

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Breyanzi (lisokabtagen-maraleucel) är en genetiskt modifierad autolog cellbaserad produkt som består av renade CD8-positiva och CD4-positiva T-celler, i en definierad sammansättning, separat transducerade *ex vivo* med en replikationsinkompetent lentivirusvektor som kodar för en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR) som består av ett variabelt fragment med enkel kedja (scFv) från en murin CD19-specifik monoklonal antikropp (mAb; FMC63), en del av den 4-1BB co-stimulatoriska endodomänen, CD3-zeta (ζ)-kedjans signaleringsdomäner och en icke-funktionell trunkerad epidermal tillväxtfaktorreceptor (truncated epidermal growth factor receptor (EGFRt)).

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Breyanzi innehåller CAR-positiva viabla T-celler med en definierad sammansättning av CD8-positiva och CD4-positiva celler:

CD8-positiva celler

Varje injektionsflaska innehåller en tillverkningsgradsberoende koncentration av lisokabtagen-maraleucel, autologa T-celler som har modifierats genetiskt för att koda för en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR-positiva viabla T-celler). Läkemedlet är förpackat i en eller flera injektionsflaskor som sammanlagt innehåller en celldispersion av $5,1-322 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler ($1,1-70 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler/ml) suspenderade i en kryokonserverande lösning.

Varje injektionsflaska innehåller 4,6 ml CD8-positiva celler.

CD4-positiva celler

Varje injektionsflaska innehåller en tillverkningsgradsberoende koncentration av lisokabtagen-maraleucel, autologa T-celler som har modifierats genetiskt för att koda för en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR-positiva viabla T-celler). Läkemedlet är förpackat i en eller flera injektionsflaskor som sammanlagt innehåller en celldispersion av $5,1-322 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler ($1,1-70 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler/ml) suspenderade i en kryokonserverande lösning.

Varje injektionsflaska innehåller 4,6 ml CD4-positiva celler.

Fler än en injektionsflaska med CD8-positiva celler och/eller CD4-positiva celler kan behövas för att erhålla dosen av Breyanzi. Den totala volymen som ska doseras och antalet flaskor som krävs kan skilja mellan de båda celltyperna.

Den kvantitativa informationen för vardera celltyp av läkemedlet, inklusive antalet injektionsflaskor (se avsnitt 6) som ska administreras visas i frisläppningscertifikat för infusion (RfIC) placerat inuti locket till kryobehållaren som används för transport. RfIC anger den totala volymen för varje celltyp som ska doseras, antalet flaskor som krävs och volymen som ska tas från varje flaska, baserat på koncentrationen av de kryokonserverade CAR-positiva viabla T-cellerna.

Hjälpämnen med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 12,5 mg natrium, 6,5 mg kalium och 0,35 ml (7,5 % v/v) dimetylsulfoxid per injektionsflaska (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, dispersion.

Lätt ogenomskinlig till ogenomskinlig, färglös till gul eller brungulaktig dispersion.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Breyanzi är avsett för behandling av vuxna, med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), högggradigt B-cellslymfom (HGBCL), primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL) och follikulärt lymfom grad 3B (FL3B), som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktär till, första linjens immunokemoterapi.

Breyanzi är avsett för behandling av vuxna med recidiverande eller refraktär DLBCL, PMBCL och FL3B efter två eller flera linjer systemisk behandling.

Breyanzi är avsett för behandling av vuxna med recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom (FL) efter två eller flera linjer systemisk behandling.

Breyanzi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) efter minst två linjer systemisk behandling inklusive en BTK-hämmare (Brutons tyrosinkinas).

4.2 Dosering och administreringsätt

Breyanzi måste administreras på en kvalificerad klinik.

Behandlingen ska initieras under ledning av och övervakas av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och som utbildats i att administrera och hantera patienter som behandlas med Breyanzi.

Minst en dos av tocilizumab, för användning i händelse av cytokinfrisättningssyndrom (CRS), samt akututrustning måste finnas tillgänglig för varje patient före infusion med Breyanzi. Kliniken måste ha tillgång till ytterligare en dos av tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. I de undantagsfall då tocilizumab inte är tillgängligt, på grund av en bristsituation upptagen på Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restnoterade läkemedel, måste lämpliga alternativa åtgärder för att behandla CRS (istället för tocilizumab) finnas tillgängliga före infusion.

Dosering

Breyanzi är avsedd för autolog användning (se avsnitt 4.4).

Behandlingen består av en engångsinfusion av en dispersion av CAR-positiva viabla T-celler i en eller flera injektionsflaskor.

Måldosen är 100×10^6 CAR-positiva viabla T-celler (med målförhållandet 1:1 av CD4-positiva och CD8-positiva celler) inom intervallet $44-120 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler. Se det medföljande frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC) för ytterligare information avseende dosen.

Tillgängligheten av Breyanzi måste bekräftas innan lymfocytreducerande kemoterapi påbörjas.

Patienterna ska på nytt utvärderas kliniskt före administrering av lymfocytreducerande kemoterapi och Breyanzi, för att säkerställa att det inte finns skäl till att senarelägga behandlingen (se avsnitt 4.4).

Förbehandling (lymfocytreducerande kemoterapi)

Lymfocytreducerande kemoterapi bestående av cyklofosamid $300 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ och fludarabin $30 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$, administrerat intravenöst i tre dagar. För information om dosjustering vid nedsatt njurfunktion, se produktresumén för cyklofosamid och fludarabin.

Breyanzi ska administreras 2 till 7 dagar efter avslutad lymfocytreducerande kemoterapi.

Om det blir en fördröjning på mer än 2 veckor mellan avslutad lymfocytreducerande kemoterapi och infusion av Breyanzi, ska patienten återbehandlas med lymfocytreducerande kemoterapi innan infusionen ges (se avsnitt 4.4).

Premedicinering

Det rekommenderas att premedicinering med paracetamol och difenhydramin (25-50 mg intravenöst eller oralt), eller annan H1-antihistamin, administreras 30-60 minuter före infusion av Breyanzi för att minska risken för en infusionsreaktion.

Profylaktisk användning av systemiska kortikosteroider bör undvikas, eftersom de kan störa aktiviteten av Breyanzi (se avsnitt 4.4).

Övervakning efter infusion

- Under den första veckan efter infusion ska patienterna kontrolleras 2-3 gånger avseende tecken och symtom på potentiellt CRS, neurologiska biverkningar och andra toxiciteter. Läkare bör överväga inläggning på sjukhus vid de första tecknen eller symtomen på CRS och/eller neurologiska biverkningar.
- Efter den första veckan ska frekvensen av övervakningen bedömas av läkaren och den ska fortsätta i minst 2 veckor efter infusionen.
- Patienterna ska instrueras att befinna sig i närheten av en kvalificerad klinik i minst 2 veckor efter infusionen.

Särskilda populationer

Patienter med infektion orsakad av humant immunbristvirus (hiv), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV)

Det finns ingen klinisk erfarenhet av patienter med aktiv infektion orsakad av hiv, HBV eller HCV.

Screening för hiv, aktiv HBV och aktiv HCV måste utföras innan celler samlas in för tillverkning. Leukaferesprodukt från patienter med aktiv hiv eller aktiv HCV kommer inte att accepteras för tillverkning av Breyanzi (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Det finns ingen klinisk erfarenhet av patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $\leq 30 \text{ ml/min}$).

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter äldre än 65 år.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Breyanzi för barn och ungdomar yngre än 18 år har ännu inte fastställts.

Administreringssätt

Breyanzi är endast avsett för intravenös användning.

Beredning av Breyanzi

Innan injektionsflaskorna tinas måste det säkerställas att patientens identitet överensstämmer med de unika patientuppgifter som finns på transportbehållaren, ytterkartongen och frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC). Även för det totala antalet injektionsflaskor som ska administreras måste patientspecifik information på frisläppningscertifikat för infusion (RfIC) säkerställas (se avsnitt 4.4). Företaget måste kontaktas omedelbart om det finns några skillnader mellan etikett och patientuppgifter.

Administrering

- Använd **INTE** leukocytreducerande filter.
- Se till att tocilizumab eller lämpliga alternativ, i de undantagsfall då tocilizumab inte är tillgängligt på grund av en bristsituation som är upptagen på Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restnoterade läkemedel, samt akututrustning finns tillgängligt före infusion och under återhämningsperioden.
- Bekräfta att patientens identitet stämmer med patientuppgifterna på sprutetiketten som tillhandahålls på respektive frisläppningscertifikat för infusion (RfIC).
- När de två typerna av Breyanzi-celler har dragits upp i sprutorna, ska administrering ske så snart som möjligt. Den totala tiden från uttag från frysförvaring till administrering till patient ska inte överskrida 2 timmar.

För utförliga anvisningar om beredning, administrering, åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering och kassering av Breyanzi, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapien måste beaktas.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

Regler för spårbarhet av läkemedel som används för cellbaserad avancerad terapi ska tillämpas. För att garantera spårbarheten ska läkemedlets namn, tillverkningsbeteckningssatsnummer och namnet på den behandlade patienten sparas i 30 år efter läkemedlets utgångsdatum.

Autolog användning

Breyanzi är endast avsett för autolog användning och får under inga omständigheter ges till andra patienter. Breyanzi får inte administreras om informationen på produktetiketterna och frisläppningscertifikat för infusion (RfIC) inte överensstämmer med patientens identitet.

Skäl till att skjuta upp behandlingen

På grund av riskerna förknippade med behandling med Breyanzi ska infusionen skjutas upp om patienten har något av följande tillstånd:

- Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lung- eller hjärtpåverkan eller hypotoni), inklusive de från tidigare kemoterapibehandlingar.

- Aktiva okontrollerade infektioner eller inflammatoriska sjukdomar.
- Aktiv transplantat-mot-värd-sjukdom (Graft Versus Host Disease, GVHD).

Vid fördröjd Breyanzi-infusion, se avsnitt 4.2.

Donation av blod, organ, vävnad och celler

Patienter som har behandlas med Breyanzi får inte donera blod, organ, vävnad eller celler för transplantation.

Lymfom i centrala nervsystemet (CNS)

Det finns ingen erfarenhet av användning av Breyanzi hos patienter med primärt CNS-lymfom. Det finns begränsad klinisk erfarenhet av användning av Breyanzi för sekundärt CNS-lymfom (se avsnitt 5.1).

Tidigare anti-CD19-behandling

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av Breyanzi hos patienter som tidigare fått anti-CD19-behandling (se avsnitt 5.1). Det finns begränsade kliniska data för behandling med Breyanzi hos CD19-negativa patienter. Patienter som påvisats vara CD19-negativa genom immunhistokemi kan fortfarande uttrycka CD19. De potentiella riskerna och fördelarna med behandling med Breyanzi hos CD19-negativa patienter bör övervägas.

Cytokinfrisättningssyndrom

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS), inkluderande dödliga eller livshotande reaktioner, kan inträffa efter infusion av Breyanzi. Hos patienter som fått en tidigare behandlingslinje för LBCL, var mediantid till debut 4 dagar (intervall: 1-63 dagar, där CRS utan feber rapporterades för en patient vid det övre intervallvärdet). Hos patienter som fått två eller flera tidigare behandlingslinjer för LBCL var mediantid till debut 4 dagar (intervall: 1-14 dagar). Hos patienter som fått Breyanzi för FL var mediantid till debut 6 dagar (intervall: 1–17 dagar). Hos patienter som fått Breyanzi för MCL var mediantid till debut 4 dagar (intervall: 1–10 dagar). Mindre än hälften av patienterna som behandlades med Breyanzi upplevde någon grad av CRS (se avsnitt 4.8).

I kliniska studier var hög tumörbörda före infusion med Breyanzi förknippad med en högre förekomst av CRS.

Tocilizumab och/eller kortikosteroider användes för att hantera CRS efter infusion med Breyanzi (se avsnitt 4.8).

Övervakning och hantering av CRS

CRS ska identifieras baserat på patientens kliniska symtombild. Patienterna ska utvärderas och behandlas för andra orsaker till feber, hypoxi och hypotoni.

Minst en dos av tocilizumab måste finnas tillgänglig på kliniken för varje patient före infusion med Breyanzi. Kliniken ska ha tillgång till ytterligare en dos av tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. I de undantagsfall då tocilizumab inte är tillgängligt, på grund av en bristsituation som är upptagen på Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restnoterade läkemedel, måste behandlingskliniken se till att lämpliga alternativa åtgärder istället för tocilizumab finns tillgängliga för att behandla CRS. Under den första veckan efter infusion med Breyanzi ska patienterna kontrolleras 2-3 gånger på den kvalificerade kliniken avseende tecken och symtom på CRS. Efter den första veckan ska frekvensen av övervakningen bedömas av läkaren och den ska fortsätta i minst 2 veckor efter infusionen. Patienter och anhängigvårdare ska informeras om potentiellt sent debuterande CRS och instrueras att omedelbart uppsöka läkarvård om patienterna får tecken eller symtom på CRS.

Vid första tecken på CRS ska understödjande behandling, tocilizumab eller tocilizumab och kortikosteroider sättas in enligt anvisningar i tabell 1. Breyanzi fortsätter att expandera efter administrering av tocilizumab och kortikosteroider (se avsnitt 5.2).

Patienter som upplever CRS ska övervakas noga avseende hjärt- och organfunktion till dess att symtomen gått tillbaka. För svår och livshotande CRS ska övervakning på intensivvårdsnivå och understödjande behandling övervägas.

Utvärdering avseende hemofagocyterande lymfohistiocytos/makrofagaktiverande syndrom (HLH/MAS) ska övervägas hos patienter med svår CRS eller CRS som inte svarar på behandling. HLH/MAS ska behandlas enligt rådande riktlinjer.

Om samtidig neurologisk toxicitet misstänks vid CRS, administrera:

- Kortikosteroider enligt den mer aggressiva interventionen baserad på grad av CRS och neurologisk toxicitetsgrad i tabell 1 och 2
- Tocilizumab enligt grad av CRS i tabell 1
- Antiepileptika enligt grad av neurologisk toxicitet i tabell 2.

Tabell 1: Vägledning om gradering och hantering av CRS

CRS-grad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroider ^b
Grad 1 Feber	Vid 72 timmar eller mer efter infusion, behandla symtomatiskt. Vid mindre än 72 timmar efter infusion, överväg tocilizumab 8 mg/kg i.v. under 1 timme (får inte överstiga 800 mg).	Vid 72 timmar eller mer efter infusion, behandla symtomatiskt. Vid mindre än 72 timmar efter infusion, överväg dexametason 10 mg i.v. var 24:e timme.
Grad 2 Symtomen kräver och svarar på måttlig intervention. Feber, syrgaskrav mindre än 40 % fraktion av inandad syrgas (FiO ₂) eller hypotoni som svarar på vätska eller låg dos av en vasopressor, eller organtoxicitet av grad 2.	Administrera tocilizumab 8 mg/kg i.v. under 1 timme (får inte överstiga 800 mg).	Vid 72 timmar eller mer efter infusion, överväg dexametason 10 mg i.v. var 12:e till 24:e timme. Vid mindre än 72 timmar efter infusion, administrera dexametason 10 mg i.v. var 12:e till 24:e timme.
	Om ingen förbättring sker inom 24 timmar eller vid snabb progression, upprepa tocilizumab och höj dosen och frekvensen av dexametason (10-20 mg i.v. var 6:e till 12:e timme). Om ingen förbättring sker eller vid fortsatt snabb progression, maximera dexametason, byt till hög dos av metylprednisolon 2 mg/kg vid behov. Efter 2 doser av tocilizumab, överväg alternativa immunosuppressiva. Överskrid inte 3 doser tocilizumab på 24 timmar, eller 4 doser totalt.	

CRS-grad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroider ^b
Grad 3 Symtomen kräver och svarar på aggressiv intervention. Feber, syrgaskrav större än eller lika med 40 % FiO ₂ eller hypotoni som kräver hög dos eller flera vasopressorer, eller organtoxicitet av grad 3 eller transaminer av grad 4.	Enligt grad 2.	Administrera dexametason 10 mg i.v. var 12:e timme.
	Om ingen förbättring sker inom 24 timmar eller vid snabb progression av CRS, höj dosen av tocilizumab och administrera kortikosteroider enligt grad 2.	
Grad 4 Livshotande symtom. Kräver ventilatorstöd eller kontinuerlig veno-venös hemodialys eller organtoxicitet av grad 4 (exklusive transaminer).	Enligt grad 2.	Administrera dexametason 20 mg i.v. var 6:e timme.
	Om ingen förbättring sker inom 24 timmar eller vid snabb progression av CRS, höj dosen av tocilizumab och administrera kortikosteroider enligt grad 2.	

^aLee *et al* 2014.

^bOm kortikosteroider initieras, fortsatt med minst 3 doser eller tills symtomen gått tillbaka helt, och överväg nedtrappning av kortikosteroiderna.

Neurologiska biverkningar

Neurologiska toxiciteter, inklusive immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS), som kan vara dödliga eller livshotande, inträffade efter behandling med Breyanzi, både samtidigt med CRS, efter att CRS gått tillbaka och vid frånvaro av CRS. Hos patienter som fått en tidigare behandlingslinje för LBCL var mediantid till debut av den första händelsen 8 dagar (intervall: 1-63 dagar) och för patienter som fått två eller flera tidigare behandlingslinjer 9 dagar (intervall: 1-66 dagar). För patienter som fått Breyanzi för FL var mediantid till debut av den första händelsen 8 dagar (intervall: 4–16 dagar), och för patienter som fått Breyanzi för MCL var mediantid till debut av den första händelsen 8 dagar (intervall: 1–25 dagar). De vanligast förekommande neurologiska symtomen inkluderade encefalopati, tremor, afasi, delirium, yrsel och huvudvärk (se avsnitt 4.8).

Övervakning och hantering av neurologiska toxiciteter

Patienter ska kontrolleras 2-3 gånger under den första veckan efter infusion, på den kvalificerade kliniken avseende tecken och symtom på neurologiska toxiciteter. Efter den första veckan ska frekvensen av övervakningen bedömas av läkaren och den ska fortsätta i minst 2 veckor efter infusionen. Patienter och anhörigvårdare ska informeras om potentiellt sent debuterande neurologiska toxiciteter och instrueras att omedelbart uppsöka läkarvård om patienterna får tecken eller symtom på neurologiska toxiciteter.

Om neurologisk toxicitet misstänks ska den hanteras enligt rekommendationerna i tabell 2. Andra orsaker till neurologiska symtom ska uteslutas, inklusive vaskulära händelser. Understödjande intensivvårdsbehandling ska ges för svåra eller livshotande neurologiska toxiciteter.

Om samtidig CRS misstänks vid neurologisk toxicitet, administrera:

- Kortikosteroider enligt den mer aggressiva interventionen baserad på grad av CRS och neurologisk toxicitetsgrad i tabell 1 och 2
- Tocilizumab enligt grad av CRS i tabell 1
- Antiepileptika enligt grad av neurologisk toxicitet i tabell 2.

