

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  celler/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  celler/ml infusjonsvæske, dispersjon

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### 2.1 Generell beskrivelse

Breyanzi (lisokabtagen maraleucel) er et CD19-rettet, genmodifisert autologt cellebasert preparat som består av purifiserte CD8+ og CD4+ T-celler i en definert komposisjon. De har blitt separat transduert *ex vivo* ved hjelp av en replikasjonsinkompetent lentiviral vektor som uttrykker en anti-CD19-kimær antigenreseptor (CAR) som omfatter et enkeltkjedet, variabelt fragment (scFv) bindingsdomene fra et murint CD19-spesifikt monoklonalt antistoff (mAb; FMC63), en bit av det 4-1BB kostimulatoriske endodomenet, CD3 zeta ( $\zeta$ )-kjede signaleringsdomene og en ikke-funksjonell avkortet epidermal vekstfaktorreseptor (EGFRt).

### 2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Breyanzi inneholder CAR-positive levedyktige T-celler, bestående av en definert komposisjon av cellekomponentene CD8+ og CD4+.

#### Cellekomponent CD8+

Hvert hetteglass inneholder lisokabtagen maraleucel i en batchspesifikk konsentrasjon av autologe T-celler som er genmodifisert til å uttrykke anti-CD19 kimær antigenreseptor (CAR-positive levedyktige T-celler). Legemidlet er pakket i ett eller flere hetteglass som inneholder en celledispersjon på  $5,1-322 \times 10^6$  CAR-positive levedyktige T-celler ( $1,1-70 \times 10^6$  CAR-positive levedyktige T-celler/ml) suspendert i en kryokonserverende oppløsning.

Hvert hetteglass inneholder 4,6 ml cellekomponent CD8+.

#### Cellekomponent CD4+

Hvert hetteglass inneholder lisokabtagen maraleucel i en batchspesifikk konsentrasjon av autologe T-celler som er genmodifisert til å uttrykke anti-CD19 kimær antigenreseptor (CAR-positive levedyktige T-celler). Legemidlet er pakket i ett eller flere hetteglass som inneholder en celledispersjon på  $5,1-322 \times 10^6$  CAR-positive levedyktige T-celler ( $1,1-70 \times 10^6$  CAR-positive levedyktige T-celler/ml) suspendert i en kryokonserverende oppløsning.

Hvert hetteglass inneholder 4,6 ml cellekomponent CD4+.

Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass av hver av cellekomponenten CD8+ og/eller cellekomponenten CD4+ for å oppnå dosen til Breyanzi. Det totale volumet som skal doseres og antall hetteglass som kreves kan variere for hver cellekomponent.

Kvantitativ informasjon for hver cellekomponent i legemidlet, inkludert antall hetteglass (se pkt. 6) som skal administreres, er angitt i sertifikatene for frigivelse til infusjon (release for infusion certificate, RfIC)

plassert inne i lokket på frysebeholderen som brukes til transport. RfIC for hver komponent inkluderer totalvolumet som skal doseres, antall hetteglass som kreves og volumet som skal doseres fra hvert hetteglass, basert på kryokonservert CAR-positive levedyktig T-cellekonsentrasjon.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 12,5 mg natrium, 6,5 mg kalium og 0,35 ml (7,5 % v/v) dimetylsulfoksid i hvert hetteglass (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Infusjonsvæske, dispersjon (infusjon).

Svak opak til opak, fargeløs til gul eller brungul dispersjon.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Breyanzi er indisert for behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), høygradig B-cellelymfom (HGBCL) primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B), som har relapsert innen 12 måneder fra fullføring av, eller er refraktært overfor førstelinje kjemoimmunterapi.

Breyanzi er indisert for behandling av voksne pasienter med relapsert eller refraktært DLBCL, PMBCL og FL3B, etter to eller flere linjer med systemisk behandling.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Breyanzi skal administreres ved et kvalifisert behandlingssenter.

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

Før infusjonen av Breyanzi skal minst 1 dose av tocilizumab og nødutstyr for hver pasient være tilgjengelig til bruk i tilfelle cytokinfrigjøringsyndrom oppstår. Behandlingssenteret må ha tilgang til en ytterligere dose tocilizumab innen 8 timer etter hver foregående dose. I unntakstilfeller hvor det ikke er tilgang på tocilizumab som følge av en mangelsituasjon listet opp i katalogen for mangler hos Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), må egnede alternativer til tocilizumab for behandling av CRS være tilgjengelig før infusjon.

### Dosering

Breyanzi er beregnet på autolog bruk (se pkt. 4.4).

Behandlingen består av en enkeltdose til infusjon, som inneholder en dispersjon til infusjon av CAR-positive levedyktige T-celler i ett eller flere hetteglass.

Måldosen er  $100 \times 10^6$  CAR-positive levedyktige T-celler (bestående av en målratio på 1:1 av cellekomponentene CD4+ og CD8+) innenfor et område på  $44-120 \times 10^6$  CAR-positive levedyktige T-celler. Mer informasjon om dosering finnes i det medfølgende sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC).

Tilgjengeligheten av Breyanzi må bekreftes før oppstart av det lymfodepleterende kjemoterapiregimet.

Pasienter bør gjennomgå en ytterligere klinisk undersøkelse før administrering av lymfodepleterende kjemoterapi og Breyanzi for å sikre at det ikke foreligger noen grunn for å utsette behandling (se pkt. 4.4).

#### *Forbehandling (lymfodepleterende kjemoterapi)*

Lymfodepleterende kjemoterapi med syklofosamid  $300 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  og fludarabin  $30 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  administreres intravenøst i 3 dager. Se preparatomtalen til fludarabin og syklofosamid for informasjon vedrørende dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon.

Breyanzi skal administreres 2 til 7 dager etter fullført lymfodepleterende kjemoterapi.

Hvis det er en forsinkelse på mer enn 2 uker mellom fullført lymfodepleterende kjemoterapi og infusjon av Breyanzi, bør pasienten behandles på nytt med lymfodepleterende kjemoterapi før infusjonen mottas (se pkt. 4.4).

#### *Premedisinering*

Det anbefales å premedisinere med paracetamol og difenhydramin (25-50 mg intravenøst eller oralt), eller annen H1-antihistamin, administrert 30 til 60 minutter før infusjonen av Breyanzi for å minske risikoen for en infusjonsreaksjon.

Profylaktisk bruk av systemiske kortikosteroider skal unngås, da bruken kan forstyrre aktiviteten til Breyanzi (se pkt. 4.4).

#### *Overvåking etter infusjon*

- Pasienten skal overvåkes 2-3 ganger den første uken etter infusjon for tegn og symptomer på potensiell CRS, nevrologiske hendelser og annen toksisitet. Legen skal vurdere sykehusinnleggelse ved første tegn eller symptom på CRS og/eller nevrologiske hendelser.
- Frekvens for overvåking etter den første uken utføres i henhold til legens vurdering og skal fortsette i minst 4 uker etter infusjon.
- Pasienten skal instrueres om å oppholde seg i nærheten av et kvalifisert behandlingssenter i minst 4 uker etter infusjon.

#### Spesielle populasjoner

##### *Pasienter med humant immunsviktivirus (hiv)-, hepatitt B-virus (HBV)- og hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon*

Det er ingen erfaring med pasienter med aktiv hiv-, HBV- eller HCV-infeksjon.

Screening for hiv, aktiv HBV og aktiv HCV må gjøres før det høstes celler til produksjon. Leukaferesemateriale fra disse pasientene med aktiv hiv eller aktiv HCV-infeksjon vil ikke bli akseptert for produksjon (se pkt. 4.4).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ingen klinisk erfaring med pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $\leq 30 \text{ ml/min}$ ).

### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter over 65 år.

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Breyanzi hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelig data.

### Administrasjonsmåte

Breyanzi er kun til intravenøs bruk.

### *Klargjøring av Breyanzi*

Før tining av hetteglassene skal det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med den entydige pasientinformasjonen på forsendelsen, den ytre emballasjen og sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC). Samlet antall hetteglass som skal administreres, skal også bekreftes med den pasientspesifikke etikettinformasjonen på sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC) (se pkt. 4.4). Legemiddelselskapet skal kontaktes umiddelbart dersom det er avvik mellom etikettene og pasientidentifikasjonen.

### *Administrering*

- **IKKE** bruk et leukodeleterende filter.
- Sikre at tocilizumab, eller egnede alternativer ved unntakstilfeller hvor det ikke er tilgang på tocilizumab som følge av en mangelsituasjon listet opp i katalogen for mangler hos Det europeiske legemiddelkontoret, og nødutstyr er tilgjengelig før infusjon og i bedringsfasen.
- Bekreft at pasientens identitet stemmer overens med pasientidentifikasjonen på sprøyteetiketten som finnes i de respektive sertifikatene for frigivelse til infusjon (RfIC).
- Administrer Breyanzi så fort som mulig etter at komponentene har blitt trukket opp i sprøytene. Total tid fra Breyanzi fjernes fra fryselageret til pasientadministrering skal ikke overskride 2 timer.

Mer informasjon om klargjøring, administrasjon, tiltak ved utilsiktet eksponering, og destruksjon av Breyanzi, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kontraindikasjoner for den lymfodepleterende behandlingen skal tas i betraktning.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Sporbarhet

Sporbarhetskravene for cellebaserte legemidler for avansert terapi skal følges. For å sikre sporbarhet skal navnet på preparatet, partinummer og pasientens navn oppbevares i 30 år etter legemidlets utløpsdato.

### Autolog bruk

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

### Grunner til å utsette behandling

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

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

Ved forsinket infusjon med Breyanzi, se pkt. 4.2.

### Blod-, organ-, vevs- og celledonasjon

Pasienter behandlet med Breyanzi skal ikke gi blod, organer, vev og celler til transplantasjon.

### Lymfom i sentralnervesystemet (CNS)

Det er ingen erfaring med bruk av Breyanzi hos pasienter med primær CNS-lymfom. Det er begrenset klinisk erfaring med bruk av Breyanzi ved sekundær CNS-lymfom (se pkt. 5.1).

### Tidligere behandling med anti-CD19-behandling

Det er begrenset klinisk erfaring med Breyanzi hos pasienter som er eksponert for tidligere CD19-rettet behandling (se pkt. 5.1). Det er begrensede kliniske data tilgjengelig på CD19-negative pasienter behandlet med Breyanzi. Pasienter med CD19-negativ status ved immunhistokjemi kan fortsatt uttrykke CD19. Potensielle risikoer og fordeler forbundet med behandling av CD19-negative pasienter med Breyanzi bør vurderes.

### Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

CRS, inkludert fatale eller livstruende reaksjoner, kan oppstå etter infusjon med Breyanzi. For pasienter som hadde fått én linje med behandling mot storcellet B-cellelymfom (LBCL) tidligere, var mediantid til oppstått CRS 4 dager (variasjon: 1 til 63 dager, med øvre grense pga. start av CRS, uten feber, rapportert hos én pasient). For pasienter som hadde fått to eller flere linjer med behandling mot LBCL tidligere, var mediantid til oppstått CRS 4 dager (variasjon: 1 til 14 dager). Under halvparten av pasientene behandlet med Breyanzi opplevde en viss grad av CRS (se pkt. 4.8).

I kliniske studier var stor tumorbyrde før infusjon med Breyanzi assosiert med en høyere forekomst av CRS.

Tocilizumab og/eller et kortikosteroid ble brukt til å håndtere CRS etter infusjon med Breyanzi (se pkt. 4.8).

### *Overvåking og behandling av CRS*

CRS skal identifiseres basert på klinisk presentasjon. Pasienter skal evalueres for og behandles for andre årsaker til feber, hypoksi og hypotensjon.

Minst én dose av tocilizumab per pasient må være tilgjengelig for administrasjon før infusjon med Breyanzi. Behandlingsenteret må ha tilgang til en ekstra dose av tocilizumab innen 8 timer etter hver foregående dose. I unntakstilfeller hvor det ikke er tilgang på tocilizumab som følge av en mangelsituasjon listet opp i katalogen for mangler hos Det europeiske legemiddelkontoret, må behandlingsstedet ha tilgang til egnede alternativer til tocilizumab for behandling av CRS. Pasienten skal overvåkes ved det kvalifiserte behandlingssenteret for tegn og symptomer på CRS 2-3 ganger i løpet av den første uken etter infusjon med Breyanzi. Frekvens for overvåking etter den første uken utføres i

henhold til legens vurdering og skal fortsette i minst 4 uker etter infusjon. Pasientene skal veiledes i å oppsøke umiddelbar helsehjelp dersom tegn eller symptomer på CRS på noe tidspunkt skulle oppstå, og behandles umiddelbart.

Ved første tegn på CRS skal støttebehandling, tocilizumab eller tocilizumab og kortikosteroider settes i gang som indisert i tabell 1. Breyanzi fortsetter å ekspandere etter administrering av tocilizumab og kortikosteroider (se pkt. 5.2).

Pasienter som opplever CRS skal overvåkes nøye for hjerte- og organfunksjon til symptomene gir seg. For alvorlig eller livstruende CRS skal overvåking på intensivavdeling og støttebehandling vurderes.

Evaluerer for hemofagocytisk lymfohistiocytose/makrofagaktiveringssyndrom (HLH/MAS) bør vurderes hos pasienter med alvorlig eller ikke-responderende CRS. Behandling av HLH/MAS bør administreres i henhold til institusjonens retningslinjer.

Hvis nevrologisk toksisitet mistenkes samtidig med CRS, administrer:

- kortikosteroider i henhold til den mer aggressive intervensjonen basert på grad av CRS og nevrologisk toksisitet i tabell 1 og 2
- tocilizumab i henhold til grad av CRS i tabell 1
- antiepileptika i henhold til grad av nevrologisk toksisitet i tabell 2.

**Tabell 1. CRS-gradering og behandlingsveiledning**

<b>CRS-grad<sup>a</sup></b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Kortikosteroider<sup>b</sup></b>
<b>Grad 1</b> Feber	Symptomatisk behandling hvis det er 72 timer eller mer siden infusjon.  Hvis det er mindre enn 72 timer etter infusjon, vurder tocilizumab 8 mg/kg i.v. over 1 time (skal ikke overgå 800 mg)	Symptomatisk behandling hvis det er 72 timer eller mer siden infusjon.  Hvis det er mindre enn 72 timer etter infusjon, vurder deksametason 10 mg i.v. hver 24. time
<b>Grad 2</b> Symptomene krever og responderer på moderat intervensjon.  Feber, oksygenbehov lavere enn 40 % fraksjon av inspirert oksygen (FiO <sub>2</sub> ) eller hypotensjon som responderer på væsketilførsel eller lav dose av en vasopressor eller grad 2 organtoksisitet	Administrer tocilizumab 8 mg/kg i.v. over 1 time (skal ikke overgå 800 mg)	Hvis det er 72 timer eller mer siden infusjon, vurder deksametason 10 mg i.v. hver 12-24. time  Hvis det er mindre enn 72 timer etter infusjon, administrer deksametason 10 mg i.v. hver 12-24. time
	Ved ingen bedring innen 24 timer eller rask progresjon, gjenta tocilizumab og øk dose og frekvens med deksametason (10-20 mg i.v. hver 6.-12 time).  Ved ingen bedring eller fortsatt rask progresjon, maksimer deksametason, bytt til høydose metylprednisolon 2 mg/kg ved behov. Etter to doser med tocilizumab, vurder alternative immunsuppressiva. Ikke gi mer enn 3 doser tocilizumab over 24 timer, eller 4 doser totalt.	

