml infuusionesteessä, dispersio
lisokabtageenimaraleuseeli (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologisia ihmisen T-soluja, joita on geenimuunneltu CD19-antigeenia tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavalla lentivirusvektorilla

CD4-positiivinen solukomponentti

Injektiopullo sisältää $5,1-322 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua per 4,6 ml
($1,1-70 \times 10^6$ solua/ml)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: Cryostor CS10, natriumkloridi, natriumglukonaatti, natriumasetaattitrihydraatti, kaliumkloridi, magnesiumkloridi, ihmisen albumiini, N-asetyyli-DL-tryptofaani, kapryylihapo, injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja ulkopakkauksesta ja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

1–4 injektiopulloa CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja (**CD4-positiivinen solukomponentti**)

Sisältö: 4,6 ml soludispersiota/injektiopullo.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Ei saa säteilyttää.

Valkosoluja poistavaa suodatinta EI saa käyttää.

Lue ulkokotelo, luovutussertifikaatti (RfIC) ja pakkausseloste ennen käyttöä.

2. Anna CD4+ toisena.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä pakastettuna nestetyypen höyryfaasissa ($\leq -130\text{ °C}$).
Ei saa pakastaa uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1631/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Varmista potilaan henkilöllisyys
Etunimi:
Sukunimi:
Potilaan syntymäaika:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI (CD8-POSITIIVINEN SOLUKOMONENTTI)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ solua/ml / $1,1-70 \times 10^6$ solua/ml infuusionesteessä
lisokabtageenimaraleuseeli (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut)
i.v.

2. ANTOTAPA

1. Anna CD8+ ensin

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Varmista potilaan henkilöllisyys
Etunimi:
Sukunimi:
Potilaan syntymäaika:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

CD8-positiivinen solukomponentti $5,1-322 \times 10^6$ solua/4,6 ml

6. MUUTA

Vain autologiseen käyttöön.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI (CD4-POSITIIVINEN SOLUKOMPONENTTI)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ solua/ml / $1,1-70 \times 10^6$ solua/ml infuusionesteessä
lisokabtageenimaraleuseeli (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut)
i.v.

2. ANTOTAPA

2. Anna CD4+ toisena

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Varmista potilaan henkilöllisyys
Etunimi:
Sukunimi:
Potilaan syntymäaika:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

CD4-positiivinen solukomponentti $5,1-322 \times 10^6$ solua/4,6 ml.

6. MUUTA

Vain autologiseen käyttöön.

LUOVUTUSSERTIFIKAATISSA (RfIC), JOKA ON MUKANA KULLEKIN POTILAALLE TOIMITETTAVASSA ERÄSSÄ, ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ solua/ml / $1,1-70 \times 10^6$ solua/ml infuusionesteessä, dispersio
lisokabtageenimaraleuseeli (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologisia ihmisen T-soluja, joita on geenimuunneltu CD19-antigeenia tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavalla lentivirusvektorilla ja jotka koostuvat CD8-positiivisista ja CD4-positiivisista solukomponenteista. Kummankin komponentin vahvuus on $1,1-70 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua/ml.

3. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ SEKÄ LÄÄKEVALMISTEEN ANNOS

Infuusioneste, dispersio
1–4 injektiopulloa CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja
Sisältö: 4,6 ml soludispersiota/injektiopullo.

CD8-positiivinen solukomponentti

CD4-positiivinen solukomponentti

Injektiopullo sisältää $5,1-322 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua per 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ solua/ml).

Lääkevalmisteen annos:

Katso täydelliset annosteluohjeet tuotetiedoista. Annoksen varmistustaulukko on tämän luovutussertifikaatin (RfIC) lopussa.

Annos	[muuttuva kenttä] $\times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua			
CAR-positiivisten elinkykyisten T-solujen pitoisuus	[muuttuva kenttä] $\times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua / ml			
Annettava kokonaistilavuus	[muuttuva kenttä] ml	Tarvittavien injektiopullojen määrä:		[muuttuva kenttä]
Kustakin injektiopullostaan annosteltava tilavuus	Ensimmäinen injektiopullo	[muuttuva kenttä] ml	Kolmas injektiopullo	[muuttuva kenttä] ml tai ☐ N/A
	Toinen injektiopullo	[muuttuva kenttä] ml tai ☐ N/A	Neljäs injektiopullo	[muuttuva kenttä] ml tai ☐ N/A
Tärkeää: Käytä vain yhtä ruiskua yhtä injektiopulloa kohti. Varmista, että vain ilmoitettu ”Kustakin injektiopullostaan annosteltava tilavuus” annetaan infuusiona.				