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

Neurologisk toxicitetsgrad inklusive uppvisade symtom ^a	Kortikosteroider och antiepileptiska läkemedel
Grad 1* Lindriga eller asymtomatiska. eller ICE-poäng 7–9^b eller Sänkt medvetande^c; vaknar spontant.	Initiera icke-sederande, antiepileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för krampprofylax. Vid 72 timmar eller mer efter infusion, observera. Vid mindre än 72 timmar efter infusion, dexametason 10 mg i.v. var 12:e till 24:e timme i 2-3 dagar.
Grad 2* Måttliga. eller ICE-poäng 3–6^b eller Sänkt medvetande^c; vaknar av tilltal.	Initiera icke-sederande, antiepileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för krampprofylax. Dexametason 10 mg i.v. var 12:e timme i 2-3 dagar, eller längre vid kvarstående symtom. Överväg nedtrappning vid en sammanlagd exponering för kortikosteroider på mer än 3 dagar. Om ingen förbättring sker inom 24 timmar eller vid förvärrad neurologisk toxicitet, höj dosen och/eller frekvensen av dexametason upp till högst 20 mg i.v. var 6:e timme. Om ingen förbättring sker efter ytterligare 24 timmar, vid snabb progression av symtomen eller om livshotande komplikationer uppstår, ge metylprednisolon (2 mg/kg laddningsdos följt av 2 mg/kg uppdelat på 4 tillfällen per dag; trappa ner inom 7 dagar).
Grad 3* Svåra eller medicinskt signifikanta, men inte omedelbart livshotande; inläggning på sjukhus eller förlängning av inläggningen; invalidiserande. eller ICE-poäng 0–2^b <i>Om ICE-poängen är 0, men patienten går att väcka (t.ex. vaken med global afasi) och bedömning kan genomföras.</i> eller Sänkt medvetande^c; vaknar enbart av taktilt stimulus eller anfall^c, antingen: • kliniskt anfall, fokalt eller generaliserat, som är snabbt övergående eller • icke-konvulsiva anfall på EEG som går tillbaka med intervention eller förhöjt ICP^c; fokalt/lokalt ödem vid neuroavbildning.	Initiera icke-sederande, antiepileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för krampprofylax. Dexametason 10-20 mg i.v. var 8:e till 12:e timme. Kortikosteroider rekommenderas inte för enstaka fall av huvudvärk av grad 3. Om ingen förbättring sker efter 24 timmar eller vid förvärrad neurologisk toxicitet, eskalera till metylprednisolon (dos och frekvensen enligt grad 2). Om cerebralt ödem misstänks, överväg hyperventilation och hyperosmolär behandling. Ge metylprednisolon i hög dos (1-2 g, upprepa var 24:e timme vid behov, trappa ner som kliniskt indicerat), och cyklofosfamid 1,5 g/m².

Neurologisk toxicitetsgrad inklusive uppvisade symtom ^a	Kortikosteroider och antiepileptiska läkemedel
Grad 4* Livshotande. eller ICE-poäng^b 0 eller Sänkt medvetande^c; antingen: • patienten går inte att väcka eller behöver kraftfulla eller upprepade taktila stimuli för att väckas eller • stupor eller koma eller anfall^c, antingen: • livshotande långvarigt anfall (>5 min) eller • upprepade kliniska eller elektriska anfall utan återgång till utgångsnivån mellan händelserna eller motoriska fynd^c: • djup fokal motorisk svaghet såsom hemipares eller parapares eller förhöjt ICP/cerebralt ödem^c med symtom såsom: • diffust cerebralt ödem vid neuroavbildning • decerebrering eller dekortikering • paralis av kranialnerv VI • papillödem eller • Cushings triad.	Initiera icke-sederande, antiepileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för krampprofylax. Dexametason 20 mg i.v. var 6:e timme. Om ingen förbättring sker efter 24 timmar eller vid förvärrad neurologisk toxicitet, eskalera till metylprednisolon (dos och frekvens enligt grad 2). Om cerebralt ödem misstänks, överväg hyperventilation och hyperosmolär behandling. Ge metylprednisolon i hög dos (1-2 g, upprepa var 24:e timme vid behov, trappa ner som kliniskt indicerat), och cyklofosamid 1,5 g/m².

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

*Gradering enligt NCI CTCAE eller ASTCT/ICANS

^a Hanteringen bestäms efter den allvarligaste händelsen som inte kan tillskrivas någon annan orsak.

^b Om patienten går att väcka och ICE-bedömning kan genomföras, bedöm: orientering (orienterad till år, månad, stad, sjukhus = 4 poäng); benämning (namnge 3 föremål, t.ex. peka på klocka, penna, knapp = 3 poäng); förmåga att följa instruktioner (t.ex. "håll upp två fingrar" eller "blunda och räck ut tungan" = 1 poäng); skrivförmåga (förmåga att skriva en vanlig mening = 1 poäng) och uppmärksamhet (räkna baklänges från 100 genom att dra bort 10 = 1 poäng). Om patienten inte går att väcka och inte kan genomföra ICE-bedömningen (ICANS grad 4) = 0 poäng.

^c Kan inte hänföras till någon annan orsak.

Infektioner och febril neutropeni

Breyanzi ska inte administreras till patienter med en kliniskt signifikant aktiv infektion eller inflammatorisk sjukdom. Svåra infektioner, inklusive livshotande eller dödliga infektioner, har inträffat hos patienter efter att de fått detta läkemedel (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infektioner före och efter administrering och behandlas på lämpligt sätt. Profylaktiska antimikrobiella läkemedel bör administreras enligt rådande riktlinjer.

Febril neutropeni har observerats hos patienter efter behandling med Breyanzi (se avsnitt 4.8) och kan förekomma samtidigt med CRS. I händelse av febril neutropeni bör infektion utvärderas och hanteras med bredspektrumantibiotika, vätskor och annan understödjande vård såsom medicinskt indicerat.

Patienter som behandlas med Breyanzi kan löpa en ökad risk för allvarliga/dödliga covid-19-infektioner. Patienter bör informeras om vikten av förebyggande åtgärder.

Viral reaktivering

Viral reaktivering (t.ex. HBV, humant herpesvirus 6 [HHV-6] och John Cunningham-virus [JC-virus]) kan inträffa hos immunsupprimerade patienter.

Manifestationer av viral reaktivering kan komplicera och försena diagnosen och lämplig behandling av CAR-T-cellsrelaterade biverkningar. Lämpliga diagnostiska undersökningar bör utföras för att underlätta differentiering av dessa manifestationer från CAR-T-cellsrelaterade biverkningar.

HBV-reaktivering, i vissa fall resulterande i fulminant hepatit, leversvikt och död, kan inträffa hos patienter som behandlas med läkemedel riktade mot B-celler. För patienter med HBV i anamnesen rekommenderas profylaktisk antiviral suppressiv behandling för att förebygga HBV-reaktivering under och efter behandling med Breyanzi (se avsnitt 5.1).

Reaktivering av JC-virus, som leder till progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats hos patienter behandlade med Breyanzi som också fått tidigare behandling med andra immunsuppressiva läkemedel. Fall med dödlig utgång har rapporterats.

Serologisk testning

Screening för HBV, HCV och hiv ska utföras innan celler samlas in för tillverkning (se avsnitt 4.2).

Långvariga cytopenier

Patienter kan uppvisa cytopenier i flera veckor efter lymfocytreducerande kemoterapi och Breyanzi (se avsnitt 4.8). Blodvärden ska övervakas före och efter administrering av Breyanzi. Långvariga cytopenier ska hanteras enligt kliniska riktlinjer.

Hypogammaglobulinemi

B-cellsaplasti, som leder till hypogammaglobulinemi, kan förekomma hos patienter som får behandling med Breyanzi. Hypogammaglobulinemi har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med Breyanzi (se avsnitt 4.8). Immunglobulinnivåer ska övervakas efter behandling och hanteras enligt kliniska riktlinjer, vilka inkluderar försiktighetsåtgärder för infektion, antibiotikapofylax och/eller immunglobulinsättning.

Sekundära maligniteter, inklusive av T-cellsursprung

Patienter som behandlas med Breyanzi kan utveckla sekundära maligniteter. T-cells maligniteter har rapporterats efter behandling av hematologiska maligniteter med BCMA- eller CD19-styrd CAR-T-cellterapi, inklusive Breyanzi. T-cells maligniteter, inklusive CAR-positiva maligniteter, har rapporterats inom veckor och upp till flera år efter administrering av CD19- eller BCMA-styrd CAR-T-cellterapi. Det har förekommit dödlig utgång. Patienterna ska övervakas under resten av livet avseende sekundära maligniteter. Om en sekundär malignitet med ursprung från T-celler skulle uppstå, ska företaget kontaktas för att få anvisningar om insamling av tumörprover för testning.

Tumörlyssyndrom (TLS)

Tumörlyssyndrom kan inträffa hos patienter som behandlas med CAR-T-terapi. För att minimera risken för TLS ska patienter med förhöjd urinsyra eller hög tumörbörda få allopurinol eller en annan profylax före infusion med Breyanzi. Tecken och symtom på TLS ska övervakas och hanteras i enlighet med kliniska riktlinjer.

Överkänslighetsreaktioner

Allergiska reaktioner kan inträffa i samband med infusionen av Breyanzi. Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, kan bero på dimetylsulfoxid i Breyanzi.

Överföring av ett smittämne

Även om Breyanzi har testats avseende sterilitet och mykoplasma, finns det en risk för överföring av smittämnen. Hälso- och sjukvårdspersonal som administrerar Breyanzi måste därför övervaka patienterna avseende tecken och symtom på infektioner efter behandling och vid behov behandla dem på lämpligt sätt.

Interferens med virologiska tester

På grund av att begränsade och korta sekvenser av genetisk information är identiska mellan den lentivirala vektor som används för att skapa Breyanzi och hiv, så kan vissa nukleinsyratester (NAT) för hiv ge ett falskt positivt resultat.

Tidigare stamcellstransplantation (GVHD)

Behandling med Breyanzi rekommenderas inte till patienter som har genomgått en allogen stamcellstransplantation och som lider av aktiv akut eller kronisk GVHD, på grund av den potentiella risken för förvärrad GVHD.

Långtidsuppföljning

Patienter förväntas delta i en registerstudie för bättre förståelse av den långsiktiga säkerheten och effekten av Breyanzi.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 12,5 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 0,6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 0,2 mmol (eller 6,5 mg) kalium per injektionsflaska. Detta bör beaktas av patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts på människa.

Monoklonala antikroppar riktade mot den epidermala tillväxtfaktorreceptorn (anti-EGFR mabs)

Långvarig beständighet av CAR-T-celler kan påverkas av efterföljande användning av anti-EGFR monoklonala antikroppar. Information om klinisk användning av anti-EGFR mabs hos patienter som behandlats med Breyanzi är emellertid begränsad.

Levande vacciner

Säkerheten vid immunisering med levande virusvacciner under eller efter behandling med Breyanzi har inte studerats. Som försiktighetsåtgärd rekommenderas ingen vaccination med levande vacciner i minst 6 veckor före start av lymfocytreducerande kemoterapi, under Breyanzi-behandling och fram till immunologisk återhämtning efter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel för män och kvinnor

Hos fertila kvinnor ska graviditetsstatus verifieras med ett graviditetstest före behandlingsstart med Breyanzi.

Se produktresumén för fludarabin och cyklofosfamid för information om behovet av effektiva preventivmedel hos patienter som får lymfocytreducerande kemoterapi.

Det finns inte tillräckliga exponeringsdata för att ge en rekommendation angående preventivmedel efter behandling med Breyanzi.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av lisokabtagen-maraleucel hos gravida kvinnor. Inga djurstudier avseende reproduktionstoxikologiska effekter eller effekter på fosterutveckling har utförts för att utvärdera huruvida Breyanzi kan orsaka fosterskador när det administreras till en gravid kvinna (se avsnitt 5.3).

Det är okänt om lisokabtagen-maraleucel har potential att överföras till fostret. Om de överförda cellerna passerar placenta kan de, baserat på verkningsmekanismen, orsaka fostertoxicitet inklusive B-cellslymfocytopeni. Breyanzi rekommenderas därför inte till gravida kvinnor eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Gravida kvinnor ska informeras om riskerna för fostret. Graviditet efter behandling med Breyanzi ska diskuteras med den behandlande läkaren.

Utvärdering av immunglobulinnivåer och B-celler hos nyfödda till behandlade mödrar ska övervägas.

Amning

Det är okänt om lisokabtagen-maraleucel utsöndras i bröstmjolk eller överförs till det ammade barnet. Kvinnor som ammar ska informeras om risken för det ammade barnet.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av lisokabtagen-maraleucel på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Breyanzi kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

På grund av risken för neurologiska händelser, inklusive förändrad mental status eller kramper, ska patienter som får Breyanzi avstå från att framföra fordon och använda tunga och potentiellt farliga maskiner i minst 4 veckor efter infusion med Breyanzi, eller längre enligt läkarens bedömning.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

LBCL

Patienter som fått en tidigare behandlingslinje för LBCL

Biverkningarna som beskrivs i detta avsnitt karakteriserades hos 177 patienter infunderade med Breyanzi från 3 sammanslagna studier TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] och TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohort 2].

De vanligaste biverkningarna av alla grader var neutropeni (71 %), anemi (45 %), CRS (45 %) och trombocytopeni (43 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna var CRS (12 %), neutropeni (3 %), bakteriella infektionssjukdomar (3 %), infektion med en ospecificerad patogen (3 %), trombocytopeni (2 %), febril neutropeni (2 %), pyrexia (2 %), afasi (2 %), huvudvärk (2 %), förvirringstillstånd (2 %), lungemboli (2 %), anemi (1 %), övre gastrointestinal blödning (1 %) och tremor (1 %).

De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller högre inkluderade neutropeni (68 %), trombocytopeni (33 %), anemi (31 %), lymfopeni (17 %), leukopeni (17 %), febril neutropeni (5 %) och bakteriella infektionssjukdomar (5 %).

Patienter som fått två eller flera tidigare behandlingslinjer för LBCL

Biverkningarna som beskrivs i detta avsnitt karakteriserades hos 384 patienter infunderade med Breyanzi från 4 sammanslagna studier (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohort 1, 3 och 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] och OUTREACH [017007]).

De vanligaste biverkningarna av alla grader var neutropeni (68 %), anemi (45 %), CRS (38 %), trötthet (37 %) och trombocytopeni (36 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna var CRS (18 %), infektion med en ospecificerad patogen (6 %), pyrexia (4 %), encefalopati (4 %), febril neutropeni (4 %), neutropeni (3 %), trombocytopeni (3 %), afasi (3 %), bakteriella infektionssjukdomar (3 %), tremor (3 %), förvirringstillstånd (3 %), anemi (2 %) och hypotoni (2 %).

De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller högre inkluderade neutropeni (64 %), anemi (34 %), trombocytopeni (29 %), leukopeni (25 %), lymfopeni (9 %), infektion med en ospecificerad patogen (8 %) och febril neutropeni (8 %).

FL

Biverkningarna som beskrivs i detta avsnitt karakteriserades hos 130 patienter som infunderades med Breyanzi för studien TRANSCEND-FL (FOL-001).

De vanligaste biverkningarna av alla grader var neutropeni (68 %), CRS (58 %), anemi (40 %), huvudvärk (29 %), trombocytopeni (29 %) och förstoppning (21 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna var CRS (9 %), afasi (4 %), febril neutropeni (3 %), pyrexia (2 %) och tremor (2 %).

De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller högre inkluderade neutropeni (61 %), leukopeni (12 %), lymfopeni (12 %), trombocytopeni (12 %) och anemi (10 %).

MCL

Biverkningarna som beskrivs i detta avsnitt karakteriserades hos 88 patienter som infunderades med Breyanzi för studien TRANSCEND:s MCL-kohort [017001].

De vanligaste biverkningarna av alla grader var CRS (61 %), neutropeni (59 %), anemi (44 %), trötthet (35 %), trombocytopeni (30 %) och huvudvärk (23 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna var CRS (24 %), förvirringstillstånd (6 %), pyrexia (3 %), förändringar i mental status (2 %), encefalopati (2 %), övre luftvägsinfektion (2 %) och pleurautgjutning (2 %).

De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller högre inkluderade neutropeni (56 %), anemi (38 %), trombocytopeni (25 %), hypofosfatemi (9 %) och leukopeni (7 %).

Tabell över biverkningar

Frekvenserna av biverkningarna baseras på sammanslagna data från 7 studier (TRANSCEND [017001], inklusive LBCL- och MCL-kohorterna, TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohort 1, 2, 3 och 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] och TRANSCEND-FL [JCAR017-FOL-001]), på 779 vuxna patienter

och från rapporter efter godkännande för försäljning som hade fått en dos med lisokabtagem-maraleucel. Frekvenserna av biverkningarna från kliniska studier baseras på frekvensen av biverkningar av alla orsaker, där en viss andel av händelserna kan ha andra orsaker.

Rapporterade biverkningar presenteras nedan. Dessa biverkningar presenteras enligt MedDRA systemorganklass och efter frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Biverkningar som identifierats med Breyanzi

Systemorganklass (SOC)	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer ^a	Mycket vanliga	Infektioner - ospecificerad patogen
	Vanliga	Bakterieinfektioner Virusinfektioner Svampinfektioner
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)	Mindre vanliga	Sekundär malignitet av T-cellsursprung
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni Anemi Trombocytopeni Leukopeni Lymfopeni
	Vanliga	Febril neutropeni Hypofibrinogenemi ^w
	Mindre vanliga	Pancytopeni
Immunsystemet	Mycket vanliga	Cytokinfrisättningssyndrom
	Vanliga	Hypogammaglobulinemi ^v
	Mindre vanliga	Hemofagocyterande lymfohistiocytos
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypofosfatemi
	Mindre vanliga	Tumörlyssyndrom
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Insomnia
	Vanliga	Delirium ^b Ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk ^c Encefalopati ^d Yrsel ^e Tremor ^f
	Vanliga	Afasi ^g Perifer neuropati ^h Synstörning ⁱ Ataxi ^j Smakstörning ^k Cerebellärt syndrom ^l
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär sjukdom ^m Krampanfall ⁿ Pares ^o Hjärnödem
	Ingen känd frekvens	Immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom*
Hjärtat	Mycket vanliga	Takykardi
	Vanliga	Arytmi ^p
	Mindre vanliga	Kardiomyopati

Systemorganklass (SOC)	Frekvens	Biverkning
Blodkär	Mycket vanliga	Hypotoni
	Vanliga	Hypertoni Trombos ^q
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta
	Vanliga	Dyspné ^r Pleural effusion Hypoxi
	Mindre vanliga	Lungödem
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående Diarré Förstoppning Buksmärt Kräkningar
	Vanliga	Gastrointestinal blödning ^s
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag
Njurar och urinvägar	Vanliga	Akut njurskada ^t
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet Pyrexia Ödem ^u
	Vanliga	Frossa
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Infusionsrelaterad reaktion

* Händelsen har inte inhämtats systematiskt i kliniska prövningar.

^a Infektioner och infestationer grupperas enligt MedDRA "high level group term"

^b Delirium inkluderar agitation, delirium, vanföreställning, desorientering, hallucination, visuell hallucination, irritabilitet, rastlöshet

^c Huvudvärk inkluderar huvudvärk, migrän, oftalmisk migrän, sinus huvudvärk

^d Encefalopati inkluderar amnesi, kognitiv störning, förvirringstillstånd, depersonalisation/derealisation, minskad medvetandegrad, uppmärksamhetsstörning, encefalopati, flacka affekter, letargi, leukoencefalopati, medvetlöshet, försämrat minne, psykisk funktionsnedsättning, förändringar i mental status, paranoia, somnolens, stupor

^e Yrsel inkluderar yrsel, postural yrsel, presynkopé, synkopé

^f Tremor inkluderar essentiell tremor, intentionstremor, tremor vid vila, tremor

^g Afasi inkluderar afasi, organiserat tal, dysartri, dysfoni, långsamt tal, talstörning

^h Perifer neuropati inkluderar demyeliniserande polyneuropati, hyperestesi, hypostesi, hyporeflexi, proprioceptionsbortfall, perifer neuropati, parestesi, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati, känselbortfall, karpaltunnelsyndrom

ⁱ Synstörning inkluderar blindhet, ensidig blindhet, blickpares, mydriasis, nystagmus, dimsyn, synfältsdefekt, nedsatt syn

^j Ataxi inkluderar ataxi, gångstörning

^k Smakstörning inkluderar dysgeusi, smakstörning

^l Cerebellärt syndrom inkluderar balansstörning, dysdiadokokinesi, dyskinesi, dysmetri, nedsatt hand-öga-koordination

^m Cerebrovaskulär sjukdom inkluderar cerebral infarkt, cerebral ventrombos (sinustrombos), embolisk cerebral infarkt, intrakraniell blödning, transitorisk ischemisk attack

ⁿ Krampanfall inkluderar krampanfall, status epilepticus

^o Pares inkluderar ansiktsförlamning, facialis pares, stämbandsförlamning

^p Arytmi inkluderar arytmi, förmaksflimmer, totalt atrioventrikulärt block, atrioventrikulärt block grad II, supraventrikulär takykardi, extraslag, ventrikulära extraslag, ventrikulär takykardi

^q Trombos inkluderar djup ventrombos, embolism, lungemboli, trombos, vena cava-trombos, venös trombos, venös trombos i extremiteter

^r Dyspné inkluderar akut respiratorisk svikt, dyspné, ansträngningsdyspné, respiratorisk svikt.