CRS-grad <sup>a</sup>	Tocilizumab	Kortikosteroider <sup>b</sup>
<b>Grad 3</b> Symptomene krever og responderer på aggressiv intervensjon.  Feber, oksygenbehov større enn eller lik 40 % FiO <sub>2</sub> eller hypotensjon som krever høydose eller flere vasopressorer eller grad 3 organtoksisitet eller grad 4 transaminitt.	Som ved grad 2.	Administrer deksametason 10 mg i.v. hver 12. time.
	Ved ingen bedring innen 24 timer eller rask progresjon av CRS, øk bruken av tocilizumab og kortikosteroider som ved grad 2.	
<b>Grad 4</b> Livstruende symptomer.  Behov for respirator eller kontinuerlig venovenøs hemodialyse (CVVHD) eller grad 4 organtoksisitet (ekskludert transaminitt).	Som ved grad 2.	Administrer deksametason 20 mg i.v. hver 6. time.
	Ved ingen bedring innen 24 timer eller rask progresjon av CRS, øk bruken av tocilizumab og kortikosteroider som ved grad 2.	

<sup>a</sup> Lee *et al* 2014.

<sup>b</sup> Hvis kortikosteroider blir initiert, fortsett med minst 3 doser, eller til symptomer opphører fullstendig, og vurder gradvis nedtrapping av kortikosteroider.

### Nevrologiske bivirkninger

Nevrologiske toksisiteter, som kan være livstruende, oppstod etter behandling med Breyanzi, inkludert samtidig med CRS, etter at CRS opphørte eller i fravær av CRS. For pasienter som hadde fått én linje med behandling mot LBCL tidligere, var mediantid til første bivirkning oppstod 8 dager (variasjon: 1 til 63 dager), og for pasienter som hadde fått to eller flere linjer med behandling mot LBCL tidligere var mediantid til første bivirkning oppstod 9 dager (variasjon: 1 til 66 dager). De vanligste nevrologiske symptomene inkluderte encefalopati, tremor, afasi, delirium, svimmelhet og hodepine (se pkt. 4.8).

#### *Overvåking og behandling av nevrologiske toksisiteter*

Pasienter skal overvåkes 2-3 ganger i løpet av den første uken etter infusjon, ved det kvalifiserte behandlingssenteret, for tegn og symptomer på nevrologiske toksisiteter. Overvåkingsfrekvens etter den første uken utføres i henhold til legens vurdering, og fortsette i minst 4 uker etter infusjon. Pasientene skal veiledes i å oppsøke umiddelbar helsehjelp dersom tegn eller symptomer på nevrologisk toksisitet på noe tidspunkt skulle oppstå, og behandling iverksettes umiddelbart.

Dersom nevrologisk toksisitet mistenkes, skal det håndteres i henhold til anbefalingene i tabell 2. Andre årsaker til nevrologiske symptomer skal utelukkes, inkludert vaskulære hendelser. Intensiv støttebehandling skal gis ved alvorlig eller livstruende nevrologiske toksisiteter.

Dersom samtidig CRS mistenkes ved nevrologisk toksisitet, administrer:

- kortikosteroider i henhold til mer aggressiv intervensjon basert på grad av CRS og nevrologisk toksisitet i tabell 1 og 2.
- tocilizumab i henhold til grad av CRS i tabell 1.
- antiplateptika i henhold til grad av nevrologisk toksisitet i tabell 2.



**Tabell 2. Gradering av nevrologisk toksisitet (NT) og behandlingsveiledning**

<b>NT-grad<sup>a</sup></b>	<b>Kortikosteroider og antiepileptika</b>
<b>Grad 1</b>	<p>Start ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse.</p> <p>Hvis det er 72 timer eller mer siden infusjon, observer.</p> <p>Hvis det er mindre enn 72 timer etter infusjon gis deksametason 10 mg i.v. hver 12.-24. time i 2-3 dager.</p>
<b>Grad 2</b>	<p>Start ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse.</p> <p>Deksametason 10 mg i.v. hver 12. time i 2-3 dager, eller lenger ved vedvarende symptomer. Vurder nedtrapping ved total kortikosteroideksponering på mer enn 3 dager.</p> <p>Ved ingen bedring innen 24 timer eller forverring av nevrologisk toksisitet, øk dosen og/eller frekvensen med deksametason opp til maksimalt 20 mg i.v. hver 6 time.</p> <p>Ved ingen bedring etter ytterligere 24 timer, raskt progredierende symptomer eller dersom livstruende komplikasjoner oppstår, gi metylprednisolon (2 mg/kg metningsdose etterfulgt av 2 mg/kg fordelt på 4 ganger per dag, nedtrapping innen 7 dager).</p>
<b>Grad 3</b>	<p>Start ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse.</p> <p>Deksametason 10-20 mg i.v. hver 8.-12. time. Kortikosteroider anbefales ikke for isolerte hodepiner av grad 3.</p> <p>Ved ingen bedring innen 24 timer eller forverring av nevrologisk toksisitet, trapp opp til metylprednisolon (dose og frekvens som ved grad 2).</p> <p>Hvis cerebralt ødem mistenkes, vurder hyperventilering og hyperosmolær terapi. Gi høydose metylprednisolon (1-2 g, gjenta hver 24. time ved behov, nedtrapping som klinisk indisert) og syklofosamid 1,5 g/m<sup>2</sup>.</p>
<b>Grad 4</b>	<p>Start ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse.</p> <p>Deksametason 20 mg i.v. hver 6. time.</p> <p>Ved ingen bedring innen 24 timer eller forverring av nevrologisk toksisitet, trapp opp til metylprednisolon (dose og frekvens som ved grad 2).</p> <p>Hvis cerebralt ødem mistenkes, vurder hyperventilering og hyperosmolær terapi. Gi høydose metylprednisolon (1-2 g, gjenta hver 24. time ved behov, nedtrapping som klinisk indisert) og syklofosamid 1,5 g/m<sup>2</sup>.</p>

**Error! Reference source not found.** NCI CTCAE v.4.03-kriterier for gradering av nevrologiske toksisiteter.

### Infeksjoner og febril nøytropeni

Breyanzi skal ikke administreres til pasienter med en klinisk signifikant aktiv infeksjon eller inflammasjonssykdom. Alvorlige infeksjoner, inkludert livstruende eller fatale infeksjoner, har forekommet hos pasienter etter å ha fått dette legemidlet (se pkt. 4.8). Pasientene bør overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon og behandles etter behov. Profylaktiske antimikrobielle legemidler bør administreres i henhold til standard etablerte retningslinjer.

Febril nøytropeni har blitt observert hos pasienter etter behandling med Breyanzi (se pkt. 4.8) og kan forekomme samtidig med CRS. Ved febril nøytropeni bør infeksjon vurderes og håndteres med bredspektrede antibiotika, væske og annen støttebehandling etter klinisk behov.

Pasienter som behandles med Breyanzi kan ha økt risiko for alvorlige/fatale covid-19-infeksjoner. Pasienter skal veiledes om betydningen av forebyggende tiltak.

### Viral reaktivering

Viral reaktivering (f.eks. HBV, humant herpesvirus 6 [HHV-6]) kan forekomme hos immunsupprimerte pasienter.

Virale reaktiveringsmanifestasjoner kan komplisere og forsinke diagnosen og hensiktsmessig behandling av CAR T-cellerelaterte bivirkninger. Egnede diagnostiske evalueringer bør utføres for å bidra til å skille disse manifestasjonene fra CAR T-cellerelaterte bivirkninger.

HBV-reaktivering, som i noen tilfeller fører til fulminant hepatitt, leversvikt og død, kan forekomme hos pasienter behandlet med legemidler rettet mot B-celler. For pasienter med HBV i anamnesen anbefales profylaktisk antiviral suppressiv behandling under og etter behandling med Breyanzi for å forhindre HBV-reaktivering (se pkt. 5.1).

### Serologisk testing

Screening for HBV, HCV og hiv må gjøres før det høstes celler til produksjon (se pkt. 4.2).

### Langvarig cytopeni

Pasienter kan ha cytopeni i flere uker etter lymfodepleterende kjemoterapi og Breyanzi (se pkt. 4.8). Blodstatus skal overvåkes før og etter administrering med Breyanzi. Langvarig cytopeni skal behandles i henhold til kliniske retningslinjer.

### Hypogammaglobulinemi

B-celleaplasi som fører til hypogammaglobulinemi kan oppstå hos pasienter som får behandling med Breyanzi. Hypogammaglobulinemi har svært ofte blitt observert hos pasienter som behandles med Breyanzi (se pkt. 4.8). Immunoglobulinnivåene skal overvåkes etter behandling og håndteres i henhold til kliniske retningslinjer som omfatter infeksjonsforebygging, antibiotikaproylaksis og/eller immunoglobulinerstatning.

### Sekundære maligniteter

Pasienter som behandles med Breyanzi kan utvikle sekundære maligniteter. Pasientene skal få livslang overvåking for sekundære maligniteter. I tilfelle sekundær malignitet med opphav i T-celler oppstår skal produsenten kontaktes for å få instruksjoner om innhenting av tumorprøver for testing.

### Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS kan oppstå hos pasienter behandlet med CAR-T-terapi. For å minimere risikoen for TLS, skal pasienter med forhøyet urinsyre eller høy tumorbelastning få allopurinol, eller en alternativ profylaksis, før infusjon med Breyanzi. Tegn og symptomer på TLS skal overvåkes og hendelser håndteres i henhold til kliniske retningslinjer.

## Overfølsomhetsreaksjoner

Allergiske reaksjoner kan oppstå i forbindelse med infusjon med Breyanzi. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, herunder anafylaksi, kan skyldes dimetylsulfoksid.

## Overføring av et smittestoff

Selv om Breyanzi er testet for sterilitet og mykoplasma, finnes det en risiko for overføring av smittestoffer. Helsepersonell som administrerer Breyanzi, skal derfor overvåke pasienter med hensyn til tegn og symptomer på infeksjoner etter behandling, og behandle disse på en forsvarlig måte dersom det er nødvendig.

## *Interferens med virologisk testing*

På grunn av begrensede og korte spenn av identisk genetisk informasjon mellom den lentivirale vektoren som brukes til å lage Breyanzi og hiv, kan noen hiv-nukleinsyretester (NAT) gi et falskt positivt resultat.

## Tidligere stamcelletransplantasjon (GVHD)

Det anbefales ikke at pasienter som har gjennomgått en allogene stamcelletransplantasjon og lider av aktiv akutt eller kronisk GVHD får behandling, på grunn av den potensielle risikoen for at Breyanzi forverrer GVHD.

## Langtidsoppfølging

Pasienter forventes å bli registrert i et register og vil bli fulgt opp i registeret, for bedre forståelse av langtidssikkerheten og effekten av Breyanzi.

## Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 12,5 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 0,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 0,2 mmol (eller 6,5 mg) kalium per hetteglass. Dette må tas med i betraktning for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som går på en kontrollert kaliumdiett.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført hos mennesker.

## Monoklonale antistoffer rettet mot epidermal vekstfaktorreseptor (anti-EGFR mabs)

Langsiktig persistens hos CAR T-celler kan bli påvirket av etterfølgende bruk av anti-EGFR mabs, men det er imidlertid begrenset informasjon tilgjengelig om klinisk bruk av anti-EGFR mabs hos pasienter behandlet med Breyanzi.

## Levende vaksiner

Det er ikke undersøkt om immunisering med levende virale vaksiner under eller etter behandling med Breyanzi er trygt. Som en forholdsregel anbefales ikke vaksinasjon med levende vaksiner i minst 6 uker før start av lymfodepleterende kjemoterapi, under behandling med Breyanzi og til immun restitusjon etter behandling.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner skal verifisere graviditetsstatus med en graviditetstest før oppstart av behandling med Breyanzi.

Se preparatomtalen til fludarabin og syklofosamid for informasjon om behov for sikker prevensjon hos pasienter som får lymfodepleterende kjemoterapi.

Det finnes ikke nok eksponeringsdata til å gi en anbefaling om hvor lenge prevensjon må brukes etter behandling med Breyanzi.

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av lisokabtagen maraleucel hos gravide kvinner. Ingen toksisitetsstudier på reproduksjon og utvikling hos dyr har vært utført for å undersøke om fosterskade kan forårsakes ved administrering til gravide kvinner (se pkt. 5.3).

Det er ikke kjent om lisokabtagen maraleucel potensielt kan overføres til fosteret. Basert på virkningsmekanismen, hvis den transduserte cellen går over i placenta kan dette forårsake fostertoksitet, inkludert B-cellelymfocytopeni. Breyanzi er derfor ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Gravide kvinner bør informeres om den potensielle risikoen for fosteret. Graviditet etter behandling med Breyanzi bør diskuteres med behandlende lege.

Evaluering av immunoglobulinnivået og nivået av B-celler hos nyfødte av mødre som har fått behandling bør vurderes.

### Amming

Det er ukjent om lisokabtagen maraleucel blir skilt ut i morsmelk hos mennesker eller overført til det diende barnet. Kvinner som ammer bør informeres om mulig risiko for det diende spedbarnet.

### Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av lisokabtagen maraleucel på fertilitet.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Breyanzi kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

På grunn av potensialet for nevrologiske hendelser, inkludert endret mental status eller krampeanfall, bør pasienter som har fått Breyanzi avstå fra å kjøre eller bruke tunge eller potensielt farlige maskiner i minst 8 uker etter infusjon med Breyanzi.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

*Pasienter som har mottatt én linje med behandling mot LBCL tidligere*

Bivirkningene beskrevet i dette avsnittet ble karakterisert hos 177 pasienter som fikk infusjon med Breyanzi, samlet fra 3 studier (TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] og TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohort 2]).

De vanligste bivirkningene av enhver grad var nøytropeni (71 %), anemi (45 %), CRS (45 %) og trombocytopeni (43 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene var CRS (12 %), nøytropeni (3 %), bakterielle infeksjonssykdommer (3 %), infeksjon med et uspesifisert patogen (3 %), trombocytopeni (2 %), febril nøytropeni (2 %), pyreksi (2 %), afasi (2 %), hodepine (2 %), delirium (2 %), lungeembolisme (2 %), anemi (1 %), øvre gastrointestinal blødning (1 %) og tremor (1 %).