Tämän pakkauksen sisältämät ruiskun/ruiskujen etiketit

CD8-positiivisen solukomponentin infuusiotilavuudet per ruisku ja ruiskun etiketit

CD4-positiivisen solukomponentin infuusiotilavuudet per ruisku ja ruiskun etiketit

Huomio: Käytä vain yhtä ruiskua yhtä injektiopulloa kohti. Varmista, että vain ilmoitettu ”kustakin injektiopullosta annosteltava tilavuus” annetaan infuusiona.

Ensimmäisen ruiskun tilavuus [muuttuva kenttä] ml	Kiinnitä CD8-positiivisen solukomponentin ruiskun 1 etiketti tähän Kiinnitä CD4-positiivisen solukomponentin ruiskun 1 etiketti tähän Irrota tästä
Toisen ruiskun tilavuus [muuttuva kenttä] ml TAI POISTA	Kiinnitä CD8-positiivisen solukomponentin ruiskun 2 etiketti tähän Kiinnitä CD4-positiivisen solukomponentin ruiskun 2 etiketti tähän Irrota tästä
Kolmannen ruiskun tilavuus [muuttuva kenttä] ml TAI POISTA	Kiinnitä CD8-positiivisen solukomponentin ruiskun 3 etiketti tähän Kiinnitä CD4-positiivisen solukomponentin ruiskun 3 etiketti tähän Irrota tästä
Neljännän ruiskun tilavuus [muuttuva kenttä] ml TAI POISTA	Kiinnitä CD8-positiivisen solukomponentin ruiskun 4 etiketti tähän Kiinnitä CD4-positiivisen solukomponentin ruiskun 4 etiketti tähän Irrota tästä

4. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue tuotetiedot ennen käyttöä.

Laskimoon.

Ei saa säteilyttää.

Valkosoluja poistavaa suodatinta EI saa käyttää.

Lue ulkokotelo, luovutussertifikaatti (RfIC) ja pakkausseloste ennen käyttöä.

5. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SÄILYTÄ TÄMÄ ASIAKIRJA JA PIDÄ SE SAATAVILLA, KUN VALMISTELET BREYANZI-INFUUSION ANTAMISTA.

Jos haluat ilmoittaa mahdollisista huolenaiheista tai jos sinulla on kysyttävää, soita numeroon:

Säilytä kopio tästä lomakkeesta potilaan potilastiedoissa.

Vain autologiseen käyttöön.

6. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä pakastettuna nestetyypen höyryfaasissa ($\leq -130\text{ °C}$). Ei saa pakastaa uudelleen.

7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ JA MUUT ERÄKOHTAISET TIEDOT

Valmistetta koskevat tiedot

Valmistaja:	
Valmistuspäivämäärä:	
Viimeinen käyttöpäivämäärä:	

8. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

9. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT**Potilastiedot**

Etunimi:		Sukunimi:	
Potilaan syntymäaika:		Lot:	
JOIN:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

10. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

11. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1631/001

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Breyanzi 1,1-70 x 10⁶ solua/ml / 1,1-70 x 10⁶ solua/ml infuusionesteessä, dispersio
lisokabtageenimaraleuseeli (kimeerisiä antigeenireseptoreita ilmentävät eli CAR-positiiviset
elinkykyiset T-solut)

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Lue se huolellisesti ja noudata siinä annettuja ohjeita.
- Näytä aina potilaskortti lääkärille tai sairaanhoitajalle käydessäsi vastaanotolla tai sairaalassa.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Breyanzi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Breyanzi-valmistetta
3. Miten Breyanzi-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Breyanzi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Breyanzi on ja mihin sitä käytetään

Mitä Breyanzi on

Breyanzi-valmisteen vaikuttava aine on lisokabtageenimaraleuseeli. Se on hoito, jota kutsutaan geenimuunnelluksi soluhoidoksi.

Breyanzi valmistetaan sinun omista valkosoluistasi. Sinulta otetaan verta, josta erotetaan valkosolut. Tämän jälkeen valkosolusi lähetetään valmistuspaikkaan, jossa niistä tehdään Breyanzi-valmistetta.

Mihin Breyanzi-valmistetta käytetään

Breyanzi-valmistetta käytetään hoitamaan aikuisia, joilla on lymfooma-niminen, imukudokseen vaikuttava verisyöpä, joka saa valkosolut kasvamaan hallitsemattomasti. Breyanzi-valmistetta käytetään seuraavien sairauksien hoitoon:

- diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma
- korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma
- primaarinen välikarsinan suurisoluinen B-solulymfooma
- gradus 3B follikulaarinen lymfooma.

Miten Breyanzi toimii

- Breyanzi-solut on muunneltu geneettisesti tunnistamaan elimistössäsi olevat lymfoomasolut.
- Kun muunnellut solut viedään takaisin verenkiertoosi, ne tunnistavat lymfoomasolut ja hyökkäävät niitä vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Breyanzi-valmistetta

Sinulle ei pidä antaa Breyanzi-valmistetta

- jos olet allerginen tämän lääkkeen jollekin aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltä.
- jos sinulle ei voida antaa niin kutsuttua lymfosyyttejä vähentävää solunsalpaajahoidoa, joka vähentää valkosolujen määrää veressäsi (ks. myös kohta 3 ”Miten Breyanzi-valmistetta annetaan”).