^s Gastrointestinal blödning inkluderar magblödning, blödande magsår, gastrointestinal blödning, hematochezi, nedre gastrointestinal blödning, melena, rektal blödning, övre gastrointestinal blödning

^t Akut njurskada inkluderar akut njurskada, förhöjt blodkreatinin, minskad glomerulär filtrationshastighet, njursvikt, nedsatt njurfunktion, njurskada

^u Ödem inkluderar ansiktsödem, generaliserat ödem, lokalt ödem, ödem, genitalt ödem, perifert ödem, perifer svullnad, testikelödem, svullnad, ansiktssvullnad.

^v Hypogammaglobulinemi inkluderar sänkt nivå av immunglobulin A i blodet, sänkt nivå av immunglobulin G i blodet, sänkt nivå av immunglobulin M i blodet, hypogammaglobulinemi, sänkt nivå av immunglobuliner.

^w Hypofibrinogenemi inkluderar sänkt nivå av fibrinogen i blodet, hypofibrinogenemi

Beskrivning av utvalda biverkningar

Cytokinfrisättningssyndrom

För patienter som fått en tidigare behandlingslinje för LBCL inträffade cytokinfrisättningssyndrom (CRS) hos 45 % av patienterna, av vilka 1 % upplevde CRS av grad 3. Mediantid till debut var 4 dagar (intervall: 1-63 dagar, där CRS utan feber rapporterades för en patient vid det övre intervallvärdet) och varaktigheten av CRS var i median 4 dagar (intervall: 1-16 dagar).

De vanligaste manifestationerna av CRS inkluderade pyrexia (44 %), hypotoni (12 %), frossa (5 %), hypoxi (5 %), takykardi (4 %), huvudvärk (3 %) och trötthet (2 %).

I kliniska LBCL-studier fick 42 av 177 patienter (24 %) tocilizumab och/eller en kortikosteroid för CRS efter infusion av Breyanzi. 18 patienter (10 %) fick enbart tocilizumab, 24 patienter (14 %) fick tocilizumab och en kortikosteroid och inga patienter fick enbart kortikosteroider.

För patienter som fått två eller flera tidigare behandlingslinjer för LBCL inträffade CRS hos 38 % av patienterna, av vilka 2 % upplevde CRS av grad 3 eller 4 (svår eller livshotande). Fyra av de patienter som dog efter att ha fått Breyanzi hade pågående CRS vid tiden för dödsfallet. Mediantid till debut var 4 dagar (intervall: 1-14 dagar) och varaktigheten var i median 5 dagar (intervall: 1-17 dagar).

De vanligaste manifestationerna av CRS inkluderade pyrexia (38 %), hypotoni (18 %), takykardi (13 %), frossa (9 %) och hypoxi (8 %).

I kliniska LBCL-studier fick 74 av 384 patienter (19 %) tocilizumab och/eller en kortikosteroid för CRS efter infusion av Breyanzi. 37 patienter (10 %) fick enbart tocilizumab, 29 patienter (8 %) fick tocilizumab och en kortikosteroid och 8 patienter (2 %) fick enbart kortikosteroider.

För patienter som fått Breyanzi för FL inträffade cytokinfrisättningssyndrom (CRS) hos 58 % av patienterna, av vilka 0,8 % upplevde CRS av grad 3. Mediantid till debut var 6 dagar (intervall: 1–17 dagar) och varaktigheten av CRS var i median 3 dagar (intervall: 1–10 dagar).

De vanligaste manifestationerna av CRS inkluderade pyrexia (57 %), hypotoni (14 %), frossa (4 %) hypoxi (2 %) och takykardi (0,8 %).

I den kliniska FL-studien fick 33 av 130 patienter (25 %) tocilizumab och/eller en kortikosteroid för CRS efter infusion av Breyanzi, 18 patienter (14 %) fick enbart tocilizumab, 15 patienter (12 %) fick tocilizumab och en kortikosteroid och inga patienter fick enbart kortikosteroider. Se avsnitt 4.4 för riktlinjer gällande övervakning och hantering.

För patienter som fått Breyanzi för MCL inträffade CRS hos 61 % av patienterna, av vilka 1 % fick CRS av grad 3 eller 4. Mediantid till debut var 4 dagar (intervall: 1–10 dagar) och varaktigheten av CRS var i median 4 dagar (intervall: 1–14 dagar).

De vanligaste manifestationerna av CRS inkluderade pyrexia (60 %), hypotoni (22 %), hypoxi (11 %), takykardi (10 %), frossa (8 %), huvudvärk (8 %), illamående (3 %) och dyspné (2 %).

I TRANSCEND-MCL-kohorten fick 24 av 88 patienter (27 %) tocilizumab och/eller en kortikosteroid för CRS efter infusion av Breyanzi. 15 patienter (17 %) fick enbart tocilizumab, 8 patienter (9 %) fick tocilizumab och en kortikosteroid och 1 patient (1 %) fick enbart kortikosteroider.

Se avsnitt 4.4 för riktlinjer gällande övervakning och hantering.

Neurologiska biverkningar

För patienter som fått en tidigare behandlingslinje för LBCL inträffade CAR-T-cellsassocierad neurologisk toxicitet enligt provarens bedömning hos 18 % av patienterna som fick Breyanzi, inklusive grad 3 hos 5 % av patienterna. Mediantid till debut av den första händelsen var 8 dagar

(intervall: 1-63 dagar); 84 % av all neurologisk toxicitet inträffade inom 2 veckor efter infusion med Breyanzi. Varaktigheten av neurologisk toxicitet var i median 6 dagar (intervall: 1-89 dagar).

De vanligaste neurologiska toxiciteterna inkluderade encefalopati (10 %), tremor (8 %), afasi (5 %), yrsel (2 %) och huvudvärk (1 %).

För patienter som fått två eller flera tidigare behandlingslinjer för LBCL inträffade CAR-T-cellsassocierad neurologisk toxicitet enligt prövarens bedömning hos 26 % av patienterna som fick Breyanzi, inklusive grad 3 eller 4 hos 10 % av patienterna. Mediantid till debut av den första händelsen var 9 dagar (intervall: 1-66 dagar); 83 % av all neurologisk toxicitet inträffade inom 2 veckor efter infusion med Breyanzi. Varaktigheten av neurologisk toxicitet var i median 10 dagar (intervall: 1-84 dagar).

De vanligaste neurologiska toxiciteterna inkluderade encefalopati (18 %), tremor (9 %), afasi (8 %), delirium (7 %), huvudvärk (4 %), ataxi (3 %) och yrsel (3 %). Krampanfall (2 %) och cerebralt ödem (0,3 %) har också inträffat hos patienter som behandlats med Breyanzi.

För patienter som fått Breyanzi för FL inträffade CAR-T-cellsassocierad neurologisk toxicitet enligt prövarens bedömning hos 16 % av patienterna som fick Breyanzi, inklusive grad 3 hos 3 % av patienterna. Mediantid till debut av den första händelsen var 8 dagar (intervall: 4–16 dagar); 95 % av all neurologisk toxicitet inträffade inom 2 veckor efter infusion med Breyanzi. Varaktigheten av neurologisk toxicitet var i median 3 dagar (intervall: 1–17 dagar).

De vanligaste neurologiska toxiciteterna inkluderade tremor (8 %), afasi (8 %), encefalopati (5 %), delirium (4 %) och huvudvärk (2 %). Se avsnitt 4.4 för riktlinjer gällande övervakning och hantering av neurologiska toxiciteter.

För patienter som fått Breyanzi för MCL inträffade CAR-T-cellsassocierad neurologisk toxicitet enligt prövarens bedömning hos 31 % av patienterna som fick Breyanzi, inklusive grad 3 eller 4 hos 9 % av patienterna. Mediantid till debut av den första händelsen var 8 dagar (intervall: 1–25 dagar); 100 % av all neurologisk toxicitet inträffade inom de första 8 veckorna efter infusion med Breyanzi. Varaktigheten av neurologisk toxicitet var i median 5 dagar (intervall: 1–45 dagar).

De vanligaste neurologiska toxiciteterna inkluderade encefalopati (26 %), tremor (7 %), delirium (6 %), afasi (6 %), huvudvärk (5 %) och yrsel (3 %). Krampanfall (1 %) har inträffat hos patienter som behandlats med Breyanzi.

Se avsnitt 4.4 för riktlinjer gällande övervakning och hantering av neurologiska toxiciteter.

Det har förekommit rapporter om dödliga ICANS-händelser efter godkännande för försäljning.

Febril neutropeni och infektioner

Febril neutropeni har observerats hos 7 % och 9 % av patienterna som fick Breyanzi för LBCL efter en tidigare behandlingslinje respektive två eller flera tidigare behandlingslinjer, hos 5 % av patienterna som fick Breyanzi för FL och hos 6 % av patienterna efter att ha fått Breyanzi för MCL.

För patienter som fått en tidigare behandlingslinje för LBCL inträffade infektioner (av alla grader) hos 25 % av patienterna. Infektioner av grad 3 eller högre inträffade hos 10 % av patienterna av vilka 3 % orsakades av ospecificerad patogen, 5 % av bakterie, 2 % av virus och 0 % av svamp.

För patienter som fått två eller flera tidigare behandlingslinjer för LBCL inträffade infektioner (av alla grader) hos 38 % av patienterna. Infektioner av grad 3 eller högre inträffade hos 12 % av patienterna av vilka 8 % orsakades av ospecificerad patogen, 4 % av bakterie och 1 % av virus respektive svamp.

För patienter som fick Breyanzi för FL inträffade infektioner (av alla grader) hos 20 % av patienterna. Grad 3 inträffade hos 5 % av patienterna. Infektioner av grad 3 eller högre som orsakades av en

ospecifierad patogen inträffade hos 4 % av patienterna, bakterieinfektioner inträffade hos 2 % av patienterna och virus- och svampinfektioner inträffade hos 1 % respektive ingen av patienterna.

För patienter som fick Breyanzi för MCL inträffade infektioner (av alla grader) hos 35 % av patienterna. Grad 3 eller högre inträffade hos 15 % av patienterna. Infektioner av grad 3 eller högre som orsakades av en ospecifierad patogen inträffade hos 6 % av patienterna, bakterieinfektioner inträffade hos 5 % av patienterna och virus- och svampinfektioner inträffade hos 5 % respektive 1 % av patienterna.

Opportunistiska infektioner (av alla grader) observerades hos 2 % av de 177 patienter som behandlades med Breyanzi efter en tidigare behandlinglinje för LBCL och opportunistiska infektioner av grad 3 eller högre inträffade hos 0,6 % av patienterna. Opportunistiska infektioner (av alla grader) observerades hos 3 % av de 384 patienter som behandlades med Breyanzi efter två eller flera tidigare behandlinglinjer för LBCL och opportunistiska infektioner av grad 3 eller högre inträffade hos 1 % av patienterna. Opportunistiska infektioner (av alla grader) observerades hos 0,8 % av de 130 patienter som behandlades med Breyanzi för FL. Inga opportunistiska infektioner av grad 3 eller högre observerades. Opportunistiska infektioner (av alla grader) observerades hos 1 % av de 88 patienter som behandlades med Breyanzi för MCL. Samtliga var av grad 3 eller högre.

Två dödliga infektioner rapporterades från de 177 patienter som behandlades med Breyanzi efter en tidigare behandlinglinje för LBCL. Fyra dödliga infektioner rapporterades från de 384 patienter som behandlades med Breyanzi efter två eller flera tidigare behandlinglinjer för LBCL i sammanslagna LBCL-studier. Av dessa rapporterades 1 som dödlig opportunistisk infektion. Inga dödliga infektioner rapporterades hos de 130 patienter som behandlades med Breyanzi för FL. Två dödliga infektioner rapporterades hos de 88 patienter som behandlades med Breyanzi för MCL.

Se avsnitt 4.4 för riktlinjer gällande övervakning och hantering.

Långvariga cytopenier

För patienter som fått en tidigare behandlinglinje för LBCL, förekom cytopenier av grad 3 eller högre hos 35 % av patienterna vid dag 35 efter administrering av Breyanzi och inkluderade trombocytopeni (28 %), neutropeni (26 %) och anemi (9 %).

Av de totalt 177 patienter som behandlades i TRANSFORM, PILOT och TRANSCEND WORLD (kohort 2) och som vid dag 35 respektive dag 29 hade laboratorieresultat som visade på trombocytopeni av grad 3-4 (n = 50), neutropeni av grad 3-4 (n = 46) eller anemi av grad 3-4 (n = 15), och för vilka laboratorieresultat för uppföljning av cytopeni var tillgängliga, var mediantid (min, max) till återhämtning (cytopeni-återhämtning till grad 2 eller lägre) följande: trombocytopeni 32 dagar (4, 309); neutropeni 32 dagar (8, 339) och anemi 22 dagar (4, 64).

För patienter som fått två eller flera tidigare behandlinglinjer för LBCL förekom cytopenier av grad 3 eller högre vid dag 29 efter administrering av Breyanzi, hos 38 % av patienterna och inkluderade trombocytopeni (31 %), neutropeni (21 %) och anemi (7 %).

Av de totalt 384 patienter som behandlades i TRANSCEND och TRANSCEND WORLD (kohort 1, 3 och 7), PLATFORM och OUTREACH och som vid dag 29 hade laboratorieresultat som visade på trombocytopeni av grad 3-4 (n = 117), neutropeni av grad 3-4 (n = 80) eller anemi av grad 3-4 (n = 27), och för vilka laboratorieresultat för uppföljning av cytopeni var tillgängliga, var mediantid (min, max) till återhämtning (cytopeni återhämtning till grad 2 eller lägre) följande: trombocytopeni 30 dagar (2, 329); neutropeni 29 dagar (3, 337) och anemi 15 dagar (3, 78).

För patienter som fått Breyanzi för FL, förekom cytopenier av grad 3 eller högre vid dag 29 efter administrering av Breyanzi, hos 22 % av patienterna och inkluderade trombocytopeni (15 %), neutropeni (15 %) och anemi (5 %). Se avsnitt 4.4 för riktlinjer gällande övervakning och hantering. Av de totalt 130 patienter som behandlades i TRANSCEND-FL och som vid dag 29 hade laboratorieresultat som visade på trombocytopeni av grad 3-4 (n = 19), neutropeni av grad 3-4 (n = 20) eller anemi av grad 3-4 (n = 6), och för vilka laboratorieresultat för uppföljning av cytopeni var

tillgängliga, var mediantid (min, max) till återhämtning (cytopeni-återhämtning till grad 2 eller lägre) följande: trombocytopeni 36 dagar (16, 694); neutropeni 30 dagar (5, 110) och anemi 36 dagar (8, 64).

För patienter som fått Breyanzi för MCL, förekom cytopenier av grad 3 eller högre vid dag 29 efter administrering av Breyanzi, hos 40 % av patienterna och inkluderade trombocytopeni (32 %), neutropeni (24 %) och anemi (5 %).

Av de totalt 88 patienter som behandlades i TRANSCEND-MCL-kohorten och som vid dag 29 hade laboratorieresultat som visade på trombocytopeni av grad 3-4 (n = 28), neutropeni av grad 3-4 (n = 21) eller anemi av grad 3-4 (n = 4), och för vilka laboratorieresultat för uppföljning av cytopeni var tillgängliga, var mediantid (min, max) till återhämtning (cytopeniåterhämtning till grad 2 eller lägre) följande: trombocytopeni 30 dagar (5, 302); neutropeni 30 dagar (8, 275) och anemi 18 dagar (9, 32).

Se avsnitt 4.4 för riktlinjer gällande övervakning och hantering.

Hypogammaglobulinemi

För patienter som fått en tidigare behandlingslinje för LBCL förekom hypogammaglobulinemi hos 7 % av patienterna. För patienter som fått två eller flera tidigare behandlingslinjer för LBCL förekom hypogammaglobulinemi hos 11 % av patienterna. För patienter som fått Breyanzi för FL förekom hypogammaglobulinemi hos 2 % av patienterna. För patienter som fått Breyanzi för MCL förekom hypogammaglobulinemi hos 7 % av patienterna. Se avsnitt 4.4 för riktlinjer gällande övervakning och hantering.

Immunogenicitet

Breyanzi har potential att inducera antikroppar mot detta läkemedel. Humoral immunogenicitet av Breyanzi mättes genom att bestämning av anti-CAR-antikroppar före och efter administrering. Hos patienter som fått en tidigare behandlingslinje för LBCL (TRANSFORM, PILOT och TRANSCEND WORLD, kohort 2), detekterades redan existerande antiterapeutiska antikroppar (ATA) hos 0,6 % (1/172) av patienterna och behandlingsinducerade ATA detekterades hos 19 % (32/172) av patienterna. I de sammanslagna studierna för patienter som fått två eller flera tidigare behandlingslinjer för LBCL (TRANSCEND och TRANSCEND WORLD, kohort 1 och 3) detekterades tidigare existerande ATA hos 9 % (29/309) av patienterna, och behandlingsinducerade eller behandlingsförstärkta ATA detekterades hos 16 % (48/304) av patienterna. Hos patienter som fått Breyanzi för FL (TRANSCEND-FL), detekterades redan existerande ATA hos 1,6 % (2/124) av patienterna och behandlingsinducerade eller behandlingsförstärkta ATA detekterades hos 26,8 % (33/123) av patienterna. Hos patienter som fått Breyanzi för MCL (TRANSCEND-MCL-kohorten), detekterades redan existerande ATA hos 13 % (11/88) av patienterna och behandlingsinducerade eller behandlingsförstärkta ATA detekterades hos 20 % (17/86) av patienterna. Förhållandet mellan ATA-status och effekt, säkerhet eller farmakokinetik var inte entydigt på grund av det begränsade antalet patienter med ATA på studienivå.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga data finns tillgängliga från kliniska studier avseende överdosering av Breyanzi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XL08

Verkningsmekanism

Breyanzi är en autolog cellulär immunterapi riktad mot CD19 bestående av genetiskt modifierade CD8-positiva och CD4-positiva T-celler, vilka administreras i en definierad blandning för att minska variabiliteten av dosen. Den chimära antigenreceptorn (CAR) består av ett enkelkedjigt variabelt fragment (scFv) härlett från den monoklonala murinantikroppen FMC6, IgG4 "hinge region", CD28, transmembrandomän, 4-1BB (CD137) samstimulerande domän och CD3 zeta-aktiveringsdomän. CD3 zeta-signalering är avgörande för initiering av T-cellsaktivering och antitumöraktivitet, medan 4-1BB- (CD137) signalering förstärker celltillväxten och persistensen av Breyanzi (se avsnitt 5.2).

När CAR binds till CD19 som uttrycks på cellytan av tumören och normala B-celler, induceras aktivering och proliferation av CAR-T-celler, frisläppande av pro-inflammatoriska cytokiner och cytotoxiskt avdödande av målceller.