De vanligste bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte nøytropeni (68 %), trombocytopeni (33 %), anemi (31 %), lymfopeni (17 %), leukopeni (17 %), febril nøytropeni (5 %) og bakterielle infeksjoner (5 %).

*Pasienter som har mottatt to eller flere linjer med behandling mot LBCL tidligere*

Bivirkningene beskrevet i dette avsnittet ble karakterisert hos 384 pasienter som fikk infusjon med Breyanzi, samlet fra 4 studier (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohort 1, 3 og 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] og OUTREACH [017007]).

De vanligste bivirkningene av enhver grad var nøytropeni (68 %), anemi (45 %), CRS (38 %), fatigue (37 %) og trombocytopeni (36 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene var CRS (18 %), infeksjon med et uspesifisert patogen (6 %), pyreksi (4 %), encefalopati (4 %), febril nøytropeni (4 %), nøytropeni (3 %), trombocytopeni (3 %), afasi (3 %), bakterielle infeksjonssykdommer (3 %), tremor (3 %), delirium (3 %), anemi (2 %) og hypotensjon (2 %).

De vanligste bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte nøytropeni (64 %), anemi (34 %), trombocytopeni (29 %), leukopeni (25 %), lymfopeni (9 %), infeksjon med et uspesifisert patogen (8 %) og febril nøytropeni (8 %).

### Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkningene er basert på samlede data fra 6 studier (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohort 1, 2, 3 og 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003] og PILOT [017006]) hos 561 voksne pasienter innenfor doseområdet  $44-120 \times 10^6$  CAR-positive levedyktige T-celler med R/R LBCL, definert som DLBCL, HGBCL, PMBCL og FL3B, som fikk en dose lisokabtagen maraleucel-celler.

Bivirkningsfrekvensen fra kliniske studier er basert på frekvensen av bivirkninger av enhver årsak, hvor andelen hendelser for en bivirkning kan ha andre årsaker.

Rapporterte bivirkninger er presentert under. Bivirkningene er listet opp etter MedDRA organklasser og etter frekvens. Frekvensene er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ). Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 3: Bivirkninger identifisert med Breyanzi**

Organklasser (SOC)	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer <sup>a</sup>	Svært vanlige	Infeksjoner – uspesifisert patogen Bakterielle infeksiøse sykdommer
	Vanlige	Virale infeksiøse sykdommer Fungale infeksiøse sykdommer
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Nøytropeni Anemi

<b>Organklassesystem (SOC)</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkning</b>
		Trombocytopeni Leukopeni Lymfopeni
	Vanlige	Febril nøytropeni Hypofibrinogenemi
	Mindre vanlige	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært vanlige	Cytokinfrigjøringsyndrom Hypogammaglobulinemi
	Mindre vanlige	Hemofagocytisk lymfocytose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hypofosfatemi
	Mindre vanlige	Tumorlysesyndrom
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Insomni
	Vanlige	Delirium <sup>b</sup> Angst
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine <sup>c</sup> Encefalopati <sup>d</sup> Svimmelhet <sup>e</sup> Tremor <sup>f</sup>
	Vanlige	Afasi <sup>g</sup> Perifer nevropati <sup>h</sup> Synsforstyrrelse <sup>j</sup> Ataksi <sup>i</sup> Smaksforstyrrelse <sup>k</sup> Lillehjernesyndrom <sup>l</sup> Cerebrovaskulær forstyrrelse <sup>m</sup> Krampeanfall <sup>n</sup>
	Mindre vanlige	Facialisparalyse Hjerneødem
Hjertesykdommer	Svært vanlige	Takykardi
	Vanlige	Arytmi <sup>o</sup>
	Mindre vanlige	Kardiomyopati
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypotensjon
	Vanlige	Hypertensjon Trombose <sup>p</sup>
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste Dyspné <sup>q</sup>
	Vanlige	Pleuraeffusjon Hypoksi
	Mindre vanlige	Pulmonalt ødem
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme Diaré Obstipasjon Abdominalsmerte Oppkast
	Vanlige	Gastrointestinal blødning <sup>r</sup>

Organklassesystem (SOC)	Frekvens	Bivirkning
Hud og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Akutt nyreskade <sup>s</sup>
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue Pyreksi Ødem <sup>t</sup>
	Vanlige	Frysninger
Skader, forgiftninger og komplikasjoner	Vanlige	Infusjonsrelatert reaksjon

<sup>a</sup> Infeksiøse og parasittære sykdommer er gruppert i henhold til MedDRAs overordnede gruppebetegnelser

<sup>b</sup> Delirium inkluderer agitasjon, delirium, vrangforestillinger, desorientering, hallusinasjon, synshallusinasjon, irritabilitet, rastløshet

<sup>c</sup> Hodepine inkluderer hodepine, migrene, migrene med aura, sinushodepine

<sup>d</sup> Encefalopati inkluderer amnesi, kognitiv forstyrrelse, forvirringstilstand, depersonalisering/derealiseringsforstyrrelse, redusert bevissthetsnivå, oppmerksomhetsforstyrrelse, encefalopati, affektavflating, letargi, leukoencefalopati, tap av bevissthet, hukommelsestap, mental svekkelse, endringer i mentaltilstand, paranoia, somnolens, stupor

<sup>e</sup> Svimmelhet inkluderer svimmelhet, postural svimmelhet, presynkope, synkope

<sup>f</sup> Tremor inkluderer essensiell tremor, intensjonstremor, hviletremor, tremor

<sup>g</sup> Afasi inkluderer afasi, uorganisert tale, dysartri, dysfoni, sakte tale

<sup>h</sup> Perifer nevropati inkluderer demyeliniserende polyneuropati, hyperestesi, hypoestesi, hyporefleksi, perifer nevropati, parestesi, perifer motorisk nevropati, perifer sensorisk nevropati, følellestap

<sup>i</sup> Synsforstyrrelse inkluderer blindhet, unilateral blindhet, blikkparese, mydriasis, nystagmus, tåkesyn, synsfeltdefekt, synssvekkelse

<sup>j</sup> Ataksi inkluderer ataksi og gangforstyrrelse

<sup>k</sup> Smaksforstyrrelse inkluderer dysgeusi, smaksforstyrrelse

<sup>l</sup> Lillehjernesyndrom inkluderer balanseforstyrrelse, dysdiadokokinesi, dyskinesi, dysmetri, nedsatt øye-håndkoordinasjon

<sup>m</sup> Cerebrovaskulær forstyrrelse inkluderer cerebralt infarkt, cerebral venetrombose, intrakraniell blødning, forbigående iskemisk infarkt

<sup>n</sup> Krampefall inkluderer krampefall, status epilepticus

<sup>o</sup> Arytmi inkluderer arytmi, atrieflimmer, total atrioventrikulært blokk, annengrads atrioventrikulært blokk, supraventrikulær takykardi, ventrikulær takykardi

<sup>p</sup> Trombose inkluderer dyp venetrombose, embolisme, venøs embolisme, lungeembolisme, trombose, vena cava-trombose, venøs trombose og venøs trombose i lemmer

<sup>q</sup> Dyspné inkluderer akutt respirasjonssvikt, dyspné, anstrengelsesdyspné, respirasjonssvikt

<sup>r</sup> Gastrointestinal blødning inkluderer mageblødning, blødning fra magesår, gastrointestinal blødning, hematokesi, nedre gastrointestinal blødning, melena, rektal blødning, øvre gastrointestinal blødning

<sup>s</sup> Akutt nyreskade inkluderer akutt nyreskade, økt kreatinin i blod, nedsatt glomerulær filtrasjonsrate, nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon, nyreskade

<sup>t</sup> Ødem inkluderer generalisert ødem, lokalisert ødem, ødem, genitalt ødem, perifert ødem, perifer hevelse, skrotalødem, hevelse

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Cytokinfrigjøringsyndrom*

Hos pasienter som hadde fått én linje med behandling mot LBCL tidligere, oppsto CRS hos 45 % av pasientene, hvorav 1 % opplevde grad 3 CRS (ingen fatale hendelser). Mediantid til oppstått CRS var 4 dager (variasjon: 1 til 63 dager, med øvre grense pga. start av CRS, uten feber, rapportert hos én pasient) og median varighet var 4 dager (variasjon: 1 til 16 dager).

De vanligste manifestasjonene av CRS inkluderte pyreksi (44 %), hypotensjon (12 %), frysninger (5 %), hypoksi (5 %), takykardi (4 %), hodepine (3 %) og fatigue (2 %).

I kliniske studier fikk 42 av 177 (24 %) pasienter tocilizumab og/eller et kortikosteroid mot CRS etter infusjon med Breyanzi. 18 (10 %) pasienter fikk kun tocilizumab, 24 (14 %) fikk tocilizumab og et kortikosteroid og ingen pasienter fikk kun kortikosteroider.

Hos pasienter som hadde fått to eller flere linjer med behandling mot LBCL tidligere, oppsto CRS hos 38 % av pasientene, hvorav 2 % opplevde grad 3 eller 4 (alvorlig eller livstruende) CRS. Det var ingen fatale hendelser. Blant pasientene som døde etter å ha fått Breyanzi hadde 4 pasienter pågående CRS ved dødstidspunktet. Mediantid til oppstått CRS var 4 dager (variasjon: 1 til 14 dager) og median varighet var 5 dager (variasjon: 1 til 17 dager).

Den vanligste manifestasjonen av CRS inkluderte pyreksi (38 %), hypotensjon (18 %), takykardi (13 %), frysninger (9 %), og hypoksi (8 %).

I kliniske studier fikk 74 av 384 (19 %) pasienter tocilizumab og/eller et kortikosteroid mot CRS etter infusjon med Breyanzi. 37 (10 %) pasienter fikk kun tocilizumab, 29 (8 %) fikk tocilizumab og et kortikosteroid og 8 (2 %) fikk kun kortikosteroider. Se pkt. 4.4 for overvåking- og behandlingsveiledning.

#### *Nevrologiske bivirkninger*

Hos pasienter som hadde fått én linje med behandling tidligere mot LBCL, oppsto CAR-T-celleassosierte nevrologiske toksisiteter, vurdert av utprøver, hos 18 % av pasientene som fikk Breyanzi, inkludert grad 3 hos 5 % av pasientene (ingen fatale hendelser). Mediantid til første hendelse oppstod var 8 dager (variasjon: 1 til 63 dager), 97 % av alle nevrologiske toksisiteter oppsto innen de første 8 ukene etter infusjon med Breyanzi. Median varighet av nevrologiske toksisiteter var 6 dager (variasjon: 1 til 89 dager).

De vanligste nevrologiske toksisitetene inkluderte encefalopati (10 %), tremor (8 %), afasi (5 %), svimmelhet (2 %) og hodepine (1 %).

Hos pasienter som hadde fått to eller flere linjer med behandling mot LBCL tidligere, oppsto CAR-T-celleassosierte nevrologiske toksisiteter, vurdert av utprøver, hos 26 % av pasientene som fikk Breyanzi, inkludert grad 3 eller 4 hos 10 % av pasientene (ingen fatale hendelser). Mediantid til første hendelse oppstod var 9 dager (variasjon: 1 til 66 dager), 99 % av alle nevrologiske toksisiteter oppsto innen de første 8 ukene etter infusjon med Breyanzi. Median varighet av nevrologiske toksisiteter var 10 dager (variasjon: 1 til 84 dager).

De vanligste nevrologiske toksisitetene inkluderte encefalopati (18 %), tremor (9 %), afasi (8 %), delirium (7 %), hodepine (4 %), ataksi (3 %) og svimmelhet (3 %). Anfall (2 %) og cerebralt ødem (0,3 %) har også forekommet hos pasienter behandlet med Breyanzi. Se pkt. 4.4 for overvåking- og behandlingsveiledning for nevrologiske toksisiteter.

#### *Febril nøytropeni og infeksjoner*

Febril nøytropeni har blitt observert hos 7 % av pasientene etter å ha fått Breyanzi som fikk én linje med behandling mot LBCL og 9 % av pasientene etter å ha fått Breyanzi som fikk to eller flere linjer med behandling.

Hos pasienter som hadde fått én linje med behandling mot LBCL tidligere, oppsto infeksjoner (alle grader) hos 25 % av pasientene. Infeksjoner av grad 3 eller høyere oppsto hos 10 % av pasientene. Infeksjoner av grad 3 eller høyere med et uspesifisert patogen oppsto hos 3 % av pasientene, bakterielle infeksjoner oppsto hos 5 % av pasientene, virale og fungale infeksjoner oppsto hos henholdsvis 2 % og ingen av pasientene.



Hos pasienter som hadde fått to eller flere linjer med behandling mot LBCL tidligere, oppsto infeksjoner (alle grader) hos 38 % av pasientene. Infeksjoner av grad 3 eller høyere oppsto hos 12 % av pasientene. Infeksjoner av grad 3 eller høyere med et uspesifisert patogen oppsto hos 8 % av pasientene, bakterielle infeksjoner oppsto hos 4 % av pasientene, virale og fungale infeksjoner oppsto hos 1 % av pasientene.

Opportunistiske infeksjoner (alle grader) har blitt observert hos 2 % av de 177 pasientene behandlet med Breyanzi som hadde fått én linje med behandling mot LBCL tidligere. Opportunistiske infeksjoner av grad 3 eller høyere forekom hos 1 % av pasientene. Opportunistiske infeksjoner (alle grader) har blitt observert hos 3 % av de 384 pasientene behandlet med Breyanzi som hadde fått to eller flere linjer med behandling mot LBCL tidligere. Opportunistiske infeksjoner av grad 3 eller høyere forekom hos 1 % av pasientene.

Ingen fatale infeksjoner ble rapportert hos de 177 pasientene behandlet med Breyanzi som hadde fått én linje med behandling mot LBCL tidligere. Fire fatale infeksjoner ble rapportert hos de 384 pasientene behandlet med Breyanzi som hadde fått to eller flere linjer med behandling mot LBCL tidligere i samlede LBCL-studier. Av disse var én rapportert som en fatal opportunistisk infeksjon. Se pkt. 4.4 for overvåking og behandlingsveiledning.

#### *Langvarige cytopenier*

Hos pasienter som hadde fått én linje med behandling mot LBCL tidligere, oppsto cytopenier av grad 3 eller høyere som var tilstede ved dag 35 etter administrering av Breyanzi hos 35 % av pasientene, og inkluderte trombocytopeni (28 %), nøytropeni (26 %) og anemi (9 %).

Av de totalt 177 pasientene behandlet i TRANSFORM, PILOT og TRANSCEND WORLD (kohort 2) med laboratoriefunn på dag 35 med trombocytopeni av grad 3-4 (n = 50) eller nøytropeni av grad 3-4 (n = 26) eller anemi av grad 3-4 (n = 15), og hvor oppfølgingsresultater for cytopeni var tilgjengelig, var mediantid i dager (min, maks) til forbedring (cytopeni forbedret til grad 2 eller under) som følger: trombocytopeni 31 dager (4, 309), nøytropeni 31 dager (17, 339) og anemi 22 dager (4, 64).