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkäriillesi ennen Breyanzi-valmisteen antoa, jos:

- sinulla on keuhkoihin tai sydämeen liittyviä ongelmia
- sinulla on matala verenpaine
- sinulla on jokin tulehdus tai muita tulehdistiloja. Tulehdus hoidetaan ennen kuin sinulle annetaan Breyanzi-valmistetta.
- sinulle on tehty kantasolusiirto viimeisten 4 kuukauden aikana – siirretyt solut saattavat hyökätä kehoasi vastaan (käänteishyljintäsairaus) aiheuttaen oireita, kuten ihottumaa, pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja verisiä ulosteita
- huomaat merkkejä syöpäsi pahenemisesta. Tällaisia oireita voivat olla kuume, heikkouden tunne, yöhikoilu ja yhäkkinen painon lasku.
- sinulla on ollut hepatiitti B tai C tai ihmisen immuunikatovirus (HIV) -infektio
- sinulle on annettu rokotus viimeisten 6 viikon aikana tai suunnittelet rokotuksen ottamista seuraavien muutaman kuukauden kuluessa. Ks. kohta **Eläviä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet** jäljempänä.

Jos mikä tahansa edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma siitä), keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Breyanzi-valmistetta.

Breyanzi-hoitoa saaneille potilaille saattaa kehittyä uudentyyppisiä syöpiä. Breyanzi-hoidon ja muilla samankaltaisilla lääkkeillä annetun hoidon yhteydessä on raportoitu tapauksia, joissa potilaille on kehittynyt syöpä, joka saa alkunsa T-soluiksi kutsutuista valkosoluista. Ota yhteyttä lääkäriin, jos havaitset imusolmukkeiden turvotusta tai ihomuutoksia, kuten uusia ihottumia tai kyhmyjä.

Kokeet ja tutkimukset

Ennen kuin sinulle annetaan Breyanzi-valmistetta, lääkäri

- tutkii keuhkosi, sydämesi ja verenpaineesi
- etsii infektion merkkejä: kaikki infektiot hoidetaan ennen kuin sinulle annetaan Breyanzi-valmistetta
- etsii merkkejä käänteishyljintäsairaudesta, joka voi ilmetä kantasolusiirron jälkeen
- tarkistaa veresi virtsahapon varalta sekä sen osalta, kuinka monta syöpäsolua veressäsi on. Tämä osoittaa, onko tuumorilyysioireyhtymäksi kutsuttavan tilan kehittyminen todennäköistä sinulla. Sinulle voidaan antaa lääkkeitä tämän tilan estämiseksi.
- tarkistaa, onko syöpäsi pahenemassa
- tekee tarkastuksen hepatiitti B-, hepatiitti C- ja HIV-infektion varalta.

Breyanzi-valmisteen annon jälkeen

- Jos saat joitakin vakavia haittavaikutuksia, sinun on kerrottava niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle heti: saatat tarvita välitöntä hoitoa. Ks. ”Vakavat haittavaikutukset” kohdassa 4.
- Lääkäri tarkistaa säännöllisesti verisolujesi määrän, koska verisolujen määrä saattaa vähentyä.
- Pysytele ainakin neljän viikon ajan sen hoitolaitoksen läheisyydessä, jossa sinulle annettiin Breyanzi-hoitoa. Ks. kohdat 3 ja 4.
- Älä luovuta verta, elimiä, kudoksia äläkä soluja siirteitä varten.

Sinua pyydetään mukaan rekisteritutkimukseen vähintään 15 vuoden ajaksi, jotta Breyanzi-valmisteen pitkäaikaisia vaikutuksia opitaan ymmärtämään paremmin.

Lapset ja nuoret

Breyanzi-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Breyanzi

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Katso kohdasta 3 lisätietoja lääkkeistä, joita sinulle annetaan ennen Breyanzi-valmisteen antamista.

Lääkkeet, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmääsi

Ennen kuin sinulle annetaan Breyanzi-valmistetta, kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos otat jotain immuunijärjestelmääsi heikentävää lääkettä, kuten:

- kortikosteroideja.

Tämä on tärkeää, koska nämä lääkkeet saattavat vähentää Breyanzi-valmisteen vaikutusta.

Muut syöpälääkkeet

Jotkin syöpälääkkeet saattavat vähentää Breyanzi-valmisteen tehoa. Lääkärisi arvioi, tarvitsetko muita syöpähoitoja.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet

Sinulle ei saa antaa eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita:

- niiden 6 viikon aikana, jotka edeltävät sinulle annettavaa lyhyttä solunsalpaajahoitojaksoa (lymfosyyttejä vähentävä solunsalpaajahoito). Tämä hoito valmistelee kehoasi Breyanzi-hoitoa varten.
- Breyanzi-hoidon aikana
- hoidon jälkeen, kun immuunijärjestelmä on toipumassa.