Klinisk effekt och säkerhet

TRANSFORM

Effekt och säkerhet för Breyanzi jämfört med standardbehandling utvärderades i en fas 3, randomiserad, öppen, multicenterstudie med parallella grupper kallad TRANSFORM (BCM-003), på vuxna patienter med non-Hodgkins lymfom av typen storcelligt B-cellslymfom, med primärt refraktär eller reciderande sjukdom inom 12 månader efter initial behandling och där patienterna lämpade sig för hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT). Standardbehandlingen bestod av salvage-behandling med immunokemoterapi följt av högdoskemoterapi (HDCT) och autolog HSCT. Studien inkluderade patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) (not otherwise specified, NOS), *de novo* eller transformerat indolent non-Hodgkins lymfom, höggradigt B-cellslymfom med MYC och BCL2 och/eller BCL6-rearrangemang med DLBCL histologi (double-hit/triple-hit [DHL/THL]), primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), T-cells-/histiocytrikt storcelligt B-cellslymfom (THRLBCL) eller follikulärt lymfom av grad 3B (FL3B), enligt WHO:s klassificering 2016. Studien inkluderade patienter med funktionsstatus ≤ 1 enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), och patienter med sekundärt CNS-lymfom kunde inkluderas i studie BCM-003 om läkaren bedömde att nytta/risk-balansen var positiv för den enskilda patienten.

Inklusions- och exklusionskriterier valdes för att säkerställa adekvat organfunktion och blodvärden för HSCT. Studien exkluderade patienter med kreatininclearance mindre än 45 ml/min, alaninaminotransferas (ALAT) > 5 gånger det övre normala gränsvärdet (ULN) och en ejektionsfraktion (LVEF) < 40 % samt absolut antal neutrofiler (ANC) $< 1,0 \times 10^9$ celler/l och blodplättar $< 50 \times 10^9$ celler/l i frånvaro av benmärgspåverkan.

Patienterna randomiserades 1:1 till att få antingen Breyanzi eller standardbehandling. Randomisering stratifierades utifrån svar på första linjens behandling och sekundärt utifrån åldersjusterat Internationellt Prognostiskt Index (aaIPI) (0-1 mot 2-3). Patienter som randomiserades till Breyanzi fick lymfocytreducerande kemoterapi bestående av samtidig behandling med fludarabin 30 mg/m²/dag och cyklofosfamid 300 mg/m²/dag i 3 dagar följt av Breyanzi-infusion 2-7 dagar efter avslutad lymfocytreducerande kemoterapi.

I Breyanzi-gruppen var överbryggande kemoterapi tillåten mellan aferes och starten av lymfocytreducerande kemoterapi i form av 1 cykel immunokemoterapi (dvs. rituximab, dexametason, cytarabin och cisplatin [R-DHAP], rituximab, ifosfamid, karboplatin och etoposid [R-ICE], eller rituximab, gemcitabin, dexametason och cisplatin [R-GDP]). Alla patienter som randomiserades till standardbehandling fick 3 cykler av immunokemoterapi som salvage-behandling (dvs. R-DHAP,

R-ICE eller R-GDP). Patienter som svarade (komplett eller partiell respons) efter 3 cykler fortsatte därefter med HDCT och autolog HSCT. Patienter på standardbehandling som inte uppnådde komplett eller partiell respons efter 3 cykler av salvage-behandling med immunokemoterapi, som fick sjukdomsprogression under behandlingen eller behövde annan behandling på grund av utebliven effekt, fick möjlighet till behandling med Breyanzi.

Av de 92 patienter som randomiserades till Breyanzi fick 58 patienter (63 %) cancerbehandling för sjukdomskontroll (överbryggande behandling), 89 patienter (97 %) fick Breyanzi och en patient (1 %) fick behandling med icke-konform produkt. Två patienter erhöll inte Breyanzi, en patient (1 %) på grund av tillverkningsfel och en patient (1 %) på grund av tillbakadraget samtycke före behandling. Mediantosen av Breyanzi var $99,9 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler (intervall: $97-103 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler).

Av de 92 patienter som randomiserades till standardbehandling påbörjade 91 patienter (99 %) behandling. En patient (1 %) drog tillbaka samtycket innan behandlingen påbörjades, 43 patienter (47 %) fullföljde immunokemoterapi, HDCT- och HSCT-behandling och 58 patienter (63 %) fick Breyanzi efter att ha sviktat på standardbehandling.

Effektanalyserna baserades på ITT-populationen (n = 184), som definierades som alla patienter som randomiserades till en behandling.

Mediantid från leukaferes tills färdig produkt fanns tillgänglig var 26 dagar (intervall: 19-84 dagar), och mediantid från leukaferes till infusion var 36 dagar (intervall: 25-91 dagar).

Tabell 4 sammanfattar patient- och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen i studien TRANSFORM.

Tabell 4: Demografi och sjukdomsrelaterad karaktäristika vid baslinjen i TRANSFORM (Intention-To-Treat [ITT]-populationen)

Karaktäristika	Breyanzi (N = 92)	Standardbehandling (N = 92)
Medianålder, år (intervall)	60,0 (20-74)	58,0 (26-75)
≥ 65 år, < 75 år, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥ 75 år, n (%)	0	2 (2,2)
Kön, n (%)		
Män	44 (47,8)	61 (66,3)
Kvinnor	48 (52,2)	31 (33,7)
Funktionsstatus enligt ECOG (vid screening)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38,0)
Sjukdomshistologi subtyp, n (%)		
DLBCL, NOS	53 (57,6)	50 (54,3)
DLBCL transformerat från indolent lymfom	7 (7,6)	8 (8,7)
Höggradigt B-cellslymfom	22 (23,9)	21 (22,8)
PMBCL	8 (8,7)	9 (9,8)
FL3B	1 (1,1)	0
T-cellsrikt/histocytrikt storcelligt B-cellslymfom	1 (1,1)	4 (4,3)
Cytostatikarefraktär ^a , n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Refraktär ^b , n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Recidiverande ^c , n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)

Karakteristika	Breyanzi (N = 92)	Standardbehandling (N = 92)
Bekräftat CNS-engagemang, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
Komplett respons ej uppnått vid tidigare behandlingar, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

^a Cytostatikarefraktär definieras som stabil sjukdom (stable disease, SD) eller progressiv sjukdom (progressiv disease, PD) efter senaste cytostatikainnehållande behandlingsregim.

^b Patienter som uppnådde stabil sjukdom, progressiv sjukdom, partiell eller komplett respons med recidiv inom 3 månader.

^c Patienter som uppnådde komplett respons som varade i minst 3 månader och högst 12 månader och därefter fick recidiv.

Studien visade statistiskt signifikanta förbättringar i det primära effektmåttet, händelsefri överlevnad, och i de viktigaste sekundära effektmåten, komplett respons (CR) och progressionsfri överlevnad, för patienter randomiserade till Breyanzi jämfört med standardbehandling. Effekten händelsefri överlevnad, fastställdes av en oberoende granskningskommitté utifrån 2014 års Lugano-kriterier. Händelsefri överlevnad definierades som tiden från randomisering till: död av någon orsak; progressiv sjukdom; ej uppnådd komplett respons eller partiell respons 9 veckor efter randomisering (efter 3 cykler av salvage-behandling med immunokemoterapi och 5 veckor efter Breyanzi-infusion); start av ny antineoplastisk behandling på grund av sviktande effekt, beroende på vilket som inträffar först. Vid en förspecifierad interimanalys när 80 % av datan förelåg med en uppföljningstid på 6,2 månader i median (intervall: 0,9 till 20 månader) visade Breyanzi en statistiskt signifikant förbättring av händelsefri överlevnad jämfört med standardbehandling (riskkvot: 0,349 [95 % KI: 0,229, 0,530], ensidigt p-värde < 0,0001). P-värdet jämfördes med 0,012 av tilldelad alfa för den förspecifierade interimsanalysen.

Breyanzi visade en förbättring jämfört med standardbehandling vid DLBCL (n = 60, riskkvot: 0,357 [95 % KI: 0,204, 0,625]) och HGBCL (n = 22, riskkvot: 0,413 [95 % KI: 0,189, 0,904]).

Resultaten för den slutliga analysen (tabell 5 och figur 1) med uppföljningstid på 33,86 månader i median (intervall: 0,9-53,0 månader) överensstämde med både interimanalysen och den primära analysen.

Tabell 5: TRANSFORM-studien: Responsfrekvens, händelsefri överlevnad, progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad hos patienter med recidiverande eller refraktärt LBCL (ITT-populationen)

Resultat ^a	Breyanzi (N = 92)	Standardbehandling (N = 92)
Händelsefri överlevnad, (månader)		
Antal händelser n, (%)	48 (52,2)	73 (79,3)
Median [95 % KI] ^c	29,5 (9,5-NR)	2,4 (2,2-4,9)
Riskkvot [95 % KI] ^d	0,375 [0,259; 0,542]	
Komplett respons		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
Tvåsidigt [95 % KI]	[63,7-82,5]	[33,2-54,2]
Progressionsfri överlevnad, (månader)		
Antal händelser n, (%)	41 (44,6)	54 (58,7)
Median [95 % KI] ^c	NR (12,6-NR)	6,2 (4,3-8,6)
Riskkvot [95 % KI] ^d	0,422 [0,279; 0,639]	
Totalöverlevnad, (månader)		
Antal händelser n, (%)	34 (37,0)	42 (45,7)
Median [95 % KI] ^c	NR (42,8-NR)	NR (18,2-NR)
Riskkvot [95 % KI] ^d	0,757 [0,481; 1,191]	

NR = ej uppnådd (not reached); KI = konfidensintervall.

^a Kriterier enligt Lugano 2014, utvärderat av en oberoende granskningskommitté.

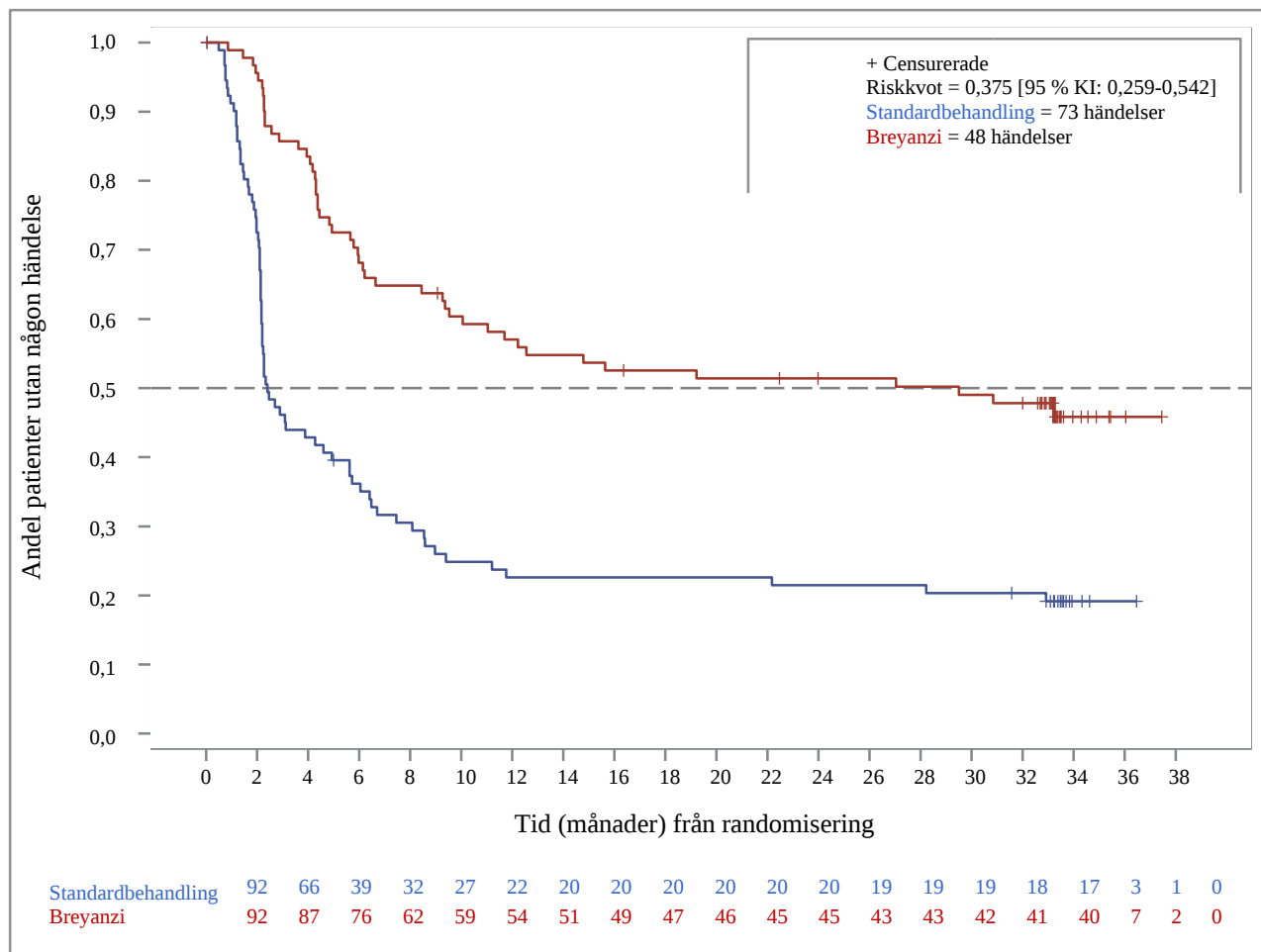
^b Kaplan-Meier-uppskattning.

^c Baserat på en stratifierad Cox-proportionell riskmodell.

^d Greenwoods formel

Av de 92 patienterna i Breyanzi-gruppen svarade 80 patienter (komplett respons 68 patienter; partiell respons 12 patienter), dvs. total respons var 87 %.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för händelsefri överlevnad baserat på IRC-bedömning (ITT-populationen)



Riskkvot (stratifierad)

TRANSCEND-LBCL-kohorten

Effekt och säkerhet för Breyanzi utvärderades i en öppen, enarmad multicenterstudie, TRANSCEND (017001) på patienter med recidiverande eller refraktär (R/R) aggressivt B-cells non-Hodgkins lymfom (NHL). Inkluderbara patienter var ≥ 18 år med R/R DLBCL (not otherwise specified, NOS), enligt WHO:s klassificering 2008, inklusive DLBCL som härrörde från indolent lymfom (transformerat follikulärt lymfom, marginalzonslymfom, kronisk lymfatisk leukemi/småcelligt lymfocytärt lymfom, Waldenströms makroglobulinemi eller annat), och höggradigt B-cellslymfom; primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL) och follikulärt lymfom av grad 3B (FL3B), som hade fått minst två behandlingslinjer eller efter autolog hematopoetisk stamcellstransplantation. Patienter med andra subtyper av DLBCL har inte inkluderats i studien och nytta-risk har inte fastställts. Studien inkluderade patienter med funktionsstatus ≤ 2 enligt ECOG, tidigare autolog och/eller allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT), och involvering av sekundärt CNS-lymfom. Patienter som tidigare hade fått anti-CD19-behandling var inkluderbara under förutsättning att det, med en tumörbiopsi vid någon tidpunkt efter anti-CD19-behandling, bekräftats att de var CD19-positiva. Studien exkluderade patienter med kreatininclearance mindre än 30 ml/min, alaninaminotransferas > 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet eller vänster ventrikulär ejektionsfraktion < 40 %.

Det fanns inget minimikrav för blodvärden. Patienter kunde inkluderas om de enligt provarens bedömning hade tillräcklig benmärgsfunktion för att kunna få lymfocytreducerande kemoterapi. Se tabell 6 för demografi vid baslinjen och sjukdomsrelaterade karakteristika.

Behandlingen bestod av lymfocytreducerande kemoterapi, fludarabin 30 mg/m²/dag och cyklofosamid 300 mg/m²/dag i 3 dagar, följt av Breyanzi 2 till 7 dagar senare.

Cancerbehandling för sjukdomskontroll (överbryggande behandling) var tillåten mellan aferes och lymfocytreducering. Av de 229 patienter som behandlades med Breyanzi fick 137 patienter (60 %) cancerbehandling för sjukdomskontroll; typ och varaktighet av den överbryggande behandlingen lämnades till läkarens bedömning.

Mediantid från leukaferes till tillgång på produkt var 24 dagar (intervall: 17-51 dagar). Mediantid från leukaferes till infusion var 38,5 dagar (intervall: 27 till 156 dagar).

Av 298 patienter som genomgick leukaferes, och för vilka Breyanzi tillverkades i dosintervallet 44-120 × 10⁶ CAR-positiva viabla T-celler, fick 229 patienter (77 %) Breyanzi medan 69 patienter (23 %) inte fick Breyanzi. Av dessa 69 patienter var det tillverkningsfel i 27 fall (39 %), 2 patienter fick inte Breyanzi och 25 patienter fick behandling med studieläkemedel som inte uppfyllde specifikationerna för frisläppning. Fyrtiotvå andra patienter (61 %) behandlades inte med Breyanzi, de vanligaste orsakerna var död (n = 29) eller sjukdomskomplikationer (n = 6). Bland de patienter som behandlades inom intervallet 44-120 × 10⁶ CAR-positiva viabla T-celler var mediantosen av Breyanzi 87 × 10⁶ CAR-positiva viabla T-celler.

Antalet patienter som gick att utvärdera avseende effekt var 216 (effektdataset). Tretton patienter gick inte att utvärdera avseende effekt, inklusive 10 patienter som inte hade en positronemissionstomografi-positiv (PET+) sjukdom vid baslinjen, eller bekräftad PET+ sjukdom efter cancerbehandling för sjukdomskontroll enligt en oberoende granskningskommitté, och 3 av andra orsaker.

Tabell 6 sammanfattar patient- och sjukdomskarakteristika vid baslinjen i TRANSCEND-studien.

Tabell 6: Demografi och sjukdomsrelaterade karakteristika vid baslinjen för TRANSCEND

Karakteristika	Alla som genomgick leukaferes (N = 298)	Behandlade med Breyanzi (N = 229)
Medianålder, år (intervall)	62,0 (18-82)	62,0 (18-82)
≥ 65 år, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 år, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Kön, n (%)		
Män	197 (66,1)	153 (66,8)
Kvinnor	101 (33,9)	76 (33,2)
Tidigare HSCT (hematopoetisk stamcellstransplantation), n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Autolog HSCT	100 (33,6)	84 (36,7)
Allogen HSCT	11 (3,7)	8 (3,5)
Funktionsstatus enligt ECOG (vid screening)		
ECOG 0-1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)

Karakteristika	Alla som genomgick leukaferes (N = 298)	Behandlade med Breyanzi (N = 229)
Sjukdomshistologi subtyp, n (%)		
DLBCL, NOS	142 (47,7)	117 (51,1)
DLBCL transformerat från indolent lymfom	87 (29,2)	60 (26,2)
Höggradigt B-cellslymfom ^a	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Medianantal tidigare behandlingar (intervall)	3 (1-12)	3 (1-8)
Cytostatikarefraktär ^b , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Refraktär ^c , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Recidiverande ^d , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Sekundärt CNS-lymfom vid tiden för infusion med Breyanzi, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Aldrig uppnått CR vid tidigare behandlingar, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

^a MYC och BCL2 och/eller BCL6-rearrangemang med DLBCL-histologi.

^b Cytostatikarefraktär definieras som stabil sjukdom (stable disease, SD) eller progressiv sjukdom (progressiv disease, PD) efter senaste cytostatikainnehållande behandlingsregim eller recidiv < 12 månader efter autolog stamcellstransplantation.

^c Status var refraktär om en patient uppnådde mindre än komplett respons (complete response, CR) vid senast föregående behandling.

^d Status var recidiverande om en patient uppnådde CR vid senast föregående behandling.