Hos pasienter som hadde fått to eller flere linjer med behandling mot LBCL tidligere oppsto cytopenier av grad 3 eller høyere som var tilstede ved dag 29 etter administrasjon av Breyanzi hos 38 % av pasientene, og inkluderte trombocytopeni (31 %), nøytropeni (21 %) og anemi (7 %). Se pkt. 4.4 for overvåking og behandlingsveiledning.

Av de totalt 384 pasientene behandlet i TRANSCEND, TRANSCEND WORLD (kohort 1, 3 og 7), PLATFORM og OUTREACH med laboratoriefunn på dag 29 med trombocytopeni av grad 3-4 (n = 117) eller nøytropeni av grad 3-4 (n = 80) eller anemi av grad 3-4 (n = 27), og hvor oppfølgingsresultater for cytopeni var tilgjengelig, var mediantid i dager (min, maks) til forbedring (cytopeni forbedret til grad 2 eller under) som følger: trombocytopeni 30 dager (2, 329), nøytropeni 29 dager (3, 337) og anemi 15 dager (3, 78).

#### *Hypogammaglobulinemi*

Hos pasienter som hadde fått én linje med behandling mot LBCL tidligere oppsto hypogammaglobulinemi hos 7 % av pasientene. Hos pasienter som hadde fått to eller flere linjer med behandling mot LBCL tidligere oppsto hypogammaglobulinemi hos 11 % av pasientene. Se pkt. 4.4 for overvåking og behandlingsveiledning.

#### Immunogenitet

Breyanzi har potensiale til å indusere antistoffer mot dette legemidlet. Humoral immunogenitet av Breyanzi målt ved å bestemme anti-CAR antistoffer før og etter administrering. Hos pasienter som hadde fått én linje med behandling mot LBCL tidligere (TRANSFORM, PILOT og TRANSCEND WORLD, kohort 2) ble preeksisterende antiterapeutiske antistoffer (ATAer) påvist hos 0,6 % (1/169) av pasientene

og behandlingsinduserte ATAer ble påvist hos 4 % (7/168) av pasientene. I de samlede studiene på pasienter som hadde fått to eller flere linjer med behandling mot LBCL tidligere (TRANSCEND og TRANSCEND WORLD, kohort 1 og 3) ble preeksisterende antiterapeutiske antistoffer (ATAer) påvist hos 9 % (29/263) av pasientene og behandlingsinduserte eller behandlingsboostede ATAer ble påvist hos 16 % (48/304) av pasientene. Forholdet mellom ATA-status og effekt, sikkerhet eller farmakokinetikk var ikke konklusive på grunn av det begrensede antallet pasienter med ATAer.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).\*

## **4.9 Overdosering**

Ingen data fra kliniske studier er tilgjengelig når det gjelder overdosering av Breyanzi.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre neoplastiske agenter, ATC-kode: ennå ikke tildelt

#### Virkningsmekanisme

Breyanzi er en CD19-rettet immunterapi med genmodifiserte autologe celler som administreres som en definert komposisjon for å redusere variabilitet i dosen med CD8+ og CD4+ T-celler. CAR består av et murint FMC63 monoklonalt antistoff-derivert enkelttrådet variabelt fragment (scFv), IgG4 hengselsregion, CD28 transmembrandomene, 4-1BB (CD137) kostimulatoromene og CD3-zeta aktiveringsdomene. CD3-zeta-signalisering er kritisk for initiering av T-celle-aktivering og antitumoraktivitet, mens 4-1BB (CD137)-signalisering forsterker ekspansjonen og persistensen av Breyanzi (se også pkt. 5.2).

CAR-binding til CD19 uttrykt på celleoverflaten av tumor- og normale B-celler induserer aktivering og proliferasjon av CAR-T-celler, frigjøring av proinflammatoriske cytokiner og cytotoxisk dreping av målceller.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *TRANSFORM*

Effekten og sikkerheten til Breyanzi ble sammenlignet med standardbehandling («standard of care», SOC) i en fase 3, randomisert, åpen, parallellgruppe multisenterstudie, TRANSFORM (BCM-003), hos voksne pasienter med storcellet non-Hodgkin B-cellelymfom, primært refraktært til eller relapsert innen 12 måneder med initiell behandling, som var kandidater for hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT). SOC bestod av redningsbehandling med immunkjemoterapi etterfulgt av høydose kjemoterapi (HDCT) og autolog HSCT. Studien inkluderte pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) ikke ellers spesifisert (NOS), *de novo* eller transformert indolent non-Hodgkin lymfom (NHL), høygradig B-cellelymfom med MYC- og BCL2- og/eller BCL6-rearrangering med DLBCL-histologi (dobbel-/trippel-hit lymfom [DHL/THL]), primært mediastinalt storcelle B-cellelymfom (PMBCL), T-celle/histocyttrikt storcellet B-cellelymfom (THRBCL) eller follikulært lymfom grad 3B (FL3B), etter WHO sin klassifisering fra 2016. Studien inkluderte pasienter med ECOG funksjonsstatus  $\leq 1$ , og

pasienter med sekundært CNS-lymfominvolvering kunne inkluderes i studien BCM-003 hvis nytte/risikobalansen ble vurdert til å være positiv av utprøveren for den individuelle pasienten.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier ble valgt for å sikre adekvat organfunksjon og blodstatus for HSCT. Studien ekskluderte pasienter med kreatininclearance mindre enn 45 ml/min, alaninaminotransferase (ALAT) > 5 ganger øvre grense av normalområdet (ULN) eller venstre ventrikulær ejectivesfraksjon <  $50 \times 10^9$  celler/l ved fravær av benmargsinvolvering.

Pasienter ble randomisert 1:1 for å få enten Breyanzi eller SOC. Randomisering ble stratifisert ved respons på førstelinjebehandling og sekundær aldersjustert internasjonal prognoseindeks (sAAPI) (0 til 1 vs. 2 til 3). Pasienter randomisert til å få Breyanzi fikk lymfodepleterende kjemoterapi bestående av samtidig behandling med fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup>/dag og syklofosamid 300 mg/m<sup>2</sup>/dag i 3 dager etterfulgt av infusjon med Breyanzi 2 til 7 dager etter fullført lymfodepleterende kjemoterapi.

I Breyanzi-armen ble det tillatt med kjemoterapi mellom aferesen og starten på den lymfodepleterende kjemoterapien («bridging chemotherapy») med 1 syklus med immunkjemoterapi (dvs. rituksimab, deksametason, cytarabin og cisplatin [R-DHAP], rituksimab, ifosfamid, karboplatin og etoposid [R-ICE] eller rituksimab, gemcitabin, deksametason og cisplatin [R-GDP]). Alle pasienter randomisert til SOC-armen fikk 3 sykluser med redningsimmunkjemoterapi (dvs. R-DHAP, R-ICE eller R-GDP). Pasienter som responderte (komplett respons [CR] og partiell respons [PR]) etter 3 sykluser skulle fortsette med HDCT og autolog HSCT. Pasienter som fikk SOC-behandling fikk lov til å få Breyanzi dersom de ikke oppnådde CR eller PR etter 3 sykluser med redningsimmunkjemoterapi, eller hadde sykdomsprogresjon på noe som helst tidspunkt, eller hvis pasienten måtte starte på en ny behandling pga. bekymring om effekt.

Av de 92 pasientene behandlet med Breyanzi fikk 58 (63 %) kreftbehandling for sykdomskontroll («bridging therapy»), 89 (97 %) fikk Breyanzi og 1 (1 %) pasient fikk ubekreftet legemiddel. To pasienter fikk ikke Breyanzi. Av disse 2 (2 %) pasientene fikk 1 (1 %) ikke Breyanzi på grunn av produksjonsfeil og 1 (1 %) pasient trakk tilbake samtykket før behandling. Median dose Breyanzi var  $99,9 \times 10^6$  CAR-positive levedyktige T-celler (variasjon:  $97-103 \times 10^6$  CAR-positive levedyktige T-celler).

Av de 92 pasientene randomisert til SOC begynte 91 (99 %) på behandling. Én (1 %) pasient trakk tilbake samtykket før behandlingsstart. 43 (47 %) pasienter fullførte immunkjemoterapi, HDCT- og HSCT-behandling. 58 (63 %) av pasientene fikk Breyanzi som videre behandling etter å ha feilet SOC-behandling.

Effektanalysene ble basert på ITT-analysesettet (n = 184), som var definert som alle pasienter randomisert til en behandlingsarm.

Mediantid fra leukaferese til produkttilgjengelighet var 26 dager (variasjon: 19 til 84 dager) og mediantid fra leukaferese til infusjon var 36 dager (variasjon: 25 til 91 dager).

Tabell 4 oppsummerer baseline pasient- og sykdomskaraktistikker i TRANSFORM-studien.

**Tabell 4: Baseline demografiske og sykdomsrelaterte karakteristikk for TRANSFORM («intention-to-treat» [ITT] analysesett)**

Karakteristikk	Breyanzi (N = 92)	SOC (N = 92)
Medianalder, år (variasjon)	60,0 (20, 74)	58,0 (26, 75)
≥ 65 år til < 75 år, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥ 75 år, n (%)	0	2 (2,2)
Kjønn, n (%)		
Menn	44 (47,8)	61 (66,3)
Kvinner	48 (52,2)	31 (33,7)
ECOG funksjonsstatus (ved screening)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38)
Sykdomshistologi subtype, n (%)		
DLBCL, NOS	53 (57,6)	50 (54,3)
DLBCL transformert fra indolent lymfom	7 (7,6)	8 (8,7)
Høygradig B-cellelymfom <sup>a</sup>	22 (23,9)	21 (22,8)
PMBCL	8 (8,7)	9 (9,8)
FL3B	1 (1,1)	0
T-cellerikt/histiocyttrikt storcellet B-cellelymfom	1 (1,1)	4 (4,3)
Kjemorefraktær <sup>b</sup> , n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Refraktær <sup>c</sup> , n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Relapsert <sup>d</sup> , n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)
Bekreftet CNS-involvering, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
Aldri oppnådd CR fra tidligere behandlinger, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

<sup>a</sup> Kjemorefraktær er definert som å oppleve stabil sykdom (SD) eller progressiv sykdom (PD) mot siste kjemoholdige regime

<sup>b</sup> Status var refraktær hvis en pasient oppnådde SD, PD, PR eller CR med relapsing for 3 måneder.

<sup>c</sup> Status var relapsert hvis en pasient oppnådde CR med relapsing ved eller etter varighet i minst 3 måneder, men ikke lenger enn 12 måneder.

Studien demonstrerte statistisk signifikante forbedringer i det primære endepunktet for hendelsesfri overlevelse (EFS) og viktige sekundære endepunkter for komplett responsrate (CR) og progresjonsfri overlevelse (PFS) for pasienter randomisert til å få Breyanzi sammenlignet med SOC. Effekt ble basert på EFS bestemt ved en uavhengig bedømmelseskommité (IRC) ved å bruke Lugano-kriteriene fra 2014 (tabell 5, figur 1). EFS ble definert som tid fra randomisering til død av enhver årsak, progressiv sykdom, feilet å oppnå CR eller PR innen 9 uker etter randomisering (etter 3 sykluser med redningsimmunkjemoterapi og 5 uker etter infusjon med Breyanzi) eller start med ny antineoplastisk behandling pga. bekymringer om effekt, hva enn som forekommer først. Ved en prespesifisert interimanalyse ved 80 % av informasjonsfraksjonen med en median oppfølgingstid i studien på 6,2 måneder (variasjon 0,9 til 20 måneder), demonstrerte Breyanzi en statistisk signifikant forbedring i EFS sammenlignet med SOC-armen (HR = 0,349 [95 % KI: 0,229, 0,530], ensidig p-verdi < 0,0001). P-verdien ble sammenlignet med 0,012 av allokert alfa for den forhåndsspesifiserte interimanalysen. Breyanzi demonstrerte en forbedring sammenlignet med SOC ved DLBCL (n = 60, HR: 0,357 [95 % KI: 0,204, 0,625]) og HGBCL (n = 22, HR: 0,413 [95 % KI: 0,189, 0,904])

Resultatene av den påfølgende primæranalysen (vist i tabell 5 og figur 1), med en median oppfølgingstid i studien på 17,5 måneder (variasjon 0,9 til 37 måneder), stemte overens med interimanalysen.

**Tabell 5: TRANSFORM-studien: Responsrate, hendelsesfri overlevelse, progresjonsfri overlevelse hos pasienter med relapsert eller refraktært LBCL (ITT-analysesett)**

Utfall <sup>a</sup>	Breyanzi-armen (N = 92)	SOC-armen (N = 92)
<b>Hendelsesfri overlevelse, (måneder)</b>		
Antall hendelser n, (%)	44 (47,8)	71 (77,2)
Median [95 % KI] <sup>b</sup>	NR (9,5, NR)	2,4 (2,2, 4,9)
Hasard ratio [95 % KI] <sup>c</sup>	0,356 [0,243, 0,522]	
<b>Komplett responsrate,</b>		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
Tosidig [95 % KI]	[63,7, 82,5]	[33,2, 54,2]
Ensidig p-verdi <sup>d,e</sup>	< 0,0001	
<b>Progresjonsfri overlevelse, (måneder)</b>		
Antall hendelser n, (%)	37 (40,2)	52 (56,5)
Median [95 % KI] <sup>b</sup>	NR (12,6, NR)	6,2 (4,3, 8,6)
Hasard ratio [95 % KI] <sup>c</sup>	0,400 [0,261, 0,615]	
Ensidig p-verdi <sup>c,d</sup>	< 0,0001	
<b>Total overlevelse (OS), (måneder)</b>		
Antall hendelser n, (%)	28 (30,4)	38 (41,3)
Median [95 % KI] <sup>b</sup>	NR (29,5, NR)	29,9 (17,9, NR)
Hasard ratio [95 % KI] <sup>c</sup>	0,724 [0,443, 1,183]	

NR = ikke oppnådd; KI = konfidensintervall.

<sup>a</sup> I henhold til Lugano-kriteriene, som vurdert av en IRC.