Keskustele lääkärin kanssa, jos tarvitset rokotuksia.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä tai ennen lymfosyyttejä vähentävää solunsalpaajahoitoa. Breyanzi-valmisteen vaikutuksia raskaana oleviin tai imettäviin naisiin ei tunneta. Breyanzi voi vahingoittaa syntymätöntä vauvaa tai imetettävää lasta.

- Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana Breyanzi-hoidon jälkeen, keskustele välittömästi lääkärin kanssa.
- Sinulle tehdään raskaustesti ennen hoidon aloittamista. Breyanzi-hoitoa saa antaa vain, jos tulos osoittaa, että et ole raskaana.

Keskustele ehkäisyn tarpeesta lääkärin kanssa.

Keskustele raskaudesta lääkärin kanssa, jos olet saanut Breyanzi-hoitoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja, käytä koneita tai osallistu aktiviteetteihin, joissa vaaditaan hyvää vireystilaa, ainakaan 8 viikkoon hoidon jälkeen. Breyanzi saattaa saada sinut tuntemaan itsesi uneliaaksi, alentaa tietoisuuden tasoa tai aiheuttaa sekavuutta tai kouristuskohtauksia (epileptisiä kohtauksia).

Breyanzi sisältää natriumia, kaliumia ja dimetyylisulfoksidia (DMSO)

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 12,5 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektio. Tämä vastaa 0,6 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Tätä lääkevalmistetta annetaan enintään 8 injektiopulloa per annos, mikä sisältää yhteensä 100 mg:aa tai vastaa 5 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 0,2 mmol (tai 6,5 mg) kaliumia per annos. Lääkärisi ottaa lääkevalmisteen kaliumpitoisuuden huomioon, jos munuaisesi eivät toimi kunnolla tai sinulla on ruokavalion kaliumrajoitus.

Tämä lääkevalmiste sisältää myös dimetyylisulfoksidia, joka saattaa aiheuttaa vaikeita yliherkkyysoireita.

3. Miten Breyanzi-valmistetta annetaan

Potilaskortti

- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Lue se huolellisesti ja noudata siinä annettuja ohjeita.
- Näytä aina potilaskortti lääkärille tai sairaanhoitajalle käydessäsi vastaanotolla tai sairaalassa.

Veren ottaminen niin, että Breyanzi-valmistetta voidaan valmistaa valkosoluistasi

Breyanzi valmistetaan oman veresi valkosoluista.

- Lääkäri ottaa verta laskimostasi pienen letkun (katetrin) avulla. Verestä erotetaan osa valkosoluista. Loput verestä palautetaan elimistöösi. Toimenpidettä kutsutaan leukafereesiksi, ja siihen saattaa kulua 3–6 tuntia. Toimenpide saatetaan joutua toistamaan.
- Tämän jälkeen valkosolusi lähetetään Breyanzi-valmisteen valmistamista varten.

Muut lääkkeet, joita sinulle annetaan ennen Breyanzi-hoitoa

- Sinulle annetaan lyhyt jakso solunsalpaajahoidon muutamaa päivää ennen kuin sinulle annetaan Breyanzi-valmistetta. Tämän tarkoituksena on poistaa elimistösi valkosolut.
- Hieman ennen Breyanzi-valmisteen antamista sinulle annetaan parasetamolia ja antihistamiinia. Näin vähennetään infuusioreaktioiden ja kuumeen riskiä.

Miten Breyanzi-valmistetta annetaan

- Lääkäri tarkistaa, että Breyanzi on valmistettu sinun omasta verestäsi tarkistamalla, että potilaan tunnistetiedot lääkkeen etiketissä vastaavat sinun tietojasi.
- Breyanzi annetaan letkun läpi infuusiona (nk. tiputuksena) laskimoon.
- Sinulle annetaan tiputuksena eli infuusiona CD8-positiivisia soluja ja heti sen jälkeen CD4-positiivisia soluja. Infuusion kesto vaihtelee, mutta yleensä kummankin solutyypin tiputus kestää alle 15 minuuttia.

Kun Breyanzi on annettu

- Pysytele vähintään 4 viikon ajan sen hoitolaitoksen läheisyydessä, jossa olet saanut Breyanzi-hoitoa.
- Sinun on käytävä hoitolaitoksessa 2–3 kertaa ensimmäisen hoidon jälkeisen viikon aikana, jotta lääkäri voi tarkistaa, tehoaako hoitosi, ja auttaa sinua, jos saat haittavaikutuksia. Ks. kohdat 2 ja 4.