Effekten utvärderades baserat på det primära effektmåttet, total responsfrekvens (overall response rate, ORR) och sekundära effektmått vilka inkluderade frekvens av komplett respons (CR), varaktighet av respons (duration of response, DOR) fastställt av en IRC (tabell 7 och figur 2). Mediantid för uppföljning under studien var 20,5 månader (intervall 0,2 till 60,9 månader).

Tabell 7: TRANSCEND-studien: Responsfrekvens, varaktighet av respons (utvärderad av IRC)

	Alla som genomgick leukaferes (N = 298)	Effektdataset (N = 216)
Total responsfrekvens^a, n (%) [95 % KI]	179 (60,1) [54,3-65,7]	157 (72,7) [66,2-78,5]
Komplett respons, n (%) [95 % KI]	128 (43,0) [37,3-48,8]	115 (53,2) [46,4-60,0]
Partiell respons, n (%) [95 % KI]	51 (17,1) [13,0-21,9]	42 (19,4) [14,4-25,4]
Varaktighet av respons (DOR)^{a,b} (månader)	n = 179	n = 157
Median	16,8	20,5
[95 % KI] ^c	[8,0-NR]	[8,2-NR]
Intervall	0,0-34,3+	0,0-34,3+
Varaktighet av respons om bästa respons är CR^{a,b} (månader)	n = 128	n = 115
Median	26,1	26,1
[95 % KI] ^c	[23,1-NR]	[23,1-NR]
Intervall	0,0-34,3+	0,0-34,3+

KI = konfidensintervall; CR = komplett respons (complete response); IRC = oberoende granskningskommitté (Independent Review Committee); KM = Kaplan-Meier; NR = ej uppnådd (not reached).

^a Kriterier enligt Lugano 2014, utvärderat av IRC.

^b Dödsfall efter initiering av cancerbehandling betraktades som händelser.

^c KM-metod användes för att erhålla 2-sidigt 95 % KI.

+ Pågående.

Mediantid till respons (CR eller partiell respons [PR]) var 1,0 månader (intervall: 0,7-8,9 månader). Mediantid till CR var 1,0 månader (intervall: 0,8-12,5 månader). Varaktigheten av respons var längre hos patienter som uppnådde CR jämfört med patienter som uppnådde PR som bästa respons.

Sex patienter med sekundärt CNS-lymfom behandlades och utvärderades avseende effekt i TRANSCEND-studien. Tre av dessa sex patienter uppnådde CR; 2 av 3 patienter var i varaktig remission i 23 månader som kvarstod vid studiens slut. Säkerhetsprofilen för patienterna med sekundärt CNS-lymfom var likvärdig den som observerades i den totala populationen.

I effektdatasetet var ORR-resultaten inom PMBCL-gruppen 79 % (11/14 patienter) och inom FL3B-gruppen 100 % (4/4 patienter). Frekvenserna av CR var 50 % för PMBCL och 100 % för FL3B. Säkerhetsprofilen var likvärdig för dessa olika subtyper.

I effektdatasetet var ORR-resultaten inom patientgruppen med DLBCL som transformerats (t) från tidigare indolent follikulärt lymfom (FL), marginalzonslymfom (MZL), kronisk lymfatisk leukemi/småcelligt lymfocytiskt lymfom (CLL/SLL) och Waldenströms makroglobulinemi (WM) 86 % (38/44 patienter), 43 % (3/7 patienter), 50 % (2/4 patienter) respektive 50 % (1/2 patients). CR-frekvenserna var 61,4 % för tFL, 29 % för tMZL, 25 % för tCLL/SLL (Richter's syndrom), respektive 0 % för WM. Säkerhetsprofilen var likvärdig i dessa subgrupper. Varaktig remission (d.v.s. DOR $\geq$ 12 månader) observerades hos patienter med tFL och tMZL. Det finns dock mycket begränsad erfarenhet från patienter med tCLL/SLL (4 patienter) och tWM (2 patienter) för vilka en varaktig remission på 2 respektive 5,3 månader observerades. Säkerhetsprofilen var likvärdig i dessa subgrupper.

I kliniska studier med Breyanzi var 89 (39 %) av de 229 patienterna i TRANSCEND 65 år eller äldre och 19 (8 %) var 75 år eller äldre. Säkerhet och effekt av Breyanzi som observerades för dessa patienter var liknande den som observerades för yngre patienter.

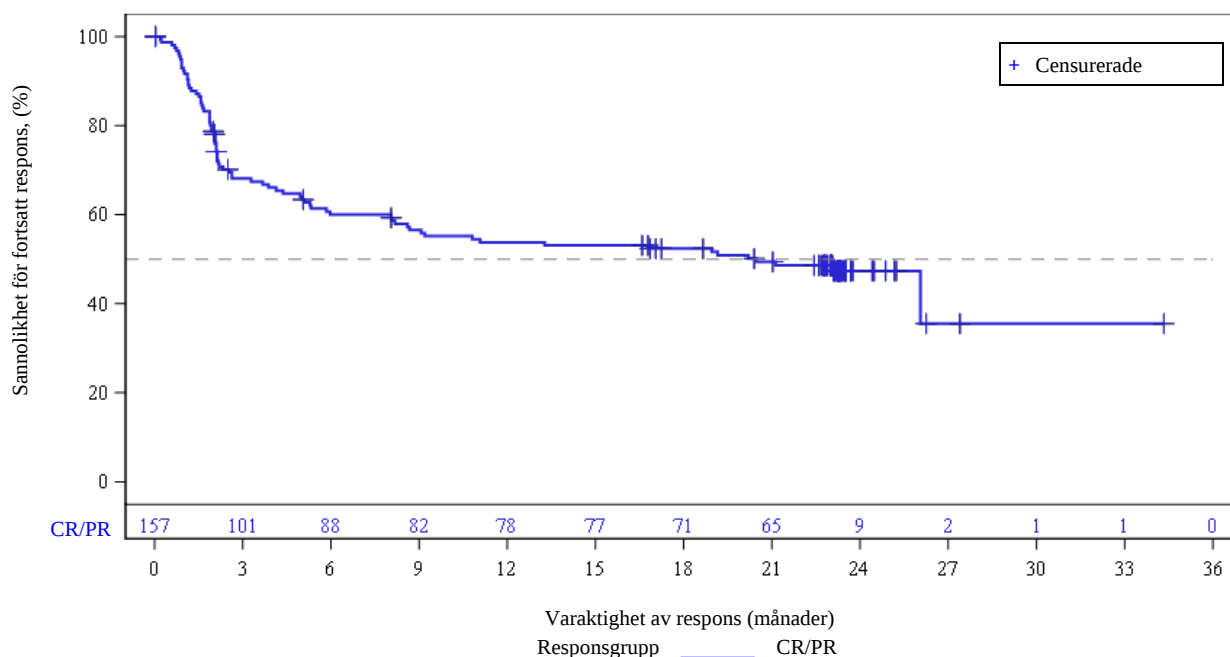
Elva patienter fick tidigare anti-CD19-behandling med resultat avseende effekt och säkerhet liknande den i totala populationen. Alla patienter hade CD19-uttryck före infusion med Breyanzi.

Det finns begränsad erfarenhet av Breyanzi hos patienter med funktionsstatus $\leq$ 2 enligt ECOG före aferes (4 patienter) och före allogent HSCT (8 patienter).

Av 229 patienter som behandlades med Breyanzi fick majoriteten av patienterna (n = 209) Breyanzi inom det rekommenderade CD4:CD8-förhållandet 0,8 till 1,2. Det finns begränsad erfarenhet av Breyanzi utanför detta CD4:CD8-förhållande (n = 19 över 1,2, n = 1 under 0,8) vilket därför begränsar tolkningen av data i denna subgrupp.

Av de 115 patienter som uppnådde CR var 82 (71 %) i remission som varade i minst 6 månader och 74 (64 %) var i remission som varade i minst 12 månader.

Figur 2: Varaktighet av respons enligt IRC-utvärdering, TRANSCEND effektdataset



CR = komplett respons; PR = partiell respons.

Dödsfall efter påbörjad cancerbehandling betraktades som händelser.

Elva patienter med hepatit B eller hepatit C i anamnesen behandlades med Breyanzi samtidigt med antiviral suppressiv behandling enligt kliniska riktlinjer, utan reaktivering av hepatit (se avsnitt 4.4).

TRANSCEND WORLD

TRANSCEND WORLD är en pågående enarmad, fas II multicenterstudie. Syftet med studiens kohort 1 är ökad klinisk erfarenhet med Breyanzi i Europa för behandling av vuxna patienter med 3L+ storcelligt B-cellslymfom, definierat som R/R DLBCL (DLBCL NOS [de novo], transformerad FL), högradigt B-cellslymfom med MYC och BCL2 och/eller BCL6-rearrangemang med DLBCL-histologi och FL3B enligt WHOs klassificering 2016. Patienter som tidigare fått anti-CD19-behandling exkluderades. Se tabell 8 nedan för demografi och sjukdomsrelaterade karakteristika vid baslinjen.

Tabell 8: Demografi och sjukdomsrelaterade karakteristika vid baslinjen för TRANSCEND WORLD (Kohort 1)

Karakteristika	Alla som genomgick leukaferes (N = 45)	Behandlade med Breyanzi (N = 36)
Medianålder, år (intervall)	64,0 (26-73)	61,5 (26,0-72,0)
≥ 65 år, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 år, n (%)	0	0
Kön, n (%)		
Män	30 (66,7)	25 (69,4)
Kvinnor	15 (33,3)	11 (30,6)
Tidigare HSCT, n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
Autolog HSCT	14 (31,1)	12 (33,3)
Allogen HSCT	0	0
Funktionsstatus enligt ECOG (vid screening)		
ECOG 0, n (%)	26 (57,8)	19 (52,8)
ECOG 1, n (%)	18 (40,0)	16 (44,4)
ECOG 2, n (%)	1 (2,2)	1 (2,8)

Karakteristika	Alla som genomgick leukaferes (N = 45)	Behandlade med Breyanzi (N = 36)
Sjukdomshistologi, subtyp, n (%)		
Sjukdomshistologi, subtyp, n (%)		
DLBCL, NOS	36 (80,0)	31 (86,1)
Höggradigt B-cellslymfom ^a	7 (15,6)	4 (11,1)
PMBCL	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Cytostatikarefraktär ^b , n (%)	37 (82,2)	29 (80,6)
Refraktär ^c , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Recidiverande ^d , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

^a MYC och BCL2 och/eller BCL6-rearrangemang med DLBCL-histologi.

^b Cytostatikarefraktär definieras som stabil sjukdom (stable disease, SD) eller progressiv sjukdom (progressiv disease, PD) efter senaste cytostatikainnehållande behandlingsregim eller recidiv < 12 månader efter autolog stamcellstransplantation.

^c Status var refraktär om en patient uppnådde mindre än komplett respons (complete response, CR) vid senast föregående behandling.

^d Status var recidiverande om en patient uppnådde CR vid senast föregående behandling.

Vid tidpunkten för den slutliga analysen hade 45 patienter i kohort 1 genomgått leukaferes och 36 patienter hade behandlats med Breyanzi, med en medianuppföljningstid på 15,8 månader. Mediantid från leukaferes till tillgänglighet av produkt var 29 dagar (intervall: 24-38 dagar). I gruppen som behandlats med Breyanzi var ORR 61,1 % (95 % KI: 43,5-76,9), och frekvensen av CR var 33,3 % (95 % KI: 18,6-51,0). Sjukdomsbördan och demografin vid baslinjen var ett tecken på avancerade, aggressiva sjukdomskaraktistika. Säkerhetsprofilen för Breyanzi var likvärdig med den för den totala sammanslagna säkerhetspopulationen. Se avsnitt 4.8 för biverkningar förknippade med lisokabtagen-maraleucel.

TRANSCEND-FL

Breyanzis effekt och säkerhet har utvärderats i en öppen, enarmad fas 2- och multicenterstudie (TRANSCEND-FL) av vuxna patienter med recidiverande eller refraktär FL av grad 1, 2 och 3A efter två eller flera linjer systemisk behandling. I studien registrerades patienter med ECOG-funktionsstatus ≤ 1. Studien exkluderade patienter med kreatininclearance mindre än 30 ml/min, alaninaminotransferas > 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet eller vänster ventrikulär ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 40 %. Det fanns inget förspecificerat krav för blodvärden. Patienter kunde inkluderas om de enligt prövarens bedömning hade tillräcklig benmärgsfunktion för att kunna få lymfocytreducerande kemoterapi.

Behandlingen bestod av lymfocytreducerande kemoterapi, fludarabin 30 mg/m²/dag och cyklofosamid 300 mg/m²/dag i 3 dagar, följt av Breyanzi 2 till 7 dagar senare. Mediandosen av Breyanzi var 100 × 10⁶ CAR-positiva viabla T-celler (intervall: 93,4–109,2 × 10⁶ CAR-positiva viabla T-celler).

Cancerbehandling för sjukdomskontroll (överbryggande behandling) var tillåten mellan aferes och lymfocytreducering. Av de 107 patienter som behandlades med Breyanzi fick 44 patienter (41 %) cancerbehandling för sjukdomskontroll enligt läkarens bedömning.

Av de 114 patienter som genomgick leukaferes fick 107 (93,8 %) patienter Breyanzi och 4 (3,5 %) patienter fick behandling med icke-konform produkt. Tre (2,7 %) patienter fick inte Breyanzi av följande skäl: 1 (0,9 %) patient på grund av en biverkning, 1 (0,9 %) patient uppfyllde inte studiekriterierna och 1 (0,9 %) patient på grund av andra orsaker.

Antalet patienter som gick att utvärdera avseende effekt var 103 (effektdataset). Fyra patienter gick inte att utvärdera avseende effekt eftersom de inte hade en PET-positiv sjukdom vid baslinjen, eller bekräftat PET-positiv sjukdom efter cancerbehandling för sjukdomskontroll enligt en oberoende granskningskommitté.

Mediantid från leukaferes tills färdig produkt fanns tillgänglig var 29 dagar (intervall: 20–55 dagar), och mediantid från leukaferes till infusion var 50 dagar (intervall: 31–313 dagar).

Tabell 9: Demografi och sjukdomsrelaterade karakteristika vid baslinjen för TRANSCEND-FL

Karakteristika	Alla som genomgick leukaferes (N = 114)	Behandlade med Breyanzi (N = 107)
Medianålder, år (intervall)	62,0 (23, 80)	62,0 (23, 80)
≥ 65 till < 75 år, n (%)	36 (31,6)	32 (29,9)
≥ 75 år, n (%)	10 (8,8)	10 (9,3)
Kön, man, n (%)	72 (63,2)	66 (61,7)
Tidigare HSCT, n (%)		
Autolog HSCT	34 (29,8)	33 (30,8)
Hög FLIPI-skattning (3-5), n (%) (The Follicular Lymphoma International Prognostic Index)	66 (57,9)	61 (57,0)
Stadium III-IV vid screeningen, n (%)	102 (89,4)	95 (88,7)
Funktionsstatus enligt ECOG (vid screening)		
ECOG 0, n (%)	68 (59,6)	65 (60,7)
ECOG 1, n (%)	46 (40,4)	42 (39,3)
Dubbelrefraktära, n (%)	74 (64,9)	69 (64,5)
Progression inom 24 månader efter första linjens behandling med anti-CD20 och alkyliserande medel, n (%)		
Ja	63 (55,3)	58 (54,2)
Nej	50 (43,9)	48 (44,9)
Ej uppskattningsbart	1 (0,9)	1 (0,9)
Medianantal tidigare systemiska behandlingar (intervall)	3 (2,10)	3 (2, 10)

Effekten baserades på total responsfrekvens (ORR), definierat som andelen patienter i procent med bästa totala respons (BOR) av komplett respons (CR) eller partiell respons (PR) efter infusion med Breyanzi enligt vad som fastställts av en oberoende granskningskommitté (tabell 10). Mediantid för uppföljning under studien var 30,0 månader (intervall 0,3 till 39,6 månader).

Mediantid till första respons (CR eller PR) och mediantid till första CR var 0,95 månader (intervall: 0,6-3,3 månader).

Tabell 10: TRANSCEND-FL-studien: Responsfrekvens, varaktighet av respons (utvärderad av IRC)

	Alla som genomgick leukaferes (N = 114)	Effektdataset (N = 103)
Total responsfrekvens^a, n (%) [95 % KI] ^b	106 (93,0) [86,6; 96,9]	100 (97,1) [91,7; 99,4]
Komplett respons, n (%) [95 % KI] ^b	103 (90,4) [83,4; 95,1]	97 (94,2) [87,8; 97,8]
Partiell respons, n (%) [95 % KI] ^b	3 (2,6) [0,5; 7,5]	3 (2,9) [0,6; 8,3]

	Alla som genomgick leukaferes (N = 114)	Effektdataset (N = 103)
Varaktighet av respons (DOR) (månader)		
Median [95 % KI] ^c	NR [30,85; NR]	NR [30,85; NR]
Intervall	1,9; 35,0+	1,9; 35,0+
Frekvens av fortsatt remission ^d , % [95 % KI]		
Efter 18 månader	76,1 (66,7; 83,2)	75,7 (66,0; 83,0)

KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; NR = ej uppnådd (not reached);

+ indikerar ett censurerat värde

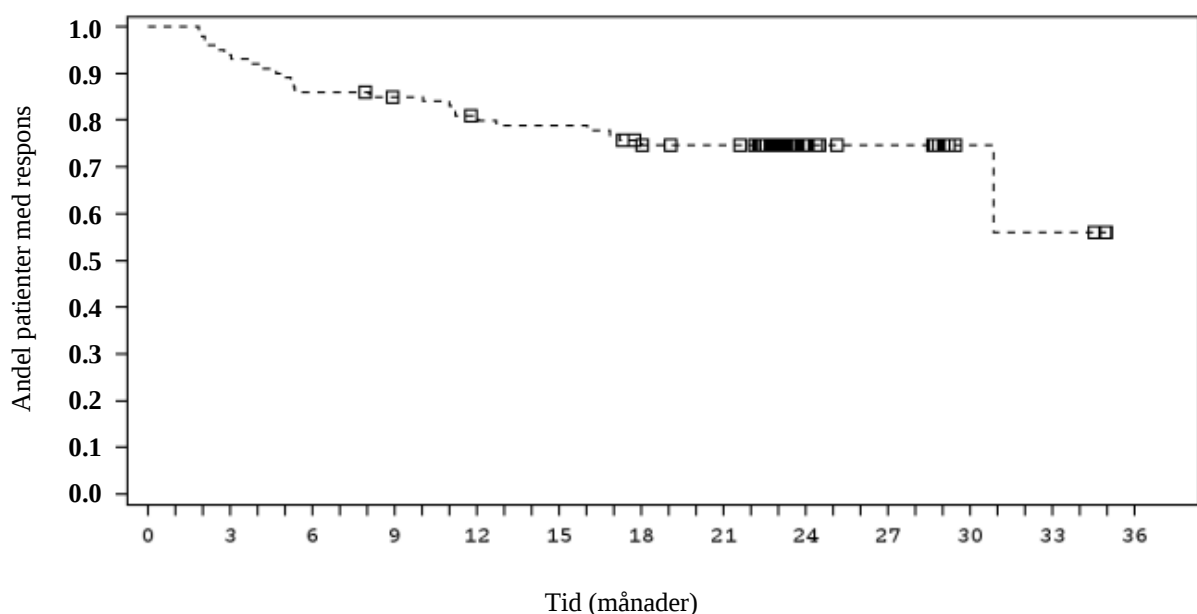
^a Kriterier enligt Lugano 2014, utvärderat av en oberoende granskningskommitté.

^b Dubbelsidigt 95 %-konfidensintervall baserat på den exakta Clopper-Pearson-metoden.