<sup>b</sup> Kaplan-Meier-estimat

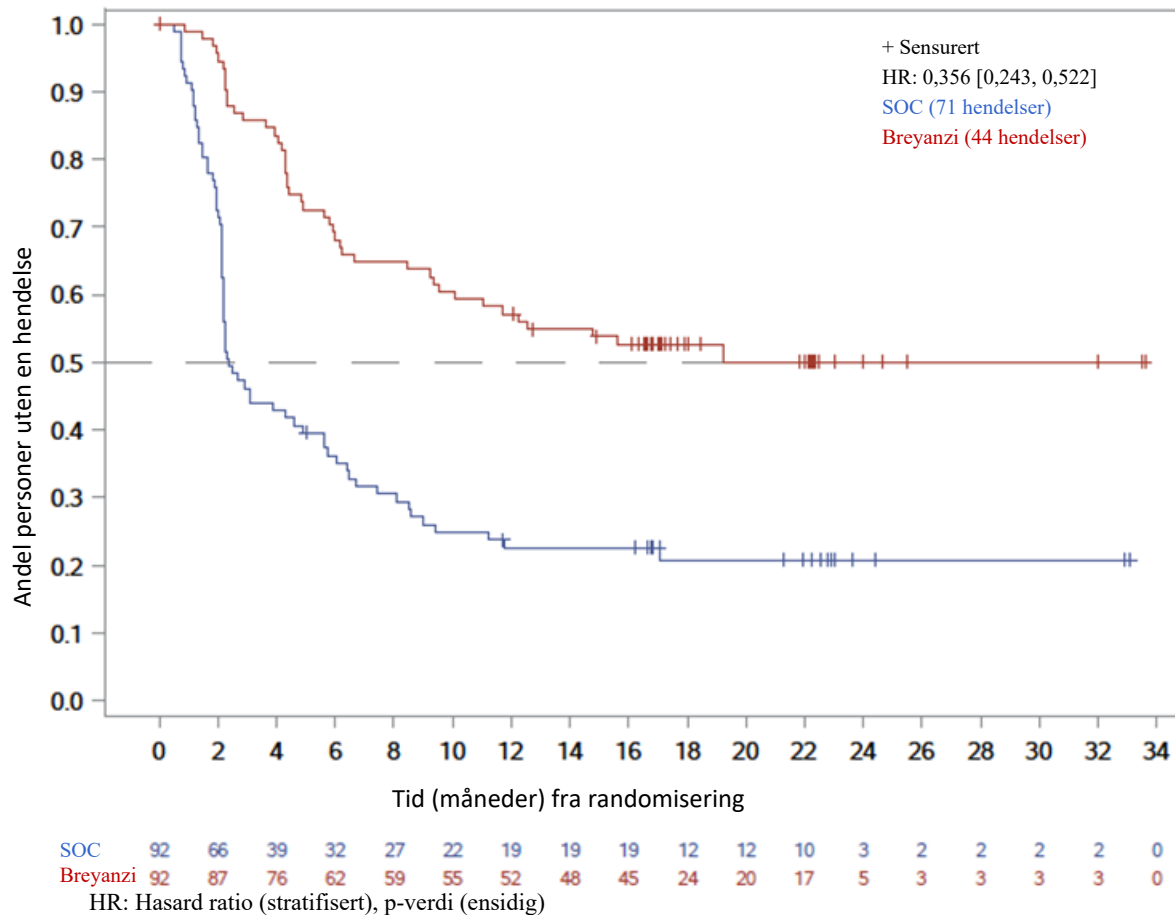
<sup>c</sup> Basert på en stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

<sup>d</sup> p-verdi er sammenlignet med 0,021 av allokert alfa for den primære analysen.

<sup>e</sup> Cochran-Mantel-Haenszel-test.

Av de 92 pasientene i Breyanzi-armen hadde 80 (68 CR,12 PR) en respons med en total responsrate på 87 %.

**Figur 1: Kaplan-Meierplott av hendelsesfri overlevelse basert på IRC-vurdering (ITT-analysesett)**



### TRANSCEND

Effekten og sikkerheten til Breyanzi ble evaluert i en åpen, multisenter enarmet studie, TRANSCEND (017001), hos pasienter med relapserende eller refraktær (R/R) aggressiv B-celle non-Hodgkin lymfom (NHL). Egnede pasienter var  $\geq 18$  år med R/R DLBCL ikke ellers spesifisert (NOS), etter WHO sin klassifisering fra 2008, inkludert DLBCL som oppsto fra indolent lymfom (transformert fra follikulært lymfom, marginalsonelymfom, kronisk lymfocytisk leukemi/småcellet lymfocytisk leukemi, Waldenstrøms makroglobulinemi eller andre), og høygradig B-cellelymfom, primær mediastinal storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B), som hadde fått minst 2 behandlingslinjer, eller etter autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Pasienter med andre subtyper av DLBCL er ikke inkludert i studien, og nytte-risiko er ikke fastslått. Studien inkluderte pasienter med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus  $< 2$ , tidligere autolog og/eller allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) og sekundær CNS-lymfominvolvering. Pasienter som mottok tidligere CD19-rettet terapi var kvalifisert forutsatt at CD19-positivitet ble bekreftet ved tumorbiopsi når som helst etter CD19-rettet behandling. Studien ekskluderte pasienter med kreatininclearance på under 30 ml/min, alaninaminotransferase  $> 5$  ganger øvre normalgrense, eller venstre ventrikulær ejeleksjonsfraksjon  $< 40\%$ .

Det var ingen minimumskrav for blodtelling; pasienter var egnet for inklusjon hvis det ble vurdert av utprøver at de hadde tilstrekkelig benmargsfunksjon til å få lymfodepleterende kjemoterapi. Se tabell 6 for baseline demografi og sykdomsrelaterte karakteristikker.

Behandling besto av lymfodepleterende (LD) kjemoterapi, fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup>/dag og syklofosamid 300 mg/m<sup>2</sup>/dag i 3 dager, etterfulgt av Breyanzi 2 til 7 dager senere.

Kreftbehandling for sykdomskontroll («bridging therapy») var tillatt mellom afaese og lymfodeplesjon. Av de 229 pasientene behandlet med Breyanzi fikk 137 (60 %) kreftbehandling for sykdomskontroll, type og varighet av «bridging therapy» ble overlatt til utprøvers vurdering.

Mediantid fra leukaferese til produkttilgjengelighet var 24 dager (variasjon: 17 til 51 dager). I tillegg var mediantid fra leukaferese til infusjon 38,5 dager (variasjon: 27 til 156 dager).

Av 298 pasienter som gjennomgikk leukaferese og som fikk Breyanzi tilberedt i doseområdet  $44-120 \times 10^6$  CAR-positive levedyktige T-celler, fikk 229 (77 %) pasienter Breyanzi og 69 (23 %) pasienter fikk ikke Breyanzi. Av de 69 pasientene var det 27 (39 %) produksjonsfeil som inkluderte 2 pasienter som ikke fikk Breyanzi og 25 pasienter som fikk behandling med et utprøvningspreparat som ikke oppfylte spesifikasjonene for frigivelse. 42 (61 %) andre pasienter ble ikke behandlet med Breyanzi, hvor den vanligste grunnen var død (n = 29) eller sykdomskomplikasjoner (n = 6). Blant pasientene behandlet innenfor området  $44-120 \times 10^6$  CAR-positive levedyktige T-celler var mediandosene av Breyanzi  $87 \times 10^6$  CAR-positive levedyktige CART-celler.

Antall pasienter som var evaluerbare for effekt var 216 (effektsett). 13 pasienter var ikke evaluerbare for effekt, inkludert 10 pasienter som ikke hadde baseline positronemisjonstomografi-positiv (PET+) sykdom, eller bekreftet PET+ sykdom etter kreftbehandling for sykdomskontroll i henhold til en uavhengig vurderingskomité (IRC), og 3 av andre årsaker.

Tabell 6 oppsummerer baseline pasient- og sykdomskarakteristikker i TRANSCEND-studien.

**Tabell 6: Baseline demografiske og sykdomsrelaterte karakteristikk for TRANSCEND**

<b>Karakteristikk</b>	<b>Alle som fikk leukaferese (N = 298)</b>	<b>Breyanzi-behandlet (N = 229)</b>
Medianalder, år (variasjon)	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)
Kjønn, n (%)		
Menn	197 (66,1)	153 (66,8)
Kvinner	101 (33,9)	76 (33,2)
Tidligere HSCT, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Autolog HSCT	100 (33,6)	84 (36,7)
Allogen HSCT	11 (3,7)	8 (3,5)
ECOG funksjonsstatus (ved screening)		
ECOG 0-1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
Sykdomshistologi subtype, n (%)		
DLBCL, NOS	142 (47,7)	117 (51,1)
DLBCL transformert fra indolent lymfom	87 (29,2)	60 (26,2)
Høygradig B-cellelymfom <sup>a</sup>	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)

<b>Karakteristikk</b>	<b>Alle som fikk leukaferese (N = 298)</b>	<b>Breyanzi-behandlet (N = 229)</b>
Medianantall tidligere behandlinger (variasjon)	3 (1-12)	3 (1-8)
Kjemorefraktær <sup>b</sup> , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Refraktær <sup>c</sup> , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Relapserende <sup>d</sup> , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Sekundær CNS-lymfom ved tidspunktet for infusjon med Breyanzi, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Aldri oppnådd CR fra tidligere behandlinger, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

<sup>a</sup> MYC og BCL2 og/eller BCL6 rearrangeringer med DLBCL-histologi.

<sup>b</sup> Kjemorefraktær er definert som å oppleve stabil sykdom (SD) eller progressiv sykdom (PD) mot siste kjemo-holdige regime eller tilbakefall < 12 måneder etter autolog stamcelletransplantasjon.

<sup>c</sup> Status var refraktær hvis en pasient oppnådde mindre enn komplett respons (CR) på siste tidligere behandling.

<sup>d</sup> Status var relapserende hvis en pasient oppnådde CR på siste tidligere behandling.

Effekt ble vurdert på basis av det primære endepunktet, total responsrate (ORR), og sekundære endepunkt som inkluderte CR-rate, varighet av respons (DOR) som bestemt av en uavhengig vurderingskomité (IRC) (tabell 7 og figur 2). Median oppfølgingstid i studien var 20,5 måneder (variasjon 0,2 til 60,9 måneder).

**Tabell 7: TRANSCEND-studien: Responsrate, varighet av respons (IRC-vurdering)**

	<b>Alle som fikk leukaferese (N = 298)</b>	<b>Effektsett (N = 216)</b>
<b>Total responsrate<sup>a</sup>, n (%)</b> [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]
<b>Varighet av respons (DOR)<sup>a,b</sup> (måneder)</b>	n = 179	n = 157
Median	16,8	20,5
[95% KI] <sup>c</sup>	[8,0, NR]	[8,2, NR]
Variasjon	0,0, 34,3+	0,0, 34,3+
<b>DOR hvis beste respons er CR<sup>a,b</sup> (måneder)</b>	n = 128	n = 115
Median	26,1	26,1
[95% KI] <sup>c</sup>	[23,1, NR]	23,1, NR]
Variasjon	0,0, 34,3+	0,0, 34,3+

KI=konfidensintervall, CR=komplett respons, IRC=uavhengig vurderingskomité, KM=Kaplan-Meier, NR=ikke oppnådd

<sup>a</sup> Per Lugano 2014-kriterier, som vurdert av IRC.

<sup>b</sup> Dødsfall etter oppstart av kreftbehandling ble vurdert som hendelser

<sup>c</sup> KM-metode ble brukt for å oppnå 2-sidig 95 % KIer.

+ Pågående.



Mediantid til respons (CR eller partiell respons [PR]) var 1,0 måned (variasjon: 0,7 til 8,9 måneder). Mediantid til CR var 1,0 måned (variasjon: 0,8 til 12,5 måneder). Responsvarighet var lengre hos pasienter som oppnådde CR, sammenlignet med pasienter med PR som beste respons.

6 pasienter med sekundært CNS-lymfom ble behandlet og var evaluerbare for effekt i TRANSCEND-studien. 3 av de 6 pasientene oppnådde CR, 2 av 3 pasienter hadde varig remisjon på 23 måneder som var opprettholdt ved studieslutt. Sikkerhetsprofilen til disse pasientene med sekundær CNS-lymfom samsvarte med det som var observert i den totale populasjonen.

I effektsettet var ORR-resultatet for PMBCL og FL3B henholdsvis 79 % (11/14 pasienter) og 100 % (4/4 pasienter). CR-ratene var 59 % for PMBCL og 100 % for FL3B. Sikkerhetsprofilen samsvarte på tvers av disse undergruppene.

I effektsettet var ORR-resultatet hos pasienter med DLBCL transformert (t) fra tidligere indolent lymfom fra follikulært lymfom (FL), marginalsonelymfom (MZL), kronisk lymfatisk leukemi/småcellet lymfocytært lymfom (KLL/SLL) og Waldenströms makroglobulinemi (WM) var henholdsvis 86 % (38/44 pasienter), 43 % (3/7 pasienter), 50 % (2/4 pasienter) og 50 % (1/2 pasienter). CR-ratene var henholdsvis 61,4 % for tFL, 29 % for tMZL, 25 % for tCLL/SLL (Richters syndrom) og 0 % for WM. Sikkerhetsprofilen samsvarte på tvers av disse undergruppene. Varige remisjoner (dvs. DOR  $\geq$  12 måneder) ble observert hos pasienter med tFL og tMZL, men det er svært begrenset erfaring hos pasienter med tCLL/SLL (4 pasienter) og tWM (2 pasienter) hvor maksimal DOR på henholdsvis 2 og 5,3 måneder ble observert. Sikkerhetsprofilen samsvarte på tvers av disse undergruppene.

I kliniske studier med Breyanzi var 89 (39 %) av de 229 pasientene i TRANSCEND 65 år eller eldre og 19 (8 %) var 75 år eller eldre. Sikkerheten eller effekten til Breyanzi observert hos disse pasientene og hos yngre pasienter var lignende.

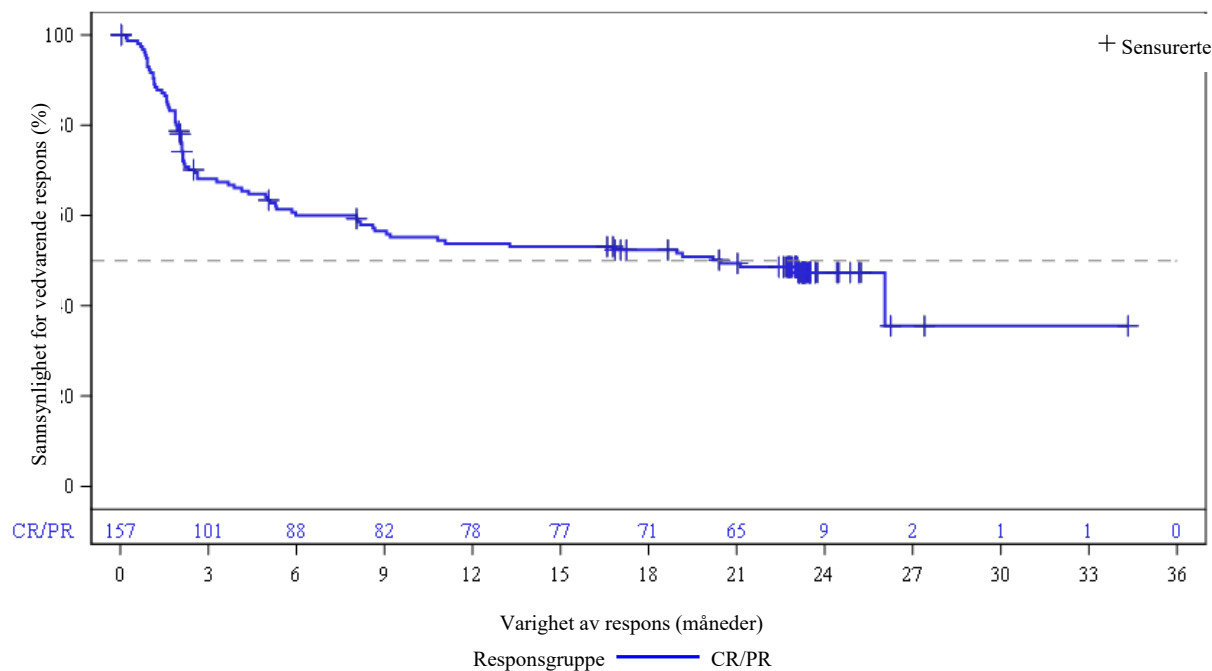
11 pasienter mottok tidligere CD19-rettet terapi og hadde effekt- og sikkerhetsutfall tilsvarende den totale populasjonen. Alle pasientene hadde CD19-ekspressjon før infusjon med Breyanzi.