Jos sinulta jää käynti väliin

Soita lääkärille tai hoitolaitokseen mahdollisimman pian uuden ajan varaamiseksi.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille välittömästi, jos saat jonkin seuraavista haittavaikutuksista Breyanzi-valmisteen saamisen jälkeen:

- kuume, vilunväreet tai vapina, väsymyksen tunne, nopea tai epätasainen syke, pyöräytys ja hengästyneisyys – nämä voivat olla merkkejä vakavasta tilasta, jota kutsutaan sytokiiniioireyhtymäksi
- sekavuus, alentunut vireystila (alentunut tajunnantaso), puhumisvaikeudet tai puuroutunut puhe, tärinä (vapina), ahdistuneisuus, huimaus ja päänsärky – nämä voivat olla immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän (ICANS) oireita tai merkkejä hermostoon liittyvistä ongelmista
- lämmön tunne, kuume, vilunväreet tai vapina – nämä voivat olla merkkejä tulehduksesta
Infektion syy voi olla jokin seuraavista:
 - tulehduksia vastaan taistelevien valkosolujen vähäinen määrä
 - vähentynyt vasta-aineiden eli immunoglobuliinien määrä
- erittäin väsynyt olo, heikotus tai hengästyneisyys – nämä voivat olla merkkejä punasolujen pienestä määrästä (anemiasta)
- verenvuoto tai mustelmien muodostuminen helposti – nämä voivat olla merkkejä verihiutaleiden pienestä määrästä.

Kerro heti lääkärille, jos saat jonkin yllä mainituista haittavaikutuksista Breyanzi-valmisteen antamisen jälkeen, sillä saatat tarvita välitöntä lääketieteellistä hoitoa.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Hyvin yleiset: saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä

- nukkumisvaikeudet
- matala verenpaine, mukaan lukien siihen liittyvät oireet, kuten huimaus, pyörtyminen tai näkökyvyn muutokset
- yskä
- pahoinvointi tai oksentelu
- ripuli tai ummetus
- vatsakipu
- nilkkojen, käsivarsien, säärien ja kasvojen turvotus.

Yleiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä

- tasapaino- tai kävelyvaikeudet
- korkea verenpaine, mukaan lukien siihen liittyvät oireet, kuten erittäin kova päänsärky, hikoilu tai univaikeudet
- näköhäiriöt
- makuhäiriöt
- aivohalvaus tai ohimenevät aivoverenkierron häiriöt
- jalkaterien tai käsien tunnottomuus ja kihelmöinti
- kouristukset tai kouristuskohdaukset (epileptiset kohdaukset)
- veritulpat tai veren hyytymisen ongelmat
- verenvuoto vatsassa
- vähentynyt virtsaaminen
- infuusion aiheuttamat reaktiot, kuten huimaus, kuume ja hengenahdistus
- fosfaattien pieni määrä veressä
- pieni happipitoisuus veressä
- ihottuma.

Melko harvinaiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta

- uudentyyppinen syöpä, joka saa alkunsa T-soluiksi kutsutuista valkosoluista (T-soluperäinen sekundaarinen syöpä)

- syöpäsolujen nopea hajoaminen, jolloin soluista vapautuneita myrkyllisiä ainesosia pääsee verenkiertoon – tämän merkinä virtsa voi muuttua tummaksi ja oireina voi olla pahoinvointia tai kipua vatsan sivulla
- vaikea tulehdustila, jonka oireita voivat olla kuume, ihottuma sekä maksan, pernän ja imusolmukkeiden suurentuminen
- sydämen vajaatoiminta, joka aiheuttaa hengenahdistusta ja nilkkojen turvotusta
- nesteen kertyminen keuhkojen ympärille
- kasvolihasten heikkous
- aivojen turvotus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Breyanzi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen.

Säilytä pakastettuna nestetypen höyryfaasissa ($\leq -130\text{ °C}$).

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Breyanzi sisältää

- Vaikuttava aine on lisokabtageenimaraleuseeli. Yksi 4,6 ml:n injektiopullo sisältää dispersiota, jossa on CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja (CD8-positiivista solukomponenttia tai CD4-positiivista solukomponenttia). Dispersion vahvuus on $1,1\text{--}70 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua kumpaakin solukomponenttia yhtä millilitraa kohden. Annokseen tarvitaan enintään 4 injektiopulloa sekä CD8- että CD4-positiivista solukomponenttia, riippuen kryosäilytetyn lääkkeen pitoisuudesta.
- Muut aineet (apuaaineet) ovat Cryostor CS10 (sisältää dimetyylisulfoksidia eli DMSO:ta), natriumkloridi, natriumglukonaatti, natriumasetaattitrihydraatti, kaliumkloridi, magnesiumkloridi, ihmisen albumiini, N-asetyyli-DL-tryptofaani, kapryylihapo ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso ”Breyanzi sisältää natriumia, kaliumia ja dimetyylisulfoksidia (DMSO)” kohdasta 2.