^c Median, Q1 och Q3 har uppskattats utifrån KM-produktgränsskattningar.

^d Baserat på KM-skattningarna av varaktighet av respons.

Figur 3: Varaktighet av respons enligt IRC-utvärdering, TRANSCEND-FL-effektdataset



Antal riskpatienter (censurerade)

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

TRANSCEND-MCL-kohorten

Breyanzis effektivitet och säkerhet utvärderades i en öppen, enkelarmad multicenterprövning (TRANSCEND-MCL-kohorten) på vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt MCL som hade fått minst två behandlingslinjer tidigare inklusive en BTK-hämmare (Brutons tyrosinkinase), ett alkylerande medel och ett anti-CD20-medel. Studien inkluderade patienter med funktionsstatus ≤ 2 enligt ECOG, tidigare autolog och/eller allogen HSCT, och engagemang av sekundärt CNS-lymfom. Studien exkluderade patienter med kreatininclearance ≤ 30 ml/min, alaninaminotransferas > 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet eller vänster ventrikulär ejektionsfraktion (LVEF) < 40 %. Det fanns inget förspecificerat krav för blodvärden. Patienter kunde inkluderas om de enligt provarens bedömning hade tillräcklig benmärgsfunktion för att kunna få lymfocytreducerande kemoterapi.

Behandlingen bestod av lymfocytreducerande kemoterapi, fludarabin 30 mg/m²/dag och cyklofosamid 300 mg/m²/dag i 3 dagar, följt av Breyanzi 2 till 7 dagar senare.

Cancerbehandling för sjukdomskontroll (överbryggande behandling) var tillåten mellan aferes och lymfocytreducering. Av de 88 patienter som behandlades med Breyanzi fick 58 patienter (65,9 %) cancerbehandling för sjukdomskontroll enligt läkarens bedömning.

Av 104 patienter som genomgick leukaferes fick 88 patienter (84,6 %) Breyanzi. Mediandosen av Breyanzi var $99,5 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler (intervall: $46\text{--}103 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler). Fyra patienter (3,8 %) fick behandling med en icke-konform produkt. Tolv patienter (11,5 %) fick inte Breyanzi av följande skäl: 8 patienter (7,6 %) på grund av dödsfall, 1 patient (0,9 %) uppfyllde inte längre studiekriterierna och 3 patienter (2,8 %) på grund av andra orsaker.

Av de 88 patienter som fick Breyanzi var 81 patienter utvärderbara avseende effekt och hade fått minst två linjer av systemisk behandling tidigare inklusive en BTK-hämmare och inkluderades i effektdatasetet: fem patienter var inte utvärderbara avseende effekt eftersom de inte hade PET-positiv sjukdom vid baslinjen eller bekräftat PET-positiv sjukdom efter cancerbehandling för sjukdomskontroll enligt en oberoende granskningskommitté, en patient hade inte fått minst två linjer av systemisk behandling inklusive en BTK-hämmare tidigare och en patient hade inte fått en BTK-hämmare tidigare.

Mediantid från leukaferes tills färdig produkt fanns tillgänglig var 24,5 dagar (intervall: 17–80 dagar). Mediantid från leukaferes till infusion var 39 dagar (intervall: 28–489 dagar).

Tabell 11: Demografi och sjukdomsrelaterade karakteristika vid baslinjen för TRANSCEND-MCL-kohorten

Karakteristika	Alla som genomgick leukaferes (N = 104)	Behandlade med Breyanzi (N = 88)
Medianålder, år (intervall)	68,0 (36, 86)	68,5 (36, 86)
≥ 65, n (%)	71 (68,3)	64 (72,7)
≥ 75 år, n (%)	22 (21,2)	18 (20,5)
Kön, n (%)		
Män	81 (77,9)	67 (76,1)
Kvinnor	23 (22,1)	21 (23,9)
Tidigare HSCT, n (%)		
Autolog HSCT	33 (31,7)	26 (29,5)
Allogen HSCT	8 (7,7)	6 (6,8)
Funktionsstatus enligt ECOG (vid screening)		
ECOG 0, n (%)	56 (53,8)	48 (54,5)
ECOG 1, n (%)	47 (45,2)	40 (45,5)
ECOG 2, n (%)	1 (1,0)	0
Högriskegenskaper, n (%)		
Ki67-proliferationsfraktion ≥ 30 %	82 (78,8)	66 (75,0)
TP53-mutation	25 (24,0)	20 (22,7)
Blastoid morfologi	30 (28,8)	27 (30,7)
Komplex karyotyp	30 (28,8)	26 (29,5)
Sekundärt CNS-lymfom vid tiden för infusion med Breyanzi, n (%)	7 (6,7)	7 (8,0)
Medianantal tidigare systemiska behandlingar (intervall)	3 (1, 11)	3 (1, 11)
Refraktärt eller recidiverande vid senaste föregående behandling, n (%)		
Refraktärt ^a	70 (67,3)	58 (65,9)
Recidiverande ^b	34 (32,7)	30 (34,1)

^a Statusen var refraktär om en patient uppnådde mindre än komplett respons (complete response, CR) vid senaste föregående behandling.

^b Statusen var recidiverande om en patient uppnådde CR vid senaste föregående behandling.

Effekten baserades på total responsfrekvens (ORR), definierat som andelen patienter i procent med bästa totala respons (BOR) av komplett respons (CR) eller partiell respons (PR) efter infusion med Breyanzi enligt vad som fastställts av en oberoende granskningskommitté (tabell 12). Mediantid för uppföljning under studien var 19,5 månader (intervall 0,4 till 72 månader).

Bland de 81 patienter som inkluderades i effektdatasetet var mediantid till första respons (CR eller PR) 0,95 månad (intervall: 0,7–3,0 månader) och mediantid till första CR var 0,95 månad (intervall: 0,7–4,9 månader). Varaktigheten av respons var längre hos patienter som uppnådde en BOR på CR jämfört med patienter med en BOR på PR.

Tabell 12: TRANSCEND-MCL-kohorten: Responsfrekvens, varaktighet av respons (utvärderad av IRC)

	Alla som genomgick leukaferes (N = 104)	Effektdataset (N = 81)
Total responsfrekvens^a, n (%) [95 % KI]	73 (70,2) [60,4; 78,8]	67 (82,7) [72,7; 90,2]
Komplett respons, n (%) [95 % KI] ^b	64 (61,5) [51,5; 70,9]	58 (71,6) [60,5; 81,1]
Partiell respons, n (%) [95 % KI] ^b	9 (8,7) [4,0; 15,8]	9 (11,1) [5,2; 20,0]
Antal som svarade Varaktighet av respons (DOR) (månader)		
Median [95 % KI] ^c	15,2 [7,0; 24,0]	11,5 [6,2; 24,0]
Intervall	0,0+; 24,0	0,0+; 24,0
Frekvens av fortsatt remission ^d , % [95 % KI]		
Efter 24 månader	44,8 (32,9; 55,9)	41,2 (29,2; 52,9)
Medianuppföljning för DOR (månader)		
Median [95 % KI]	23,0 [22,8; 23,1]	22,9 [22,8; 23,0]
Intervall	0,0+; 24,0	0,0+; 24,0

KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; NR = ej uppnådd (not reached);

+ indikerar ett censurerat värde

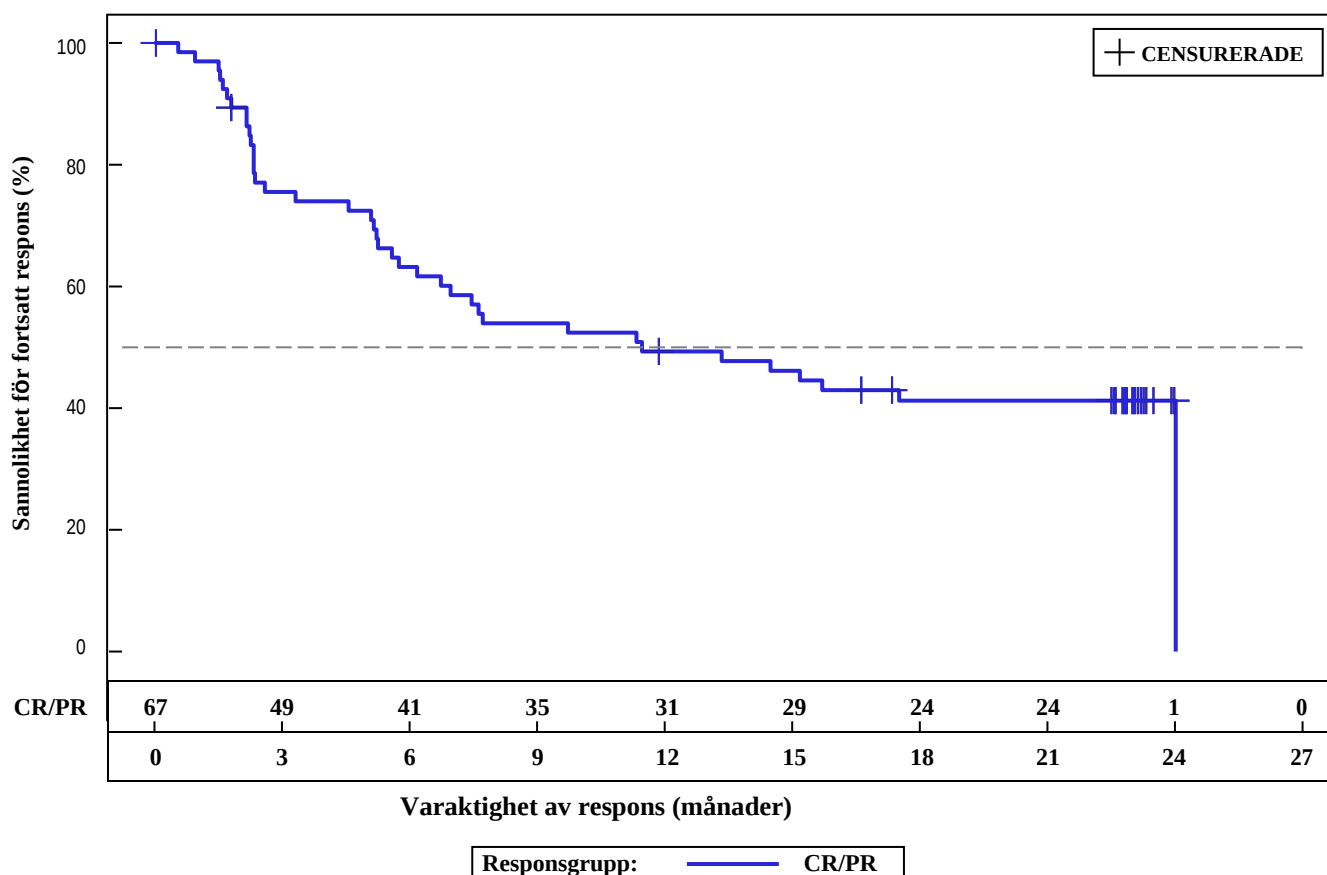
^a Kriterier enligt Lugano 2014, utvärderat av en IRC.

^b Dubbelsidigt 95 %-konfidensintervall baserat på den exakta Clopper-Pearson-metoden.

^c Median, Q1 och Q3 har uppskattats utifrån KM-produktgränsskattningar.

^d Baserat på KM-skattningarna av varaktighet av respons.

Figur 4 Varaktighet av respons enligt IRC-utvärdering, TRANSCEND-MCL-kohortens effektdataset



CR = komplett respons; PR = partiell respons.

PD/dödsfall efter påbörjad cancerbehandling betraktades som händelser.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Breyanzi för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av mogna B-cellsneoplasier (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter infusion uppvisade Breyanzi en initial celltillväxt följt av ett bi-exponentiellt avklingande.

LBCL

Hos patienter som fått två eller flera tidigare behandlingslinjer för LBCL i studien TRANSCEND:s LBCL-kohort, inträffade mediantiden för maximal celltillväxt i perifert blod 11 dagar efter den första infusionen. Breyanzi förekom i perifert blod i upp till 2 år.

Bland patienter som fått en tidigare behandlingslinje för LBCL (TRANSFORM) var medianvärdet för $C_{\max}$ hos de som svarade 33 285 kopior/mikrogram ($N = 76$), jämfört med 95 618 kopior/mikrogram för de som inte svarade ($N = 7$). Medianvärdet för AUC_{0-28d} hos de som svarade var 268 887 dagar*kopior/mikrogram, jämfört med 733 406 dagar*kopior/mikrogram för de som inte svarade.

I TRANSCEND hade de som svarade ($N = 150$) en 2,85-faldigt högre median $C_{\max}$ än de som inte svarade ($N = 45$) (33 766,0 jämfört med 11 846,0 kopior/mikrogram). De som svarade hade en 2,22-faldigt högre median AUC_{0-28d} än de som inte svarade (257 769,0 jämfört med 116 237,3 dagar*kopior/mikrogram).

I TRANSCEND hade patienter < 65 år (N = 145) en 2,93-faldig respektive 2,35-faldigt högre median $C_{\max}$ och AUC_{0-28d} jämfört med patienter ≥ 65 år gamla (N = 102, inklusive 77 patienter 65-74 år gamla, 24 patienter 75-84 år gamla och 1 patient ≥ 85 år). Kön och kroppsvikt hade ingen tydlig koppling till $C_{\max}$ eller AUC_{0-28d} .

FL

Hos patienter som fått två eller flera tidigare behandlingslinjer för FL i studien TRANSCEND-FL, inträffade mediantid för maximal celltillväxt i perifert blod 10 dagar efter den första infusionen. Breyanzi förekom i perifert blod i upp till 3 år.

Bland patienter som fått Breyanzi för FL (TRANSCEND-FL) var medianvärdet för $C_{\max}$ hos de som svarade 31 336 kopior/mikrogram (N = 100), jämfört med 15 568 kopior/mikrogram för de som inte svarade (N = 2). Medianvärdet för AUC_{0-28d} hos de som svarade (N = 96) var 245 730 dagar*kopior/mikrogram, jämfört med 161 935 dagar*kopior/mikrogram för de som inte svarade (N = 2).

MCL

För patienter som hade fått två eller flera behandlingslinjer för MCL tidigare i TRANSCEND-MCL-kohorten, inträffade mediantiden för maximal celltillväxt i perifert blod 10 dagar efter den första infusionen. Breyanzi förekom i perifert blod i upp till 2 år.

Bland patienter som fått Breyanzi för MCL (TRANSCEND-MCL-kohorten) var medianvärdet för $C_{\max}$ hos de som svarade 31 631 kopior/mikrogram (N = 67), jämfört med 12 444 kopior/mikrogram för de som inte svarade (N = 8). Medianvärdet för AUC_{0-28d} hos de som svarade (N = 67) var 309 578 dagar*kopior/mikrogram, jämfört med 142 462 dagar*kopior/mikrogram för de som inte svarade (N = 8).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Analys av gentoxicitet och karcinogenicitetsstudier har inte utförts.

In vitro-studier av celltillväxt från friska donatorer och patienter visade ingen evidens på transformation och/eller immortalisering och ingen preferentiell integration nära känsliga gener i Breyanzi T-celler.

Med tanke på produktens egenskaper har prekliniska studier på fertilitet, reproduktion eller utveckling inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cryostor CS10
Natriumklorid
Natriumglukonat
Natriumacetattrihydrat
Kaliumklorid
Magnesiumklorid
Albumin, humant
N-acetyl-DL-tryptofan
Kaprylsyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska vid förvaring i gasfasen av flytande kväve

13 månader

Efter upptining

Produkten ska administreras omedelbart efter upptining. Förvaringstider och förvaringsförhållanden under användning ska inte överstiga 2 timmar vid rumstemperatur (15 °C-25 °C).

Får inte frysas igen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Breyanzi tillhandahålls i injektionsflaskor av cyklisk olefinsampolymer för kryokonservering. Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 4,6 ml celldispersion.

De CAR-positiva viabla T-cellerna (CD8-positiva och CD4-positiva) är förpackade i individuella kartonger som innehåller upp till 4 injektionsflaskor av varje celltyp, beroende på koncentrationen av de kryokonserverade CAR-positiva viabla T-cellerna i läkemedlet.

Kartongerna med CD8-positiva och CD4-positiva celler förvaras i en gemensam ytterkartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

- Breyanzi måste transporteras inom enheten i förslutna, okrossbara, läckagesäkra behållare.
- Detta läkemedel innehåller humanceller från blod. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Breyanzi måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.

Förberedelse före administrering

Innan injektionsflaskorna tinas

- Bekräfta att patientens identitet motsvarar patientuppgifterna på transportbehållaren.
- Breyanzi består av CAR-positiva viabla T-celler formulerade som separata CD8-positiva respektive CD4-positiva celler. Det finns ett separat frisläppningscertifikat för infusion (RfIC) för varje celltyp. Läs RfIC (finns inuti transportbehållaren) för information om hur många sprutor du behöver och vilken volym av de CD8-positiva respektive CD4-positiva cellerna som ska administreras (sprutetiketter tillhandahålls med RfIC).

- Bekräfta tidpunkten för infusion i förväg och anpassa start för upptining av Breyanzi så att det är tillgängligt för infusion när patienten är redo.

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

Upptining av injektionsflaskorna

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

Beredning av dos

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

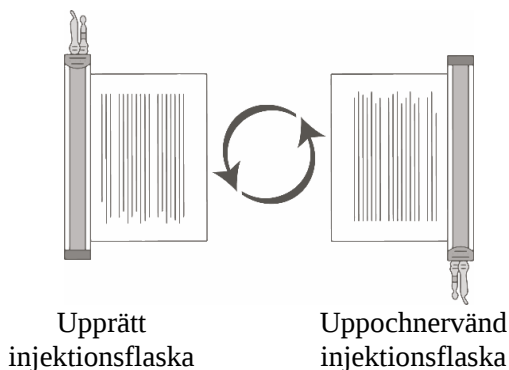
Observera: Volymen som ska dras upp och ges som infusion kan skilja sig för respektive celltyp.

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

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

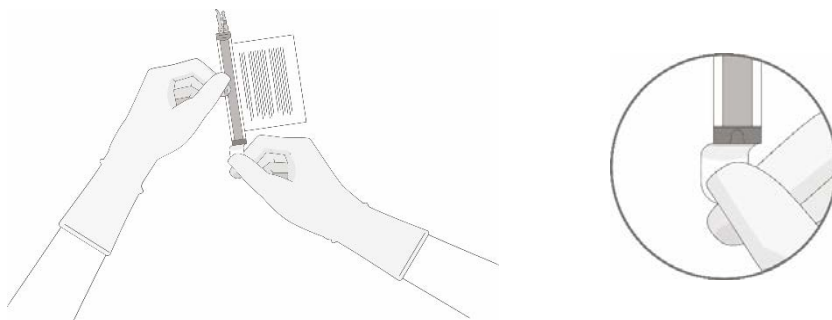
Erforderlig volym av celler från varje injektionsflaska dras upp i separata sprutor enligt följande instruktioner:

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



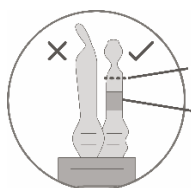
2. Inspektera den/de tinade injektionsflaskan/-flaskorna visuellt för att upptäcka skador eller läckage. Använd inte injektionsflaskan om skada upptäcks eller om klumparna inte finfördelas: kontakta företaget. Vätskan i injektionsflaskorna ska vara lätt ogenomskinlig till ogenomskinlig, färglös till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

OBSERVERA: Avsaknad av aluminiumskydd påverkar inte injektionsflaskans sterilitet.