Det er begrenset erfaring med bruk av Breyanzi hos pasienter med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus på 2 før aferese (4 pasienter) og tidligere alloge HSCT (8 pasienter).

Blant 229 pasienter behandlet med Breyanzi, fikk flertallet av pasientene (n = 209) Breyanzi innenfor det anbefalte forholdet CD4:CD8 på 0,8 - 1,2. Det er begrenset erfaring med bruk av Breyanzi utenfor dette CD4:CD8 forholdet (n = 19 over 1,2, n = 1 under 0,8) som derfor gir en begrenset tolkning av dataene i denne undergruppen.

Av de 115 pasientene som oppnådde CR hadde 82 (71 %) remisjon som varte i minst 6 måneder og 74 (64 %) hadde remisjon som varte i minst 12 måneder.

**Figur 2: Varighet av respons for respondere vurdert av IRC etter beste totale respons, TRANSCEND, effektsett**



CR=komplett respons, PR=partiell respons  
Dødsfall etter oppstart av kreftbehandling ble vurdert som hendelser

11 forsøkspersoner med hepatitt B eller hepatitt C i anamnesen ble behandlet med Breyanzi uten reaktivering av hepatitt, mens de fikk antiviral suppressiv behandling i samsvar med kliniske retningslinjer (se pkt. 4.4).

#### TRANSCEND WORLD

TRANSCEND WORLD er en pågående énarmeret multisenter fase 2-studie. I kohort 1 er målet å oppnå klinisk erfaring med Breyanzi i Europa for behandling av voksne pasienter 3L+ storcellet B-cellelymfom, definert som R/R DLBCL (DLBCL NOS [de novo], transformert FL), høygradig B-cellelymfom med MYC og BCL2 og/eller BCL6 rearrangeringer med DLBCL-histologi og FL3B iflg. WHO-klassifisering. Pasienter som tidligere var behandlet med CD19-rettet terapi ble ekskludert. Se tabell 8 for baseline pasient- og sykdomsrelaterte karakteristikk.

**Tabell 8: Baseline demografiske og sykdomsrelaterte karakteristikk for TRANSCEND WORLD (kohort 1)**

Karakteristikk	Alle som fikk leukaferese (N=45)	Breyanzi-behandlet (N=36)
Medianalder, år (variasjon)	64,0 (26, 73)	61,5 (26,0, 72,0)
≥ 65 år, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 år, n (%)	0	0
Kjønn, n (%)		
Menn	30 (66,7)	25 (69,4)
Kvinner	15 (33,3)	11 (30,6)

<b>Karakteristikk</b>	<b>Alle som fikk leukaferese (N=45)</b>	<b>Breyanzi-behandlet (N=36)</b>
Tidligere HSCT, n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
Autolog HSCT	14 (31,1)	12 (33,3)
Allogen HSCT	0	0
ECOG funksjonsstatus (ved screening)		
ECOG 0, n (%)	26 (57,8)	19 (52,8)
ECOG 1, n (%)	18 (40,0)	16 (44,4)
ECOG 2, n (%)	1 (2,2)	1 (2,8)
Sykdomshistologi subtype, n (%)		
DLBCL, NOS	36 (80,0)	31 (86,1)
Høygradig B-cellelymfom <sup>a</sup>	7 (15,6)	4 (11,1)
PMBCL	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Kjemorefraktær <sup>b</sup> , n (%)	34 (82,2)	29 (80,6)
Refraktær <sup>c</sup> , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Relapserende <sup>d</sup> , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

<sup>a</sup> MYC og BCL2 og/eller BCL6 rearrangeringer med DLBCL-histologi.

<sup>b</sup> Kjemorefraktær er definert som å oppleve stabil sykdom (SD) eller progressiv sykdom (PD) mot siste kjemo-holdige regime eller tilbakefall < 12 måneder etter autolog stamcelletransplantasjon.

<sup>c</sup> Status var refraktær hvis en pasient oppnådde mindre enn komplett respons (CR) mot siste tidligere behandling.

<sup>d</sup> Status var relapserende hvis en pasient oppnådde CR mot siste tidligere behandling.

Ved cut-off-tidspunktet for data (28. oktober 2021) hadde 45 pasienter i kohort 1 gjennomgått leukaferese og 36 pasienter hadde blitt behandlet med Breyanzi, med en median oppfølgingstid på 15,8 måneder. Mediantid fra leukaferese til produkttilgjengelighet var 29 dager (variasjon: 24 til 38 dager). I gruppen behandlet med Breyanzi var ORR 61,1 % (95 % KI: 43,5-76,9), og CR-raten var 33,3 % (95 % KI: 18,6-51,0). Sykdomsbyrden og baseline demografi antydte avansert aggressiv sykdomskarakteristikk. Sikkerhetsprofilen til Breyanzi samsvarer med den totale samlede sikkerhetspopulasjonen. Se pkt. 4.8 for bivirkninger assosiert med lisokabtagen maraleucel.

### *Pediatrik populasjon*

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Breyanzi i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen hos pediatrike pasienter som veier minst 6 kg for behandlingen av modne B-celle neoplasmer (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Etter infusjon viste Breyanzi en initiell ekspansjon etterfulgt av en bi-eksponensiell nedgang. I TRANSCEND, hos pasienter som fikk to eller flere linjer med behandlinger mot LBCL tidligere, var mediantid til maksimal ekspansjon i perifert blod forekom 11 dager etter første infusjon. Breyanzi var tilstede i perifert blod i opptil 2 år.

Hos pasienter som fikk én linje med behandling mot LBCL tidligere (TRANSFORM), var median  $C_{maks}$  i respondere (N = 76) og ikke-respondere (N = 7) henholdsvis 33 285 og 95 618 kopier/ $\mu$ g. Median  $AUC_{0-28d}$  i respondere og ikke-respondere henholdsvis 268 887 og 733 406 dag\*kopier/ $\mu$ g.

I TRANSCEND hadde respondere (N = 150) en 2,85-ganger høyere median  $C_{maks}$  enn ikke-respondere (N = 45) (33 766,0 vs. 11 846,0 kopier/mikrogram). Respondere hadde en 2,22-ganger høyere median  $AUC_{0-28d}$  enn ikke-respondere (257 769,0 vs. 116 237,3 dag\*kopier/mikrogram).

I TRANSCEND hadde pasienter < 65 år (N = 145) en henholdsvis 2,93-ganger og 2,35-ganger høyere median  $C_{maks}$  og  $AUC_{0-28d}$ , sammenlignet med pasienter  $\geq$  65 år (N = 102, inkludert 77 pasienter i alderen 65-74 år, 24 i alderen 75-84 år, og 1 i alderen > 85 år). Kjønn og kroppsvekt viste ikke et klart forhold til  $C_{maks}$  og  $AUC_{0-28d}$ .

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen studier på gentoksisitet eller karsinogenitet har blitt utført.

*In vitro* ekspansjonstudier fra friske donorer og pasienter viste ingen evidens for transformasjon og/eller immortilisering og ingen selektiv integrasjon nær relevante gener i Breyanzi T-celler.

Gitt legemidlets natur, har det ikke blitt utført prekliniske studier på fertilitet, reproduksjon og utvikling.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpetoffer

Cryostor CS10  
Natriumklorid  
Natriumglukonat  
Natriumacetattrihydrat  
Kaliumklorid  
Magnesiumklorid  
Human albumin  
N-acetyl-DL-tryptofan  
Kaprylsyre  
Vann til injeksjonsvæsker

### 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### 6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass ved oppbevaring i dampfasen av flytende nitrogen

13 måneder.

Etter tining

Legemidlet skal administreres umiddelbart etter tining. Oppbevaringstid og -betingelser skal ikke være over 2 timer ved romtemperatur (15 °C-25 °C).

Skal ikke fryses på nytt.

#### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

For oppbevaringsbetingelser etter tining av legemidlet, se pkt. 6.3.

#### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Breyanzi kommer i kryopreserverte hetteglass lagd av syklisk olefin kopolymer. Hvert 5 ml hetteglass inneholder 4,6 ml celledispersjon.

De CAR-positive levedyktige T-cellene (cellekomponent CD8+ eller cellekomponent CD4+) kommer i individuelle pakninger som inneholder opptil 4 hetteglass av hver komponent, avhengig av det kryopreserverte legemidlets CAR-positive levedyktige T-cellekonsentrasjon.

Pakningene med cellekomponent CD8+ og cellekomponent CD4+ kommer i en enkelt ytre pakning.

#### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

##### Forholdsregler for håndtering eller administrering av legemidlet

- Breyanzi må transporteres i lukkede, knusesikre, lekkasjesikre beholdere inne i behandlingssenteret.
- Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Breyanzi, skal ta egnede forholdsregler (bruke vernehansker, verneklær og øyevern) for å unngå at infeksjonssykdommer potensielt blir overført.

##### Klargjøring før administrasjon

###### *Før hetteglassene tines*

- Bekreft pasientens identitet med pasientidentifikasjonen på forsendelsen.
- Breyanzi er satt sammen av CAR-positive levedyktige T-celler, formulert som separate CD8+ og CD4+-cellekomponenter. Det finnes et separat sertifikat for frigivelse til infusjon (RfIC) for hver cellekomponent. Les RfIC (påmontert inni forsendelsen) for informasjon om antall sprøyter du vil trenge og hvilket volum som skal administreres av cellekomponentene CD8+ og CD4+ (sprøyteetiketter er tilgjengelig sammen med RfIC).
- Bekreft infusjonstiden i forkant og juster starttiden for tiningen av Breyanzi, slik at den er klar til infusjon når pasienten er klar.

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

###### *Tining av hetteglassene*

- Bekreft at pasientens identitet stemmer overens med pasientidentifikasjonen på den ytre emballasjen og sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC).
- Fjern den indre emballasjen med cellekomponentene CD8+ og CD4+ fra den ytre emballasjen.
- Åpne den indre emballasjen og undersøk hetteglassene visuelt for skade. Kontakt firma dersom hetteglassene er skadet.

- Fjern forsiktig hetteglassene fra den indre emballasjen, plasser hetteglassene på en beskyttende barrierepute og tin ved romtemperatur. Tin alle hetteglassene samtidig. **Vær nøye med å holde cellekomponentene CD8+ og CD4+ adskilt.**

#### *Klargjøring av dose*

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

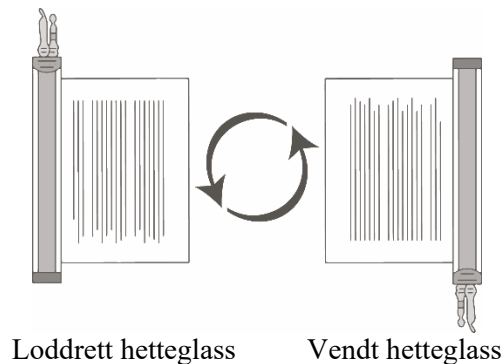
**Merk: Volumet som trekkes opp og administreres, kan være forskjellig for hver komponent.**

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

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

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

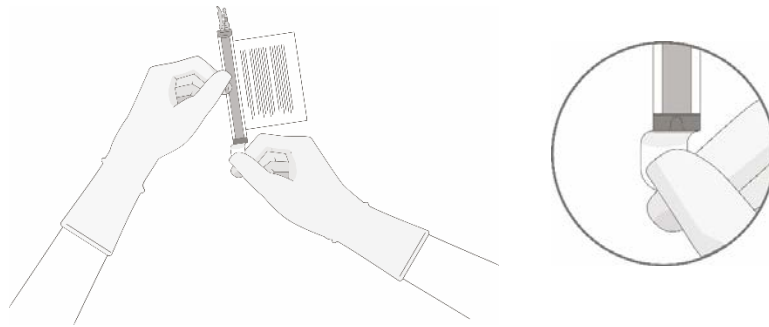
1. Hold det tinte hetteglasset loddrett og vend forsiktig på hetteglasset for å blande celleproduktet. Fortsett å vende på hetteglasset dersom det er synlige klumper frem til klumpene har løst seg opp og cellene ser ut til å være jevnt fordelt.



2. Undersøk det tinte hetteglasset visuelt for skade eller lekkasjer. Kontakt firma og ikke bruk væsken dersom hetteglasset er skadet eller hvis klumpene ikke løser seg opp. Væsken i hetteglassene skal være svak opak til opak, fargeløs til gul, eller brungul.

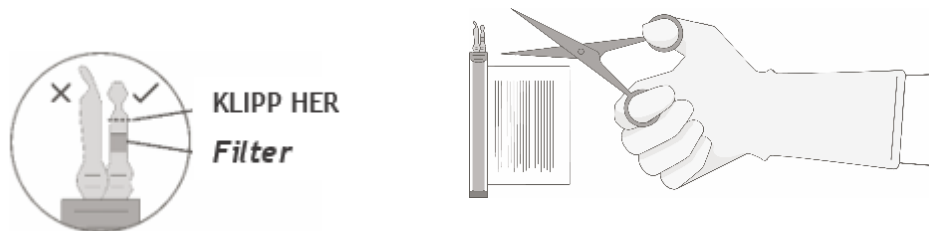
3. Fjern polyaluminium-omslaget (hvis det er til stede) fra bunnen av hetteglasset og tørk membranen med en alkoholserviett. La lufttørke før du fortsetter.