Tämä lääke sisältää muuntogeenisiä ihmisen verisoluja.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Breyanzi on soludispersio infuusiota varten. Valmiste toimitetaan injektiopulloissa. Dispersio on hieman sameaa tai sameaa, väritöntä tai keltaista tai rusehtavan keltaista. Yksi injektiopullo sisältää 4,6 ml soludispersiota, jossa on joko CD8-positiivista tai CD4-positiivista solukomponenttia.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

BMS Netherlands Operations B.V.

Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Breyanzi on kuljetettava hoitokeskuksen sisällä suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa pakkauksissa.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Breyanzi-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä käsineitä, suojavaatetusta ja silmiensuojaimia), jotta vältetään infektioautien mahdollinen tarttuminen.

Valmistelu ennen antamista***Ennen injektiopullon/lääkepullon sulattamista***

- Varmista, että potilaan henkilöllisyys vastaa kuljetuslaatikon potilastunnisteita.
- Breyanzi koostuu CAR-positiivisista elinkykyisistä T-soluista, jotka on muunneltu erillisiksi CD8-positiivisiksi ja CD4-positiivisiksi solukomponenteiksi; kummallekin solukomponentille on erillinen luovutussertifikaatti (RfIC, Release for Infusion Certificate). Lue luovutussertifikaatista (kiinnitetty kuljetuslaatikon sisään) tarvittavien ruiskujen lukumäärä sekä CD8-positiivisten ja CD4-positiivisten solukomponenttien annettava tilavuus (ruiskujen etiketit toimitetaan luovutussertifikaatin mukana).
- Varmista infuusioaika etukäteen ja ajoita Breyanzi-valmisteen sulattamisen aloitus siten, että valmiste on valmis infusoitavaksi, kun potilaskin on valmis.

Huomio: Kun CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja sisältävät injektiopullot (CD8- ja CD4-positiiviset solukomponentit) on poistettu pakkassäilytyksestä, sulattaminen on tehtävä loppuun ja solut annettava kahden tunnin kuluessa.

Injektiopullojen sulattaminen

- Varmista, että potilaan henkilöllisyys vastaa ulkopakkauksen ja luovutussertifikaatin (RFIC) potilastunnisteita.
- Poista CD8-positiivisen solukomponentin pakkaus ja CD4-positiivisen solukomponentin pakkaus ulkopakkauksesta.
- Avaa jokainen sisäpakkaus ja tarkista injektiopullot silmämääräisesti vaurioiden varalta. Jos injektiopullot ovat vahingoittuneet, ota yhteyttä yritykseen.
- Poista injektiopullot varovasti koteloista ja aseta ne sulamaan huoneenlämpöön suoja-alustalle. Sulata kaikki injektiopullot samanaikaisesti. **Varmista, että CD8-positiiviset ja CD4-positiiviset solukomponentit pysyvät erillään.**

Annoksen valmistelu

- Yhteen annokseen saatetaan tarvita useampi kuin yksi injektiopullo CD8-positiivista ja CD4-positiivista solukomponenttia kunkin komponentin CAR-positiivisten elinkykyisten T-solujen pitoisuuden mukaan. Kaikille vastaanotetuille CD8-positiivisten ja CD4-positiivisten solukomponenttien injektiopulloille on valmisteltava oma ruisku.

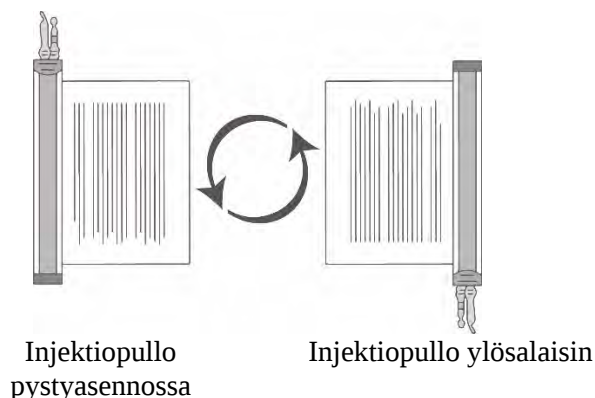
Huomio: Ruiskuun vedettävät ja infusoitavat tilavuudet voivat olla erilaiset eri komponenteille.

- Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää yhteensä 4,6 ml ruiskuun vedettävää CD8-positiivista tai CD4-positiivista T-solun solukomponenttia. Kunkin komponentin RFI-sertifikaatti kertoo kuhunkin ruiskuun vedettävän soludispersion tilavuuden (ml). Käytä pienintä mahdollista Luer-lock-kärjellä varustettua ruiskua (1 ml – 5 ml) ja vedä kustakin injektiopullosta määritelty tilavuus ruiskuun. Alle 3 ml:n tilavuuksiin ei saa käyttää 5 ml:n ruiskua.
- **Valmistele ensin CD8-positiivisen solukomponentin ruisku(t).** Varmista, että CD8-positiivisen solukomponentin ruiskun etiketin potilastunnisteet vastaavat CD8-positiivisen solukomponentin injektiopullon etikettiä. Liitä CD8-positiivisen solukomponentin ruiskun etiketti ruiskuun/ruiskuihin ennen kuin vedät tarvittavan tilavuuden ruiskuun/ruiskuihin.
- Tee sama CD4-positiiviselle solukomponentille.