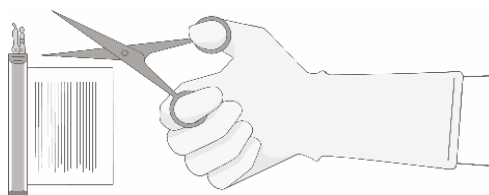


4. Håll injektionsflaskan/-flaskorna upprätt och klipp av förseglingen på slangen på toppen av injektionsflaskan, alldeles ovanför filtret, för att öppna luftventilen på injektionsflaskan.

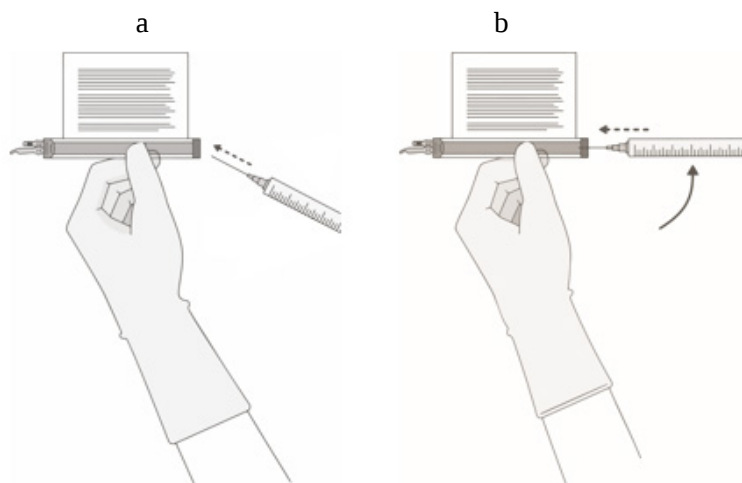
OBSERVERA: Var noga med att välja rätt slang med filtret. Klipp **ENDAST** den slang som har ett filter.



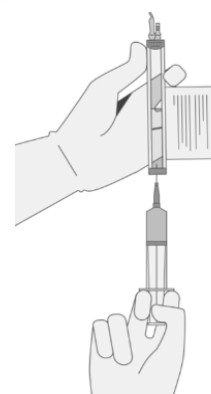
KLIPP HÄR
Filter



5. Håll en 20 G, 25-40 mm (1-1½ inch) nål, med nålöppningen framför portmembranet där läkemedlet tas ut.
 - a. För in nålen i membranet med 45°-60° vinkel för att punktera portmembranet.
 - b. Öka vinkeln på nålen gradvis allteftersom nålen förs in i injektionsflaskan.



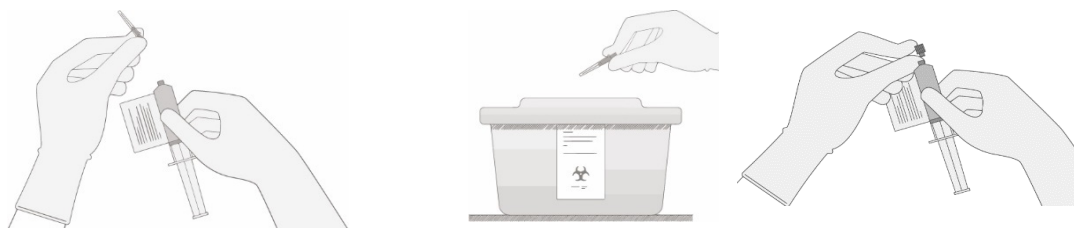
6. Dra långsamt ut målvolymen (enligt specifikation i frisläppningscertifikatet för infusion, RfIC) UTAN att dra in luft i sprutan.



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

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

Ta försiktigt bort nålen från sprutan och förslut sprutan.



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

Administrering

För ytterligare information om administrering, se avsnitt 4.2.

- Använd natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att spola infusions slangarna före och efter varje administrering av CD8-positiva eller CD4-positiva celler.
- Administrera de CD8-positiva cellerna först. Hela volymen av CD8-positiva celler administreras intravenöst med en infusionshastighet på cirka 0,5 ml/minut i den närmaste infusionsporten eller Y-kopplingen (piggyback).
- Om mer än en spruta behövs för att erhålla en hel dos av CD8-positiva celler, administrera volymen i varje spruta efter varandra utan något uppehåll mellan administreringarna av sprut innehåll (såvida det inte finns en klinisk anledning att avvakta med dosen, t.ex. en infusionsreaktion). Efter att de CD8-positiva cellerna har administrerats, spola slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
- Administrera de CD4-positiva cellerna omedelbart efter att administrering av de CD8-positiva cellerna är avslutad. Använd samma steg och infusionshastighet som beskrevs för de CD8-positiva cellerna. Efter administrering av de CD4-positiva cellerna, spola slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Använd tillräcklig mängd spolvätska för att rensa slangen och hela i.v.-katetern. Infusionstiden kommer att variera och är vanligtvis mindre än 15 minuter för varje celltyp.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

- Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för hantering av material av humant ursprung följas. Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med Breyanzi måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

- Oanvänt läkemedel och allt material som har varit i kontakt med Breyanzi (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1631/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04 april 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DE AKTIVA SUBSTANSERNA AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DE AKTIVA SUBSTANSERNA AV BIOLOGISKT URSPRUNG
OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiva substanser av biologiskt ursprung

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

Celgene Corporation
556 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901
USA

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Huvudinnehåll:

Tillgänglighet av tocilizumab och kvalificering av klinik via programmet för kontrollerad distribution

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att sjukhus och tillhörande kliniker som dispenserar Breyanzi är kvalificerade i enlighet med programmet för kontrollerad distribution genom att:

- säkerställa omedelbar tillgång på kliniken till 1 dos av tocilizumab per patient före infusion av Breyanzi. Behandlande klinik måste också ha tillgång till en ytterligare dos av tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. I de undantagsfall då tocilizumab inte är tillgängligt, på grund av en bristsituation som är upptagen på Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restnoterade läkemedel, måste kliniken säkerställa att lämpliga alternativ för att behandla CRS (istället för tocilizumab) finnas tillgängliga.
- hälso- och sjukvårdspersonal involverade i behandlingen av en patient har genomgått utbildningsprogrammet.

Utbildningsprogram

Före lansering av Breyanzi i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om utbildningsmaterialets innehåll och format.

Utbildningsprogram för hälso- och sjukvårdspersonal

All hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva, dispensera och administrera Breyanzi ska förse med en vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal vilken ska innehålla information om:

- identifiering av CRS och allvarliga neurologiska biverkningar inklusive ICANS;
- hantering av CRS och allvarliga neurologiska biverkningar inklusive ICANS;
- adekvat övervakning av CRS och allvarliga neurologiska biverkningar inklusive ICANS;
- tillhandahållande av all relevant information till patienter;
- att säkerställa omedelbar tillgång på kliniken till 1 dos av tocilizumab per patient före infusion av Breyanzi. Behandlande klinik måste ha tillgång till en ytterligare dos av tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. I de undantagsfall då tocilizumab inte är tillgängligt, på grund av en bristsituation som är upptagen på Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restnoterade läkemedel, måste kliniken säkerställa att lämpliga alternativ för att behandla CRS finnas tillgängliga på kliniken.
- risk för sekundär malignitet av T-cellsursprung;
- kontaktuppgifter för insamling av tumörprover efter utveckling av sekundär malignitet med ursprung i T-celler;

- tillhandahålla information om långtidsstudien avseende säkerhet och effekt och vikten av att bidra till en sådan studie;
- säkerställa att biverkningarna rapporteras på ett adekvat och korrekt sätt;
- säkerställa att detaljerade instruktioner om upptyningsprocessen tillhandahålls.

Utbildningsprogram för patient

Alla patienter som får Breyanzi ska få ett patientkort som ska innehålla följande viktiga huvudbudskap:

- riskerna för CRS och allvarliga neurologiska biverkningar förknippade med Breyanzi;
- behovet av att omedelbart rapportera symtom på misstänkt CRS och neurotoxicitet till sin behandlande läkare;
- behovet av att stanna i närheten av den plats där Breyanzi administrerades under minst 2 veckor efter infusion av Breyanzi;
- behovet av att alltid bära med sig patientkortet;
- en påminnelse till patienterna att visa patientkortet för all hälso- och sjukvårdspersonal, inklusive vid akuta tillstånd, och ett meddelande till hälso- och sjukvårdspersonal att patienten har behandlats med Breyanzi;
- fält för att registrera kontaktinformation till förskrivaren samt tillverkningsnummer.

• **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att ytterligare bedöma överensstämmelsen mellan produktkvalitet och kliniska resultat ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in batchanalysdata och motsvarande kliniska säkerhets- och effektdata från minst trettio (30) tillverkningssatser av det färdiga läkemedlet Breyanzi från en överenskommen icke-interventionell studie i vilken data från befintliga register använts en andra gång. Baserat på dessa uppgifter bör innehavaren av godkännandet för försäljning också tillhandahålla en utvärdering av behovet för en revidering av specifikationerna för den färdiga produkten. Interimsrapporter bör tillhandahållas efter cirka 15 tillverkningssatser och alla signifikanta resultat som avviker från trenden ska rapporteras omedelbart.	Interimsrapporter ska skickas in enligt riskhanteringsplanen. Slutrapport: 31 december 2026
Icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännande (PASS): För att ytterligare karakterisera långtidssäkerhet- och effekt för Breyanzi inom godkända indikationer ska innehavaren av godkännandet för försäljning utföra och skicka in resultaten från en prospektiv studie baserad på data från ett register, enligt ett överenskommet protokoll.	Interimsrapporter ska skickas in enligt riskhanteringsplanen. Slutrapport: Q4-2043

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml infusionsvätska, dispersion
lisokabtagen-maraleucel (CAR+ viabla T-celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Autologa humana T-celler, genetiskt modifierade med en lentivirusvektor som kodar för en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR), bestående av celltyperna CD8+ och CD4+ med en styrka på $1,1-70 \times 10^6$ CAR+ viabla T-celler/ml för varje celltyp.

Detta läkemedel innehåller celler med ursprung från människa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: Cryostor CS10, natriumklorid, natriumglukonat, natriumacetattrihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, humant albumin, N-acetyl-DL-tryptofan, kaprylsyra, vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion

Innehåller: 1-4 injektionsflaskor CD8+-celler och 1-4 injektionsflaskor CD4+-celler.

Innehåll: 4,6 ml celldispersion/injektionsflaska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.

Får inte bestrålas.

Använd INTE leukocytreducerande filter.

Läs bipacksedeln och frisläppningscertifikatet för infusion före användning.

STOPP Bekräfta patientens identitet före infusion.

Ge CD8+-cellerna först.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

	CD8+-celler	CD4+-celler
EXP		

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras i djupfryst tillstånd i gasfasen av flytande kväve ($\leq -130\text{ °C}$).
Får ej återfrysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller humana blodceller.
Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1631/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Verifiera patientens identitet

SEC:

Förnamn:

Efternamn:

Födelsedatum:

JOIN:

Aph ID/DIN:

	CD8+-celler	CD4+-celler
Lot		

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING**

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (CD8+-CELLER)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml infusionsvätska, dispersion
lisokabtagen-maraleucel (CAR+ viabla T-celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Autologa humana T-celler, genetiskt modifierade med en lentivirusvektor som kodar för en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR)

CD8+-celler

Injektionsflaskan innehåller $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ viabla T-celler i 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ celler/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: Cryostor CS10, natriumklorid, natriumglukonat, natriumacetattrihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, humant albumin, N-acetyl-DL-tryptofan, kaprylsyra, vatten för injektionsvätskor.
Se ytterkartongen och bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion

1-4 injektionsflaskor CAR+ viabla T-celler (**CD8+-celler**)

Innehåll: 4,6 ml celldispersion/injektionsflaska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.

Får inte bestrålas.

Använd INTE leukocytreducerande filter.

Läs på ytterkartongen, frisläppningscertifikatet för infusion och bipacksedeln före användning.

1. CD8+ Ge först

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras i djupfryst tillstånd i gasfasen av flytande kväve ($\leq -130\text{ °C}$).
Får ej återfrysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller humana blodceller. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1631/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Verifiera patientens identitet
Förnamn:
Efternamn:
Födelsedatum:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (CD4+-CELLER)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml infusionsvätska, dispersion
lisokabtagen-maraleucel (CAR+ viabla T-celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Autologa humana T-celler, genetiskt modifierade med en lentivirusvektor som kodar för en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR)

CD4+-celler

Injektionsflaskan innehåller $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ viabla T-celler i 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ celler/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: Cryostor CS10, natriumklorid, natriumglukonat, natriumacetattrihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, humant albumin, N-acetyl-DL-tryptofan, kaprylsyra, vatten för injektionsvätskor.
Se ytterkartongen och bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion

1-4 injektionsflaskor CAR+ viabla T-celler (**CD4+-celler**)

Innehåll: 4,6 ml celldispersion/injektionsflaska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.

Får inte bestrålas.

Använd INTE leukocytreducerande filter.

Läs på ytterkartongen, frisläppningscertifikatet för infusion och bipacksedeln före användning.

2. CD4+ Ge som nummer två

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras i djupfryst tillstånd i gasfasen av flytande kväve ($\leq -130\text{ °C}$).
Får ej återfrysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller humana blodceller. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1631/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Verifiera patientens identitet
Förnamn:
Efternamn:
Födelsedatum:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA (CD8+-CELLER)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml infusionsvätska
lisokabtagen-maraleucel (CAR+ viabla T-celler)
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

1. CD8+ Ge först

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Verifiera patientens identitet
Förnamn:
Efternamn:
Födelsedatum:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

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

6. ÖVRIGT

Endast för autolog användning.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA (CD4+-CELLER)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml infusionsvätska
lisokabtagen-maraleucel (CAR+ viabla T-celler)
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

2. CD4+ Ge som nummer två

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Verifiera patientens identitet
Förnamn:
Efternamn:
Födelsedatum:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

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

6. ÖVRIGT

Endast för autolog användning

UPPGIFTER SOM SKA STÅ PÅ FRISLÄPPNINGSCERTIFIKAT FÖR INFUSION (RfIC)
SOM MEDFÖLJER VARJE LEVERANS FÖR EN PATIENT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml infusionsvätska, dispersion
 lisokabtagen-maraleucel (CAR-positiva viabla T-celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Autologa humana T-celler, genetiskt modifierade med en lentivirusvektor som kodar för en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR) bestående av celltyperna CD8-positiv och CD4-positiv med en styrka på $1,1-70 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler/ml för varje celltyp.

3 INNEHÅLL I VIKT, VOLYM ELLER ENHET, OCH DOS AV LÄKEMEDLET

Infusionsvätska, dispersion
 1-4 injektionsflaskor CAR-positiva viabla T-celler
 Innehåll: 4,6 ml celldispersion/injektionsflaska.

CD8-positiva celler

CD4-positiva celler

Injektionsflaskan innehåller $5,1-322 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler i 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ celler/ml).

Dosering av läkemedlet:

Läs produktinformationen för fullständig doseringsinstruktion.

Dos	[variabelt fält] $\times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler			
Koncentration CAR-positiva viabla T-celler	[variabelt fält] $\times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler/ml			
Total volym att dosera	[variabelt fält] ml	Antal injektionsflaskor som behövs:		[variabelt fält]
Volym att dosera från varje injektionsflaska	Första injektionsflaskan	[variabelt fält] ml	Tredje injektionsflaskan	[variabelt fält] ml eller ☒ Ej relevant
	Andra injektionsflaskan	[variabelt fält] ml eller ☒ Ej relevant	Fjärde injektionsflaskan	[variabelt fält] ml eller ☒ Ej relevant
Viktigt: Använd en spruta per injektionsflaska. Säkerställ att endast den volym som angetts under "Volym att dosera från varje injektionsflaska" infunderas.				

Sprutetikett(er) inkluderade i detta paket

Infusionsvolym av CD8-positiva celler per spruta och sprutetiketter

Infusionsvolym av CD4-positiva celler per spruta och sprutetiketter

Observera: Använd en spruta per injektionsflaska. Säkerställ att endast den volym som angetts under "Volym att dosera från varje injektionsflaska" infunderas.

Första sprutan, volym [variabelt fält] ml	Fäst etiketten för de CD8-positiva cellernas spruta #1 här Fäst etiketten för de CD4-positiva cellernas spruta #1 här Dra av här
Andra sprutan, volym [variabelt fält] ml ELLER RADERA	Fäst etiketten för de CD8-positiva cellernas spruta #2 här Fäst etiketten för de CD4-positiva cellernas spruta #2 här Dra av här
Tredje sprutan, volym [variabelt fält] ml ELLER RADERA	Fäst etiketten för de CD8-positiva cellernas spruta #3 här Fäst etiketten för de CD4-positiva cellernas spruta #3 här Dra av här
Fjärde sprutan, volym [variabelt fält] ml ELLER RADERA	Fäst etiketten för de CD8-positiva cellernas spruta #4 här Fäst etiketten för de CD4-positiva cellernas spruta #4 här Dra av här

4. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs produktinformationen före användning.

Intravenös användning.

Får inte bestrålas.

Använd INTE leukocytreducerande filter.

Läs på ytterkartongen, frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC) och bipacksedeln före användning.

5. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

SPARA DETTA DOKUMENT OCH HA DET TILLGÄNGLIGT UNDER FÖRBEREDELSEN FÖR ADMINISTRERING AV BREYANZI

För rapportering av problem eller vid frågor, ring:

Spara en kopia av detta dokument i patientens journal.

Endast för autolog användning.

6. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras i djupfryst tillstånd i gasfasen av flytande kväve ($\leq -130\text{ °C}$). Får ej återfrysas.

7. UTGÅNGSDATUM OCH ANNAN INFORMATION OM TILLVERKNINGSSATSERNA

Produktinformation

Tillverkad av:	
Tillverkningsdatum:	
Utgångsdatum:	

8. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller humana blodceller. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

9. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER
--

Patientinformation

Förnamn:		Efternamn:	
Födelsedatum:		Lot:	
JOIN:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

10. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

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

11. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/22/1631/001

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml infusionsvätska, dispersion
lisokabtagen-maraleucel (chimär antigenreceptor [CAR]-positiva viabla T-celler)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Den innehåller information som är viktig för dig. Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer att ge dig ett patientkort. Läs det noga och följ instruktionerna i det.
- Visa alltid patientkortet för läkare eller sjuksköterska vid besök på vårdcentral eller sjukhus.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Breyanzi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Breyanzi
3. Hur Breyanzi ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Breyanzi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Breyanzi är och vad det används för

Vad Breyanzi är

Breyanzi, innehåller den aktiva substansen lisokabtagen-maraleucel, en typ av behandling som kallas ”genetiskt modifierad cellbehandling”.

Breyanzi tillverkas av dina egna vita blodkroppar. Detta innebär att man tar lite av ditt blod och separerar ut de vita blodkropparna och skickar dem till ett laboratorium så att de kan modifieras för att tillverka Breyanzi.

Vad Breyanzi används för

Breyanzi används för att behandla vuxna med en typ av blodcancer som kallas lymfom. Lymfom påverkar din lymfvävnad och gör att de vita blodkropparna växer till okontrollerat. Breyanzi används för:

- diffust storcelligt B-cellslymfom
- höggradigt B-cellslymfom
- primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom
- follikulärt lymfom
- mantelcellslymfom.

Hur Breyanzi fungerar

- Cellerna som Breyanzi består av har modifierats genetiskt för att känna igen lymfomcellerna (cancercellerna) i din kropp.
- När dessa celler sedan återinförs i ditt blod, kan de känna igen och attackera lymfomcellerna.

2. Vad du behöver veta innan du får Breyanzi

Du ska inte ges Breyanzi:

- om du är allergisk mot något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Rådfråga läkaren om du tror att du kan vara allergisk.
- om du inte kan få en behandling som kallas lymfocytreducerande kemoterapi, som minskar antalet vita blodkroppar i ditt blod (se även avsnitt 3, Hur Breyanzi ges).