**MERK:** Fraværet av polyaluminium-omslaget påvirker ikke hetteglassets sterilitet.

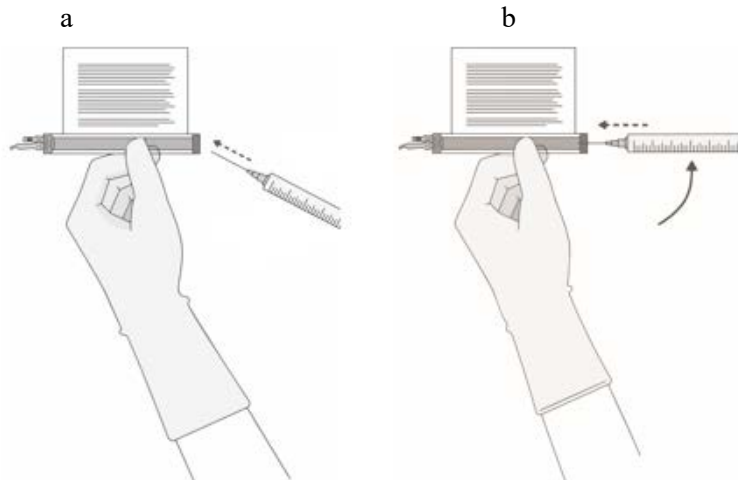


4. Hold hetteglasset loddrett, klipp av forseglingen på hylsen på toppen av hetteglasset rett over filteret, for å åpne luftventilen på hetteglasset.

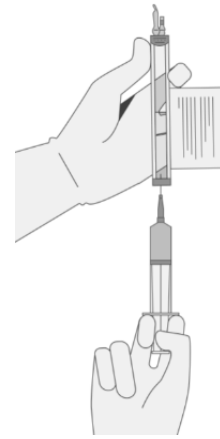
**MERK:** Pass på at du velger riktig hylse med filter. Du skal KUN klippe hylsen med filter.



5. Hold en 20 gauge kanyle, ca. 2,5-3,8 cm, med kanyleåpningen vendt bort fra åpningen i membranen.
- Sett kanylen inn i membranen ved 45°-60° vinkel, for å punktere åpningen i membranen.
  - Øk kanylens vinkel gradvis idet kanylen går inn i hetteglasset.



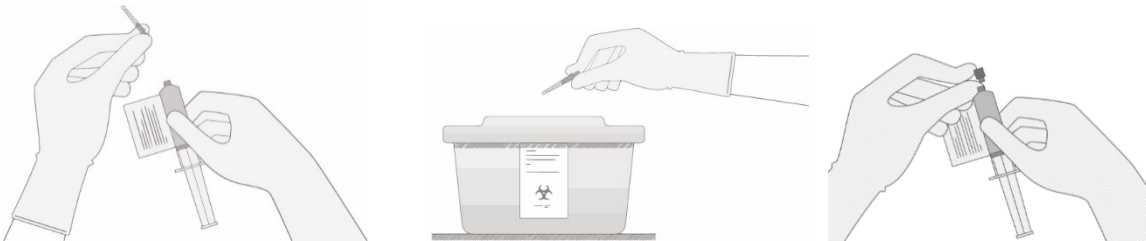
6. UTEN å trekke luft inn i sprøyten, trekkes målvolumet sakte ut (som spesifisert i sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC)).



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

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

Koble forsiktig kanylen fra sprøyten og sett lokk på sprøyten.



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

### Administrering

For ytterligere informasjon om administrering, se pkt. 4.2.

- Bruk intravenøs 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning til å skylle alle infusjonsslangene før og etter hver administrering med cellekomponentene CD8+ eller CD4+.
- Administrer cellekomponenten CD8+ først. Hele volumet av cellekomponenten CD8+ administreres intravenøst med en infusjonshastighet på ca. 0,5 ml/minutt, ved bruk av nærmeste port eller Y-sett (piggyback).
- Dersom det er behov for mer enn én sprøyte for å sette en fullstendig dose med cellekomponenten CD8+, administreres volumet i hver sprøyte rett etter hverandre uten opphold mellom administrering av innholdet i sprøytene (med mindre det er en klinisk grunn til å vente med dosen, f.eks. infusjonsreaksjon). Etter administrering av cellekomponenten CD8+ skylles slangen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning.
- Administrer cellekomponenten CD4+ umiddelbart etter fullført administrering av cellekomponenten CD8+, ved bruk av samme fremgangsmåte og infusjonshastighet som beskrevet



for cellekomponenten CD8+. Etter administrering av cellekomponenten CD4+, skylles slangen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning. Bruk tilstrekkelig væske til å rense slangen og hele det intravenøse kateteret. Infusjonstiden varierer og vil vanligvis være kortere enn 15 minutter for hver komponent.

#### Tiltak ved utilsiktet eksponering

- Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Breyanzi skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

#### Forholdsregler for destruksjon av dette legemidlet

- Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med Breyanzi (fast og flytende avfall) skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1631/001

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 04.04.2022

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirkere av biologiske virkestoffer

Juno Therapeutics Inc.  
1522 217<sup>th</sup> Pl. SE  
Bothell  
WA 98021  
USA

Celgene Corporation  
556 Morris Avenue  
Summit, New Jersey 07901  
USA

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Nøkkelementer:

Tilgjengelighet av tocilizumab og kvalifisering av behandlingssenteret via det kontrollerte distribusjonsprogrammet

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at sykehus og tilhørende steder som dispenserer Breyanzi er kvalifiserte i henhold til det avtalte kontrollerte distribusjonsprogrammet ved å:

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

Opplæringsprogram

Før lansering av Breyanzi i hvert medlemsland, må innehaver av markedsføringstillatelsen avtale innhold og format for opplæringsmateriellet med de nasjonale myndighetene.

Opplæringsprogram for helsepersonell

Alt helsepersonell som forventes å forskrive, dispensere og administrere Breyanzi skal motta en veiledning for helsepersonell, som skal inneholde informasjon om:

- identifisering av cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) og alvorlige nevrologiske bivirkninger
- håndtering av CRS og alvorlige nevrologiske bivirkninger
- adekvat overvåking for CRS og alvorlige nevrologiske bivirkninger
- utdeling av all relevant informasjon til pasienter
- å sikre at umiddelbar tilgang til 1 dose tocilizumab per pasient på stedet før infusjonen med Breyanzi. Behandlingssenteret må innen 8 timer etter hver foregående dose ha tilgang til en ytterligere dose med tocilizumab. I et unntakstilfelle hvor det ikke er tilgang på tocilizumab som følge av en mangelsituasjon listet opp i katalogen for mangler hos Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), sikre at det på behandlingsstedet er tilgang til et egnet alternativ til tocilizumab for behandling av CRS.
- kontaktinformasjon for tumorprøvtaking etter utvikling av sekundær malignitet med opphav i T-celler
- gi informasjon om den langsiktige oppfølgingsstudien av sikkerhet og effekt, og betydningen av å bidra til en slik studie
- sørge for at bivirkninger rapporteres på en adekvat og riktig måte
- sørge for at det er gitt detaljerte instruksjoner om opptiningsprosedyren.

Opplæringsprogram for pasienter

Alle pasienter som får Breyanzi skal utstyres med et pasientkort, som skal inneholde følgende nøkkelbudskap:

- risikoene ved CRS og alvorlige nevrologiske bivirkninger assosiert med Breyanzi

- nødvendigheten av å rapportere symptomer på mistenkt CRS og nevrotoksisitet til behandlende lege umiddelbart
  - nødvendigheten av å oppholde seg i nærheten av behandlingstedet hvor de fikk Breyanzi i minst 4 uker etter infusjon med Breyanzi
  - nødvendigheten av å alltid ha med seg pasientkortet
  - påminnelse til pasienter om å vise pasientkortet til alt helsepersonell, inkludert ved øyeblikkelig hjelp, og beskjed til helsepersonell om at pasienten har blitt behandlet med Breyanzi
  - felter til registrering av kontaktinformasjon til behandlende lege samt batchnummer.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å ytterligere kunne vurdere konsistens ved produktkvalitet og kliniske utfall skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn batchanalyse og korresponderende kliniske sikkerhets- og effektdata fra minst tretti (30) batcher av ferdig Breyanzi-produkt som er brukt til å behandle pasienter inkludert i en ikke-intervensjonsstudie basert på sekundær bruk av data fra eksisterende registre, i henhold til en godkjent protokoll. Basert på disse dataene skal innehaver av markedsføringstillatelsen også gi en evaluering av behovet for en revisjon av spesifikasjonene for ferdig produkt. Foreløpige rapporter skal gis etter omtrent 15 batcher, og eventuelle signifikante resultater utenfor trenden skal rapporteres umiddelbart.	Foreløpige rapporter skal sendes inn i henhold til RMP.  Sluttrapport innen 31. desember 2026
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: For å ytterligere kunne karakterisere langtidssikkerhet og -effekt av Breyanzi i de godkjente indikasjonene, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn resultatene av en prospektiv studie basert på data fra et register, i henhold til en avtalt protokoll.	Foreløpige rapporter skal sendes inn i henhold til RMP. Sluttrapport: Q4-2043

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTRE ESKE

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  celler/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  celler/ml infusjonsvæske, dispersjon  
lisokabtagen maraleucel (CAR+ levedyktige T-celler)

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Genmodifiserte autologe humane T-celler med en lentiviral vektor som koder for en anti-CD19 kimær antigenreseptor (CAR), bestående av CD8+ og CD4+ cellekomponenter med styrke  $1,1-70 \times 10^6$  CAR+ levedyktige T-celler/ml for hver komponent.

Dette legemidlet inneholder celler som stammer fra mennesker.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Cryostor CS10, natriumklorid, natriumglukonat, natriumacetattrihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, humant albumin, N-acetyl-DL-tryptofan, kaprylsyre, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon

Inneholder 1-4 hetteglass CD8+ cellekomponent og 1-4 hetteglass CD4+ cellekomponent.

Innhold: 4,6 ml celledispersjon/hetteglass

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk.

Skal ikke bestråles.

IKKE bruk leukodeleterende filter.

Les pakningsvedlegget og sertifikatet for frigivelse til infusjonen (RfIC) før bruk.

STANS: Bekreft pasientidentifikasjon før infusjon.

**Gi cellekomponenten CD8+ først.**

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.



**8. UTLØPSDATO**

	CD8+ cellekomponent	CD4+ cellekomponent
EXP		

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares og transporteres nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen ( $\leq -130$  °C).  
Skal ikke fryses på nytt.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Dette legemidlet inneholder humane blodceller.  
Ikke anvendte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1631/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER**

Kontroller pasientidentifikasjon

SEC:

Fornavn:

Etternavn:

Fødselsdato:

JOIN:

Aph-ID/DIN:

	cellekomponent CD8+	cellekomponent CD4+
Lot		

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant.

**18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

Ikke relevant.

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

### ESKE (CD8+ CELLEKOMPONENT)

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  celler/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  celler/ml infusjonsvæske, dispersjon  
lisokabtagen maraleucel (CAR+ levedyktige T-celler)

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Genmodifiserte autologe humane T-celler med en lentiviral vektor som koder for en anti-CD19 kimær antigenreseptor (CAR)

##### **CD8+ cellekomponent**

Hetteglasset inneholder  $5,1-322 \times 10^6$  CAR+ levedyktige T-celler i 4,6 ml ( $1,1-70 \times 10^6$  celler/ml).

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Cryostor CS10, natriumklorid, natriumglukonat, natriumacetattrihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, humant albumin, N-acetyl-DL-tryptofan, kaprylsyre, vann til injeksjonsvæsker. Se ytteremballasjen og pakningsvedlegget for mer informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon

1-4 hetteglass med CAR+ levedyktige T-celler (**CD8+ cellekomponent**).

Innhold: 4,6 ml celledispersjon/hetteglass

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk.

Skal ikke bestråles.

IKKE bruk leukodepleterende filter.

Les på ytteremballasjen, sertifikatet for frigivelse til infusjon og pakningsvedlegget før bruk.

**1. Gi CD8+ først.**

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares og transporteres nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen ( $\leq -130$  °C).  
Skal ikke fryses på nytt.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Ikke brukte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1631/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER**

Kontroller pasientidentifikasjon  
Fornavn:  
Etternavn:  
Fødselsdato:  
JOIN:  
Aph-ID/DIN:  
Lot:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant.

**18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

Ikke relevant.

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

### ESKE (CD4+ CELLEKOMPONENT)

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  celler/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  celler/ml infusjonsvæske, dispersjon  
lisokabtagen maraleucel (CAR+ levedyktige T-celler)

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Genmodifiserte autologe humane T-celler med en lentiviral vektor som koder for en anti-CD19 kimær antigenreseptor (CAR)

##### **CD4+ cellekomponent**

Hetteglasset inneholder  $5,1-322 \times 10^6$  CAR+ levedyktige T-celler i 4,6 ml ( $1,1-70 \times 10^6$  celler/ml)

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Cryostor CS10, natriumklorid, natriumglukonat, natriumacetattrihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, humant albumin, N-acetyl-DL-tryptofan, kaprylsyre, vann til injeksjonsvæsker. Se ytteremballasjen og pakningsvedlegget for mer informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon

1-4 hetteglass med CAR+ levedyktige T-celler (CD4+ cellekomponent).

Innhold: 4,6 ml celledispersjon/hetteglass

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk.

Skal ikke bestråles.

IKKE bruk leukodepleterende filter.

Les på ytteremballasjen, sertifikatet for frigivelse til infusjon og pakningsvedlegget før bruk.

2. Gi CD4+ som nummer to.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares og transporteres nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen ( $\leq -130$  °C).  
Skal ikke fryses på nytt.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Ikke anvendte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1631/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER**

Kontroller pasientidentifikasjon

Fornavn:

Etternavn:

Fødselsdato:

JOIN:

Aph-ID/DIN:

Lot:

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant.

**18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

Ikke relevant.



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASSETIKETT (CD8+ CELLEKOMPONENT)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

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

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

1. Gi CD8+ først

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER**

Kontroller pasientidentifikasjon  
Fornavn:  
Etternavn:  
Fødselsdato:  
JOIN:  
Aph-ID/DIN:  
Lot:

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

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

**6. ANNET**

Kun til autolog bruk

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASSETIKETT (CD4+ CELLEKOMPONENT)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

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

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**2. Gi CD4+ som nummer to**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER**

Kontroller pasientidentifikasjon  
Fornavn:  
Etternavn:  
Fødselsdato:  
JOIN:  
Aph-ID/DIN:  
Lot:

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

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

**6. ANNET**

Kun til autolog bruk.

**OPPLYSNINGER SOM SKAL VISES PÅ SERTIFIKATET FOR FRIGIVELSE TIL INFUSJON (RfIC) SOM ER MED HVER FORSENDELSE FOR ÉN PASIENT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  celler/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  celler/ml infusjonsvæske, dispersjon  
lisokabtagen maraleucel (CAR+ levedyktige T-celler)

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Genmodifiserte autologe humane T-celler med en lentiviral vektor som koder for en anti-CD19 kimær antigenreseptor (CAR bestående av CD8+ og CD4+ cellekomponenter med styrke  $1,1-70 \times 10^6$  CAR+ levedyktige T-celler/ml for hver komponent.