Huomio: On tärkeää varmistaa, että kunkin solukomponentin ruiskuun vedetty tilavuus vastaa vastaavassa luovutussertifikaatissa (RFIC) määritettyä tilavuutta.

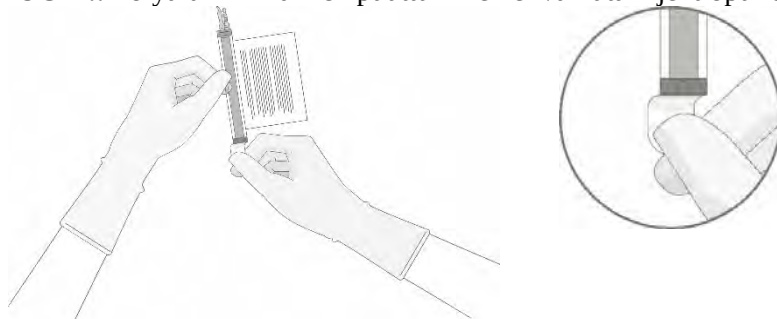
Vaadittavan soludispersion tilavuuden vetäminen kustakin injektiopullosta erilliseen ruiskuun on tehtävä seuraavien ohjeiden mukaisesti:

1. Pidä sulanutta injektiopulloa / sulaneita injektiopulloja pystyasennossa ja käännä injektiopullo/injektiopullot varovaisesti ylösalaisin, jotta soluvalmiste sekoittuu. Jos valmisteessa näkyy paakkuja, jatka injektiopullon/injektiopullojen kääntämistä, kunnes paakut ovat hajonneet ja soluaines näyttää tasaiselta suspensiolta.



2. Tarkasta sulanut injektiopullo / sulaneet injektiopullot silmämääräisesti vaurioiden tai vuotojen varalta. Älä käytä injektiopulloa, jos se on vaurioitunut tai siinä on paakkuja, jotka eivät hajoa: ota yhteyttä yritykseen. Injektiopullojen sisältämän nesteen pitäisi olla hieman sameaa tai sameaa, väritöntä tai keltaista tai rusehtavan keltaista.
3. Poista polyalumiinikansi (jos sellainen on) injektiopullon pohjasta ja puhdista injektiopullon kalvo alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla. Anna kuivua ennen kuin jatkat.

HUOM.: Polyalumiinikannen puuttuminen ei vaikuta injektiopullon steriiliyteen.

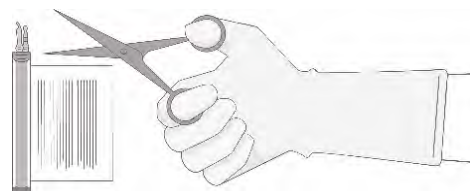


4. Pidä injektiopullo/injektiopullot pystyasennossa, leikkaa letkun sinetti injektiopullon yläosasta heti suodattimen yläpuolelta, jotta injektiopullon ilmaventtiili aukeaa.

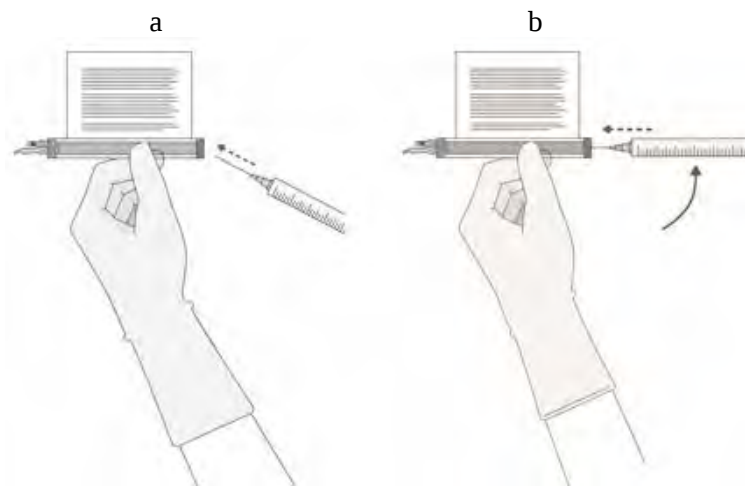
HUOM.: Varmista, että valitset oikean letkun, jossa on suodatin. Leikkaa VAIN letku, jossa on suodatin.