Varningar och försiktighet

Innan Breyanzi ges till dig ska du tala om för din läkare om:

- du har lung- eller hjärtproblem
- du har lågt blodtryck
- du har en infektion eller annat inflammatoriskt tillstånd. Infektionen kommer att behandlas innan du får Breyanzi
- du har fått en stamcellstransplantation från en annan person under de senaste 4 månaderna – de transplanterade cellerna kan angripa din kropp ("transplantat-mot-värdsjukdom"), vilket orsakar symtom som hudutslag, illamående, kräkningar, diarré och blodblandad avföring
- du märker att dina cancersymtom förvärras. Dessa symtom innefattar feber, att känna sig svag, svettas på nätterna eller plötsligt går ner i vikt
- du har haft en infektion med hepatit B, hepatit C eller humant immunbristvirus (hiv)
- du har vaccinerats under de senaste 6 veckorna eller om du planerar en vaccination under de närmast kommande månaderna. Se **Levande vacciner** nedan för mer information.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkaren innan du får Breyanzi.

Patienter som behandlas med Breyanzi kan utveckla nya typer av cancer. Det har rapporterats att patienter utvecklar cancer, med början i en typ av vita blodkroppar som kallas T-celler, efter behandling med Breyanzi och liknande läkemedel. Tala med läkaren om du upplever någon ny svullnad i körtlar (lymfkörtlar) eller förändringar i huden, t.ex. nya utslag eller knölar.

Prover och undersökningar

Innan du får Breyanzi kommer läkaren att:

- kontrollera lungor, hjärta och blodtryck
- leta efter tecken på infektion – en eventuell infektion kommer att behandlas innan du får Breyanzi
- leta efter tecken på "transplantat-mot-värdsjukdom" som kan inträffa efter en stamcellstransplantation från en annan person
- kontrollera om du har urinsyra i blodet och hur många cancerceller du har i blodet. Detta visar om det är troligt att du kommer att utveckla så kallat tumörlyssyndrom. Du kan få läkemedel som hjälper till att förhindra detta tillstånd.
- kontrollera om din cancer förvärras
- kontrollera om du har hepatit B-, hepatit C-, eller hiv-infektion.

Efter att du har fått Breyanzi

- Om du får vissa allvarliga biverkningar måste du omedelbart informera din läkare eller sjuksköterska, eftersom du kan behöva få behandling mot biverkningarna. Se "Allvarliga biverkningar" i avsnitt 4.
- Din läkare kommer regelbundet kontrollera dina blodvärden, eftersom antalet blodkroppar kan minska.
- Stanna kvar nära kliniken, där du fick behandlingen med Breyanzi, i minst 2 veckor. Din läkare kan rekommendera att du stannar kvar längre för att säkerställa att värden du får efter din behandling uppfyller dina individuella behov. Se avsnitt 3 och 4.
- Donera inte blod, organ, vävnader eller celler för transplantation.

Du kommer att tillfrågas om att vara med i ett studieregister i minst 15 år. Registret kan öka förståelsen av långtidseffekterna av Breyanzi.

Barn och ungdomar

Breyanzi ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Breyanzi

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det gäller även receptfria läkemedel.

Se avsnitt 3 för information om de läkemedel du kommer få innan du ges Breyanzi.

Läkemedel som påverkar ditt immunsystem

Innan Breyanzi ges till dig, tala om för din läkare eller sjuksköterska om du tar några läkemedel som försvagar immunförsvaret såsom:

- kortikosteroider ("kortison").

Det beror på att dessa läkemedel kan minska effekten av Breyanzi.

Andra läkemedel för behandling av cancer

Vissa läkemedel mot cancer kan minska effekten av Breyanzi. Din läkare kommer att överväga om du behöver andra cancerbehandlingar.

Levande vacciner

Vissa vacciner, så kallade levande vacciner, får inte ges till dig:

- under de 6 veckorna innan du ges den korta kuren med kemoterapi (kallas lymfocytreducerande kemoterapi) för att förbereda din kropp för Breyanzi
- under Breyanzi-behandling
- efter behandling medan immunsystemet återhämtar sig.

Tala med din läkare om du måste vaccineras.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel eller lymfocytreducerande kemoterapi. Effekterna av Breyanzi hos gravida eller ammande kvinnor är inte kända, och läkemedlet skulle kunna skada ditt ofödda/ammade barn.

- Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid efter behandling med Breyanzi, tala omedelbart med din läkare.
- Du kommer att få göra ett graviditetstest innan behandlingen startar. Breyanzi får endast ges om resultatet visar att du inte är gravid.

Diskutera behovet av preventivmedel med din läkare.

Diskutera graviditet med din läkare om du har fått Breyanzi.

Körförmåga och användning av maskiner

Du får inte köra något fordon, använda maskiner eller delta i någon (potentiellt farlig) aktivitet som kräver koncentration och uppmärksamhet under minst 4 veckor efter behandlingen. Breyanzi kan göra dig sömning, ge nedsatt medvetandegrad samt orsaka förvirring och krampanfall. Baserat på dina individuella behov kan läkaren rekommendera att du väntar längre innan du kör något fordon.

Breyanzi innehåller natrium, kalium och dimetylsulfoxid (DMSO)

Detta läkemedel innehåller upp till 12,5 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 0,6 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Upp till 8 injektionsflaskor av detta läkemedel kan ges per dos, vilka totalt innehåller 100 mg natrium eller 5 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Detta läkemedel innehåller upp till 0,2 mmol (eller 6,5 mg) kalium per dos. Din läkare kommer att beakta innehållet av kalium om dina njurar inte fungerar som de ska eller om du ordinerats kaliumfattig kost.

Detta läkemedel innehåller också DMSO, vilket kan orsaka allvarliga överkänslighetsreaktioner.

3. Hur Breyanzi ges

Patientkort

- Din läkare kommer att ge dig ett patientkort. Läs det noga och följ anvisningarna på kortet.
- Visa alltid patientkortet för läkare eller sjuksköterska vid besök på vårdcentral eller sjukhus.

Lämna blod för tillverkning av Breyanzi från dina vita blodkroppar

Breyanzi tillverkas av dina egna vita blodkroppar.

- Din läkare kommer att ta lite av ditt blod genom att föra in en slang (kateter) i din ven. En del av dina vita blodkroppar kommer sedan att separeras ut från ditt blod, medan resten av blodet återförs till din kropp. Detta kallas "leukaferes" och kan ta 3 till 6 timmar. Proceduren kan behöva upprepas.
- Dina vita blodkroppar skickas sedan iväg för tillverkning av Breyanzi.

Andra läkemedel du kommer att få före Breyanzi

- Några dagar innan du får Breyanzi kommer du att få en kort behandling med kemoterapi för att ta bort dina existerande vita blodkroppar.
- Kort innan du får Breyanzi kommer du få paracetamol och ett antihistamin-läkemedel för att minska risken för reaktioner på infusionen och feber.

Hur Breyanzi ges

- Läkaren kommer kontrollera att Breyanzi tillverkats från just ditt blod genom att kontrollera att patientuppgifterna på läkemedelsetiketten stämmer med dina uppgifter.
- Breyanzi ges som en infusion (dropp) via en slang i en ven.
- Du kommer att få infusioner med CD8-positiva celler, omedelbart följt av infusioner med CD4-positiva celler. Infusionstiden kommer att variera men är vanligtvis mindre än 15 minuter för varje celltyp.

Efter att Breyanzi har getts

- Stanna kvar nära kliniken, där du fick Breyanzi, i minst 2 veckor efter behandlingen.
- Under första veckan efter behandling kommer du behöva komma till kliniken på återbesök 2 till 3 gånger, så att din läkare kan kontrollera att behandlingen fungerar och hjälpa dig med eventuella biverkningar. Se avsnitt 2 och 4.

Om du missar ett avtalat besök

Kontakta läkaren eller behandlingskliniken så snart som möjligt för att få en ny tid.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Kontakta omedelbart läkare om du upplever några av följande biverkningar efter att du fått Breyanzi:

- feber, frossa eller skakningar, trötthetskänsla, snabba eller ojämna hjärtslag, svindelkänsla och andfåddhet – dessa kan vara tecken på en allvarlig reaktion som kallas ”cytokinfrisättningssyndrom”
- förvirring, du känner dig mindre alert (sänkt medvetandegrad), talsvårigheter eller sluddrigt tal, skakningar (tremor), oro, yrsel och huvudvärk – dessa kan vara symtom på ett tillstånd som kallas immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS), eller tecken på problem med nervsystemet
- du känner dig varm, får feber, frossa eller skakningar – dessa kan vara tecken på infektion
Infektionen kan orsakas av:
 - låga nivåer av vita blodkroppar som bekämpar infektioner, eller
 - låga nivåer av antikroppar som kallas ”immunglobuliner”
- dimsyn, synnedsättning eller dubbelseende, talsvårigheter, svaghet eller klumpighet i en arm eller ett ben, förändrad gångstil eller problem med balansen, personlighetsförändring, förändring i tankesätt, minne och orientering som leder till förvirring. Alla dessa symtom kan tyda på en allvarlig och potentiellt livshotande hjärnsjukdom som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Dessa symtom kan uppstå flera månader efter att behandlingen har avslutats och utvecklas vanligtvis långsamt och gradvis under veckor eller månader. Det är viktigt att dina närstående eller anhörigvårdare också är medvetna om dessa symtom, eftersom de kan lägga märke till symtom som du inte själv är medveten om.
- du känner dig mycket trött, svag och blir andfådd – detta kan vara tecken på låga nivåer av röda blodkroppar (anemi)
- du blöder eller får blåmärken lättare än vanligt – detta kan vara tecken på låga nivåer av blodplättar.

Kontakta omedelbart läkare om du upplever någon av biverkningarna ovan efter att du fått Breyanzi, eftersom du kan behöva akut vård.

Andra eventuella biverkningar

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- sömnsvårigheter
- lågt blodtryck med symtom som yrsel, svimning eller förändring av synen
- hosta
- illamående eller kräkningar
- diarré eller förstoppning
- buksmärta
- svullna fotleder, armar, ben och ansikte
- hudutslag.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- balansproblem eller gångsvårigheter
- högt blodtryck med symtom som kan innefatta mycket svår huvudvärk, svettningar eller sömnsvårigheter
- synförändringar
- smakförändringar
- känselbortfall och stickande känsla i fötter eller händer
- blodproppar eller problem med hur blodet lever sig
- magblödning
- minskad urinmängd
- reaktioner på infusionen – såsom yrsel, feber och andnöd
- låga fosfatnivåer i blodet
- låg syrenivå i blodet.

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- en ny typ av cancer som börjar i en typ av vita blodkroppar som kallas T-celler (sekundär malignitet av T-cellsursprung)
- snabb nedbrytning av cancerceller som gör att giftiga nedbrytningsprodukter frisätts i blodet – ett tecken kan vara mörk urin med symtom som illamående eller smärta på sidan av magen
- allvarligt inflammatoriskt tillstånd – symtomen kan innefatta feber, utslag, förstörd lever, mjälte och lymfkörtlar
- hjärtsvaghet vilket orsakar andfåddhet och svullna fotleder
- vätska runt lungorna
- stroke eller ministroke (TIA)
- kramper eller krampanfall
- muskelsvaghet i ansiktet, svaghet i stämbanden eller svaghet i kroppen
- svullnad av hjärnan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Breyanzi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongerna och etiketten på injektionsflaskan efter EXP.

Förvaras i djupfryst tillstånd i gasfasen av flytande kväve ($\leq -130\text{ °C}$).

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är lisokabtagen-maraleucel. Varje injektionsflaska med 4,6 ml innehåller en dispersion av CAR-positiva viabla T-celler (CD8-positiva celler eller CD4-positiva celler) med en styrka på $1,1 \times 10^6$ till 70×10^6 CAR-positiva viabla T-celler/ml för varje celltyp. Det kan vara upp till 4 injektionsflaskor vardera av de CD8-positiva och CD4-positiva cellerna, beroende på koncentrationen av det frysta läkemedlet.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är Cryostor CS10 (innehåller dimetylsulfoxid, även kallat DMSO), natriumklorid, natriumglukonat, natriumacetattrihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, humant albumin, N-acetyl-DL-tryptofan, kaprylsyra, vatten för injektionsvätskor. Se avsnitt 2, "Breyanzi innehåller natrium, kalium och dimetylsulfoxid (DMSO)".

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade mänskliga celler från blod.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Breyanzi är en celldispersion för infusion. Det tillhandahålls i injektionsflaskor och är en lätt ogenomskinlig till ogenomskinlig, färglös till gul eller brungulaktig dispersion. Varje injektionsflaska innehåller 4,6 ml celldispersion av antingen positiva CD8- eller positiva CD4-celler.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

BMS Netherlands Operations B.V.

Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Försiktighetsåtgärder före hantering och administrering av läkemedlet

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

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

Förberedelse före administrering

Innan injektionsflaskorna tinas

- Bekräfta att patientens identitet motsvarar patientuppgifterna på transportbehållaren.
- Breyanzi består av CAR-positiva viabla T-celler formulerade som separata CD8-positiva respektive CD4-positiva celler. Det finns ett separat frisläppningscertifikat för infusion (RfIC) för varje celltyp. Läs RfIC (finns inuti transportbehållaren) för information om hur många sprutor du behöver och vilken volym av CD8-positiva respektive CD4-positiva celler som ska administreras (sprutetiketter tillhandahålls med RfIC).
- Bekräfta tidpunkten för infusion i förväg och anpassa start för upptining av Breyanzi så att det är tillgängligt för infusion när patienten är redo.

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

Upptining av injektionsflaskorna

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

Beredning av dos

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

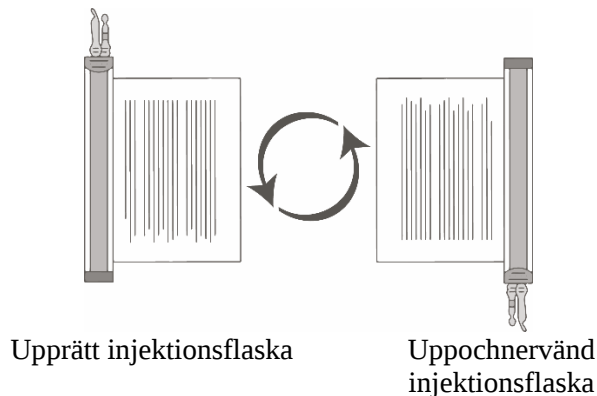
Observera: Volymen som ska dras upp och ges som infusion kan skilja sig för respektive celltyp.

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

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

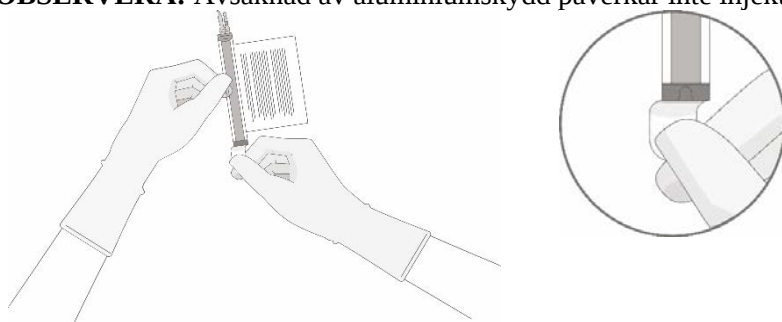
Erforderlig volym av celler från varje injektionsflaska dras upp i separata sprutor enligt följande instruktioner:

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



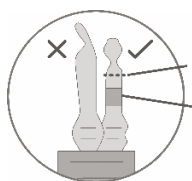
2. Inspektera den/de tinade injektionsflaskan/-flaskorna visuellt för att upptäcka skador eller läckage. Använd inte injektionsflaskan om skada upptäcks eller om klumparna inte finfördelas: kontakta företaget. Vätskan i injektionsflaskorna ska vara lätt ogenomskinlig till ogenomskinlig, färglös till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

OBSERVERA: Avsaknad av aluminiumskydd påverkar inte injektionsflaskans sterilitet.

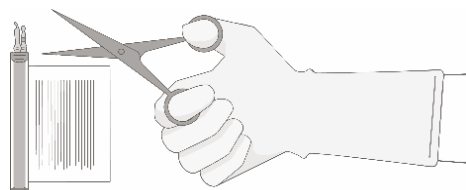


4. Håll injektionsflaskan/-flaskorna upprätt och klipp av förseglingen på slangen på toppen av injektionsflaskan, alldeles ovanför filtret, för att öppna luftventilen på injektionsflaskan.

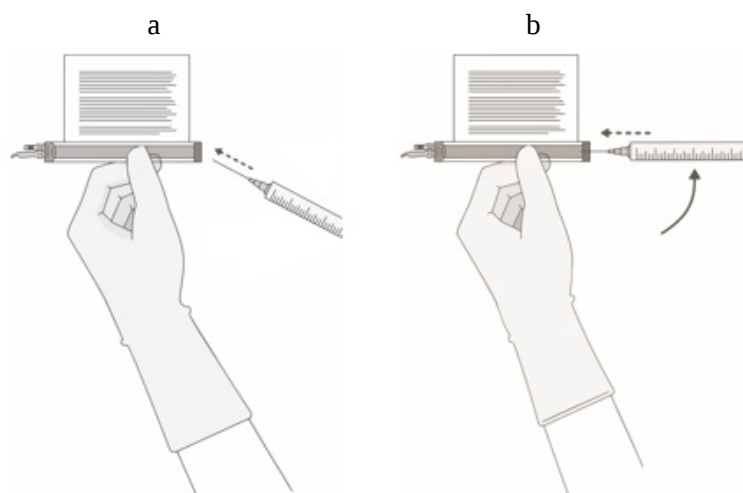
OBSERVERA: Var noga med att välja rätt slang med filtret. Klipp **ENDAST** den slang som har ett filter.



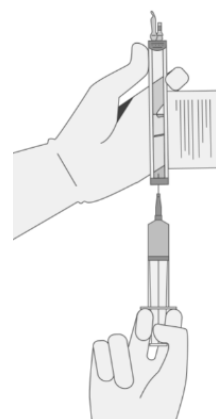
KLIPP HÄR
Filter



5. Håll en 20 G, 25-40 mm (1-1½ inch) nål, med nålöppningen framför portmembranet där läkemedlet tas ut.
- För in nålen i membranet med 45°-60° vinkel för att punktera portmembranet.
 - Öka vinkeln på nålen gradvis allteftersom nålen förs in i injektionsflaskan.



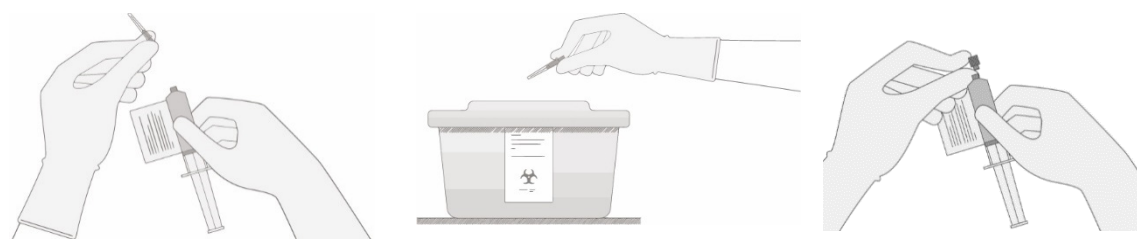
6. Dra långsamt ut målvolymen (enligt specifikation i frisläppningscertifikatet för infusion [RfIC]) UTAN att dra in luft i sprutan.



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

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

Ta försiktigt bort nålen från sprutan och förslut sprutan.



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

Administrering

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

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för hantering av humant ursprung följas. Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med Breyanzi måste saneras med lämpligt desinfektionsmedel.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Oanvänt läkemedel och allt material som har varit i kontakt med Breyanzi (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.