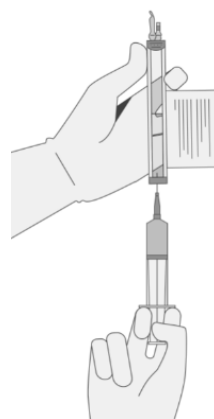
LEIKKAA TÄSTÄ
Suodatin



5. Pidä 20 G:n, 1–1 ½ tuuman neulaa siten, että neulan kärjen aukko on pois päin annosteluaukon kalvosta.
- Vie neula kalvoon 45–60°:n kulmassa siten, että se lävistää annosteluaukon kalvon.
 - Lisää neulan kulmaa asteittain samalla kun neula menee sisälle injektiopulloon.



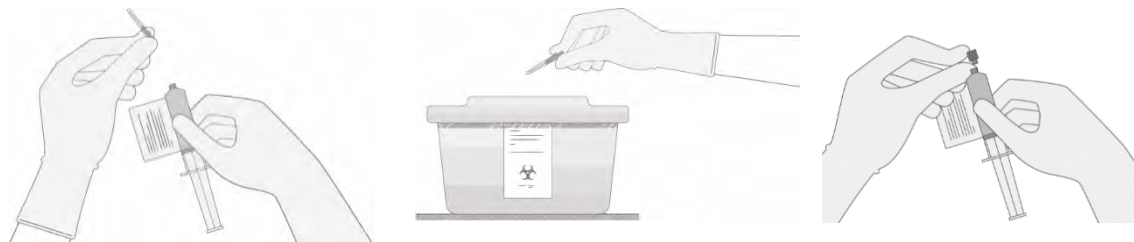
6. Vedä (luovutussertifikaatin mukainen) tavoitetilavuus hitaasti ruiskuun VETÄMÄTTÄ ruiskuun ilmaa.



7. Tarkista ruisku huolellisesti sakan varalta ennen kuin jatkat. Jos sakkaa näkyy, ota yhteyttä yritykseen.
8. Varmista, että CD8-/CD4-positiivisen solukomponentin tilavuus vastaa komponentille luovutussertifikaatissa (RfIC) ilmoitettua tilavuutta.

Kun tilavuus on varmistettu, aseta injektiopullo ja ruisku vaakatasoon ja poista ruisku/neula injektiopullosta.

Irrota neula varovasti ruiskusta ja laita ruiskuun korkki.



9. Pidä injektiopullo edelleen vaakatasossa ja palauta se koteloon vuotojen estämiseksi.
10. Hävitä käyttämätön Breyanzi-valmiste.

Valmisteen antaminen

- Leukosyyttejä poistavaa suodatinta **EI SAA** käyttää.
- Varmista, että tosilitsumabi ja ensiapuvälineet ovat saatavilla ennen infuusion antamista ja toipumisjakson ajan. Jos tosilitsumabia ei poikkeustapauksessa ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön takia, varmista että jokin muu sopiva vaihtoehto sytokiinioireyhtymän hoitamiseksi on saatavilla hoitokeskuksessa tosilitsumabin sijaan.
- Varmista, että potilaan henkilöllisyys vastaa RFI-sertifikaatin mukana toimitetun ruiskun etiketin potilastunnisteita.
- Kun Breyanzi-valmiste on vedetty ruiskuihin, anna valmiste mahdollisimman pian. Kokonaisuista siitä, kun Breyanzi-valmiste poistetaan pakkassäilytyksestä, valmisteen antamiseen ei saa ylittää kahta tuntia.
- Huuhtelee koko infuusioletku 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä (i.v.) ennen jokaista CD8-positiivisen ja CD4-positiivisen solukomponentin antoa sekä niiden jälkeen.
- Anna CD8-positiivinen solukomponentti ensin. CD8-positiivinen solukomponentti annetaan ensin kokonaan laskimoon infuusionopeudella 0,5 ml minuutissa lähimmän portin tai Y-haaran (rinnakkaisletkun) kautta.
- Jos CD8-positiivisen solukomponentin koko annokseen tarvitaan useampi kuin yksi ruisku, anna jokaisen ruiskun sisältämä valmiste peräkkäin siten, että ruiskujen sisällön antaminen tapahtuu yhtäjaksoisesti (ellei annoksen antamisen siirtämiseen ole kliinistä syytä, kuten infuusion aiheuttama reaktio). Kun CD8-positiivinen solukomponentti on annettu, huuhdtele letku 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä.
- Anna CD4-positiivinen solukomponentti heti, kun CD8-positiivisen solukomponentin anto on valmis. Noudata samoja vaiheita ja infuusionopeuksia kuin CD8-positiivisen solukomponentin annossa. Huuhtelee letku CD4-positiivisen solukomponentin annon jälkeen 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä. Käytä riittävästi huuhdettua, jotta letku ja i.v.-katetri puhdistuvat kokonaan. Infuusioaika vaihtelee ja on yleensä alle 15 minuuttia kumpaakin komponenttia kohden.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Vahinkoaltistumisen tapahduttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin Breyanzi-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksissa Breyanzi-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä, ja se on hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisenä jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.