**3. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

Infusjonsvæske, dispersjon  
1-4 hetteglass med CAR+ levedyktige T-celler  
Innhold: 4,6 ml celledispersjon/hetteglass

**Cellekomponent CD8+**

**Cellekomponent CD4+**

Hetteglasset inneholder  $5,1-322 \times 10^6$  CAR+ levedyktige T-celler i 4,6 ml ( $1,1-70 \times 10^6$  celler/ml).

**Dosering av legemidlet:**

Det henvises til preparatomtalen for fullstendig informasjon om dosering. Regneark med doseringsbekreftelse er angitt på slutten av dette sertifikatet for frigiving av infusjon (Release for Infusion Certificate (RfIC)).

<b>Dose</b>	[variabelt felt] $\times 10^6$ CAR+ levedyktige T-celler			
<b>Konsentrasjon av CAR+ levedyktige T-celler</b>	[variabelt felt] $\times 10^6$ CAR+ levedyktige T-celler /ml			
<b>Totalt doseringsvolum</b>	[variabelt felt] ml	Antall nødvendige hetteglass: [variabelt felt]		
<b>Doseringsvolum fra hvert hetteglass</b>	Første hetteglass	[variabelt felt] ml	Tredje hetteglass	[variabelt felt] ml eller <input type="checkbox"/> N/A
	Andre hetteglass	[variabelt felt] ml or <input type="checkbox"/> N/A	Fjerde hetteglass	[variabelt felt] ml eller <input type="checkbox"/> N/A
<b>Viktig:</b> Bruk én sprøyte per hetteglass. Sikre at det kun er “doseringsvolum fra hvert hetteglass” som administreres.				

**Sprøyteetikett(er) er inkludert i denne pakken.**

**Infusjonsvolum for cellekomponent CD8+ per sprøyte og sprøyteetikett**

**Infusjonsvolum for cellekomponent CD4+ per sprøyte og sprøyteetikett**

Merk: Bruk én sprøyte per hetteglass. Sikre at det kun er “doseringsvolum fra hvert hetteglass” som administreres.

Første sprøytevolum [variabelt felt] ml	Fest sprøyteetikett #1 for CD8+ cellekomponenten her Fest sprøyteetikett #1 for CD4+ cellekomponenten her  Åpnes her
Andre sprøytevolum [variabelt felt] ml ELLER SLETT	Fest sprøyteetikett #2 for CD8+ cellekomponenten her Fest sprøyteetikett #2 for CD4+ cellekomponenten her  Åpnes her
Tredje sprøytevolum [variabelt felt] ml ELLER SLETT	Fest sprøyteetikett #3 for CD8+ cellekomponenten her Fest sprøyteetikett #3 for CD4+ cellekomponenten her  Åpnes her
Fjerde sprøytevolum [variabelt felt] ml ELLER SLETT	Fest sprøyteetikett #4 for CD8+ cellekomponenten her Fest sprøyteetikett #4 for CD4+ cellekomponenten her  Åpnes her

#### 4. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les preparatomtalen før bruk.

Intravenøs bruk.

Skal ikke bestråles.

IKKE bruk leukodepleterende filter.

Les på ytteremballasjen, sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC) og pakningsvedlegget før bruk.

#### 5. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

TA VARE PÅ DETTE DOKUMENTET, OG HA DET TILGJENGELIG NÅR ADMINISTRASJON AV BREYANZI FORBEREDES.

For å melde fra om noe viktig eller dersom du har spørsmål, ring:

Lagre en kopi av dette skjema i pasientjournalen.

Kun til autolog bruk.

#### 6. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen ( $\leq -130$  °C).

Skal ikke fryses på nytt.

**7. UTLØPSDATO**

## Produktinformasjon

Produsert av:	
Produksjonsdato:	
Utløpsdato:	

**8. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Ikke brukte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

**9. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER**

## Pasientinformasjon

Fornavn:		Etternavn:	
Fødselsdato:		Lot:	
JOIN:		Aph-ID/DIN:	
SEC:			

**10. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**11. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1631/001

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

**Breyanzi 1,1-70 × 10<sup>6</sup> celler/ml / 1,1-70 × 10<sup>6</sup> celler/ml infusjonsvæske, dispersjon**  
lisokabtagen maraleucel (kimær antigenreseptor [CAR]-positive levedyktige T-celler)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Legen vil gi deg et pasientkort. Les det omhyggelig, og følg instruksjonene på det.
- Pasientkortet skal alltid vises fram for lege eller sykepleier når du oppsøker dem, eller dersom du drar til sykehuset.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Breyanzi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Breyanzi
3. Hvordan Breyanzi gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Breyanzi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Breyanzi er og hva det brukes mot**

#### **Hva Breyanzi er**

Breyanzi inneholder virkestoffet lisokabtagen maraleucel, en type behandling som kalles genmodifisert celleterapi.

Breyanzi er laget fra dine egne hvite blodceller. Dette innebærer å tappe noe av blodet ditt, og skille ut de hvite blodcellene, og sende de hvite blodcellene til et laboratorium slik at de kan modifiseres for å lage Breyanzi.

#### **Hva Breyanzi brukes mot**

Breyanzi brukes til å behandle voksne med en type blodkreft som kalles lymfom. Denne krefttypen påvirker lymfevevet og gjør at de hvite blodcellene vokser ut av kontroll. Breyanzi brukes til:

- diffust storcellet B-cellelymfom
- høygradig B-cellelymfom
- primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom
- follikulært lymfom grad 3B

#### **Hvordan Breyanzi virker**

- Breyanzi celler har blitt genmodifisert for å gjenkjenne lymfomcellene i kroppen din.
- Når disse cellene settes tilbake i blodet ditt, kan de gjenkjenne og angripe lymfomcellene.

## 2. Hva du må vite før du får Breyanzi

### Du må ikke få Breyanzi:

- dersom du er allergisk overfor noen av innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege hvis du tror du kan være allergisk.
- dersom du ikke kan få behandling, kalt lymfodepleterende cellegift, som reduserer antallet hvite blodceller i blodet (se også avsnitt 3, Hvordan Breyanzi gis).

### Advarsler og forsiktighetsregler

#### Snakk med lege før du får Breyanzi hvis:

- du har hjerte eller lungeproblemer
- du har lavt blodtrykk
- du har en infeksjon eller andre betennelsestilstander. Infeksjonen vil behandles før du blir gitt Breyanzi
- du har fått stamcelletransplantasjon fra en annen person i løpet av de siste 4 månedene. De transplanterte cellene kan angripe kroppen din («transplantat-mot-vert»-sykdom), som kan føre til symptomer som utslett, kvalme, oppkast, diaré og blodig avføring
- du oppdager at kreftsymptomene blir verre. Disse symptomene omfatter feber, svakhetsfølelse, nattesvette, plutselig vekttap
- du har hatt hepatitt B eller C, eller human immunsvikt (hiv)-infeksjon
- du har blitt vaksinert i løpet av de siste 6 ukene eller du planlegger å bli vaksinert i løpet av de neste månedene. Se **levende vaksiner** under for mer informasjon.

Snakk med lege før du blir gitt Breyanzi, dersom noe av det over gjelder for deg (eller du er usikker).

### Prøver og kontroller

#### Før du får Breyanzi vil legen:

- sjekke lungene, hjertet og blodtrykket ditt
- se etter tegn på infeksjon. Enhver infeksjon vil behandles før du blir gitt Breyanzi
- se etter tegn på «transplantat-mot-vert»-sykdom, som kan opptre etter stamcelletransplantasjon fra en annen person
- sjekke blodet for urinsyre og hvor mange kreftceller det er i blodet. Dette vil vise om det er sannsynlig at du utvikler en tilstand som heter tumorlysesyndrom. Du kan bli gitt legemidler for å forebygge denne tilstanden
- sjekke om kreften blir verre
- se etter hepatitt B og C, og hiv-infeksjon

#### Etter du har fått Breyanzi

- Dersom du får visse alvorlige bivirkninger må du fortelle lege eller sykepleier umiddelbart, fordi du kan trenge behandling for dem. Se avsnitt 4 under «Alvorlige bivirkninger».
- Legen vil regelmessig sjekke blodcelleantall, fordi antall blodceller kan reduseres.
- Hold deg i nærheten av behandlingssenteret der du fikk Breyanzi i minst 4 uker. Se avsnitt 3 og 4.
- Ikke doner blod, organer, vev, eller celler til transplantasjon.

Du vil bli bedt om å melde deg inn i et register i minst 15 år for bedre å forstå den langsiktige effekten av Breyanzi.

### Barn og ungdom

Breyanzi skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år.



### **Andre legemidler og Breyanzi**

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler.

Se avsnitt 3 for informasjon om legemidlene du vil bli gitt før du får Breyanzi.

### **Legemidler som påvirker immunsystemet**

Fortell lege eller sykepleier om du tar legemidler som svekker immunforsvaret før du blir gitt Breyanzi, slik som:

- kortikosteroider

Dette er fordi disse legemidlene kan redusere effekten til Breyanzi.

### **Andre legemidler til behandling av kreft**

Noen legemidler mot kreft kan redusere effekten til Breyanzi. Legen vil overveie om du trenger annen kreftbehandling.

### **Levende vaksiner**

Du skal ikke bli gitt visse vaksiner som kalles levende vaksiner:

- i løpet av de 6 ukene før du blir gitt den korte cellegiftkuren (som kalles lymfodepleterende cellegift) for å forberede kroppen på Breyanzi
- under behandling med Breyanzi
- etter behandling mens immunsystemet gjenoprettes

Snakk med lege hvis du har behov for vaksinasjon.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege før du får dette legemidlet eller lymfodepleterende cellegift dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Effektene av Breyanzi hos gravide eller ammende kvinner ikke er kjent, og det kan skade det ufødte barnet eller barnet som ammes.

- Snakk umiddelbart med lege dersom du er gravid eller tror du kan være gravid etter behandling med Breyanzi.
- Du må ta en graviditetstest før behandlingen starter. Breyanzi skal kun gis dersom resultatet viser at du ikke er gravid.

Snakk med lege om behovet for prevensjon.

Snakk med lege om graviditet hvis du har fått Breyanzi.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Ikke kjør, bruk maskiner, eller delta i aktiviteter der du må være årvåken i minst 8 uker etter behandlingen. Breyanzi kan gjøre deg søvnig, redusere bevisstheten, og føre til forvirring og anfall (krampeanfall).

### **Breyanzi inneholder natrium, kalium og dimetylsulfoksid (DMSO)**

Dette legemidlet inneholder 12,5 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,6 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Opptil 8 hetteglass med dette legemidlet kan gis per dose, og totalt inneholder disse 100 mg natrium eller 5 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 0,2 mmol (eller 6,5 mg) kalium per dose. Dette må tas med i betraktning for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som går på en kontrollert kaliumdiett.

Dette legemidlet inneholder også dimetylsulfoksid (DMSO) som kan forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner.

### 3. Hvordan Breyanzi gis

#### Pasientkort

- Legen vil gi deg et pasientkort. Les dette nøye og følg instruksjonene.
- Vis alltid pasientkortet til legen eller sykepleieren når du møter de, eller hvis du er på sykehuset.

#### Å gi blod for å lage Breyanzi fra dine hvite blodceller

Breyanzi er laget fra dine egne hvite blodceller.

- Legen vil tappe noe av blodet ditt ved hjelp av en venekanyle. Noen av de hvite blodcellene skilles fra blodet ditt. Resten av blodet returneres til kroppen din. Dette kalles leukaferese og kan ta fra 3 til 6 timer. Det er mulig denne prosessen må gjentas.
- De hvite blodcellene vil deretter sendes av gårde for å lage Breyanzi.

#### Andre legemidler du får før Breyanzi

- Noen dager før du får Breyanzi vil du bli gitt en kort cellegiftkur. Dette gjøres for å fjerne de hvite blodcellene dine.
- Kort tid før du får Breyanzi, vil du bli gitt paracetamol og et legemiddel som kalles for antihistamin. Dette er for å redusere risikoen for infusjonsreaksjoner og feber.

#### Hvordan Breyanzi gis

- Legen vil sjekke at Breyanzi ble laget fra ditt eget blod, ved å kontrollere at informasjonen om pasientidentifikasjon på legemiddeletiketten stemmer overens med dine detaljer.
- Breyanzi gis ved infusjon (drypp) gjennom en slange inn i en blodåre.
- Du vil få infusjoner med de CD8-positive cellene, umiddelbart etterfulgt av infusjoner med de CD4-positive cellene. Infusjonstiden vil variere, men vil vanligvis være kortere enn 15 minutter for hver av de 2 celletypene.

#### Etter at Breyanzi er gitt

- Hold deg i nærheten av behandlingsstedet der du fikk Breyanzi i minst 4 uker.
- Den første uken etter behandling må du returnere til behandlingsstedet 2 til 3 ganger, slik at legen kan sjekke at behandlingen virker, og hjelpe deg med eventuelle bivirkninger. Se avsnitt 2 og 4.

#### Dersom du glemmer en avtale

Kontakt lege eller behandlingssenter så snart som mulig for å bestille ny time.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

#### Alvorlige bivirkninger

Fortell legen umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger etter å ha fått Breyanzi:

- feber, frysninger eller risting, tretthetsfølelse, rask eller ujevn hjerterytme, ørhet og kortpustethet. Disse kan være tegn på en alvorlig tilstand som kalles cytokinfrigjøringsyndrom
- forvirring, mindre årvåken (reduert bevissthet), vanskeligheter med å snakke eller slurvete tale, risting (tremor), føler deg engstelig, føler deg svimmel og får hodepine. Disse kan være tegn på problemer med nervesystemet

- følelse av å være varm, feber, frysninger eller skjelving. Dette kan være tegn på infeksjon  
Infeksjonene kan være forårsaket av:
  - lavt antall hvite blodceller, som hjelper til med å bekjempe infeksjoner, eller
  - lavt antall antistoffer som kalles immunglobuliner
- ekstrem tretthetsfølelse, svakhetsfølelse og kortpustethet. Disse kan være tegn på lave nivåer av røde blodceller (anemi)
- blødning eller lettere for å få blåmerker. Disse kan være tegn på lave nivåer av blodceller som kalles blodplater

Fortell legen umiddelbart dersom du får noen av bivirkningene over etter å ha fått Breyanzi, da det kan være du må ha rask legebehandling.

### **Andre mulige bivirkninger**

#### **Svært vanlige bivirkninger: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer**

- søvnproblemer
- lavt blodtrykk, inkludert symptomer som svimmelhet, besvimelse eller synsendringer
- hoste
- kvalme eller oppkast
- diaré eller forstoppelse
- magesmerter
- hovne ankler, armer, bein og ansikt.

#### **Vanlige bivirkninger: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer**

- problemer med balansen eller gange
- høyt blodtrykk som kan inkludere symptomer som sterk hodepine, svetting eller søvnproblemer
- synsendring
- smaksendringer
- slag eller drypp
- nummenhet og prikking i føtter eller hender
- krampetrekning eller krampeanfall
- blodpropp eller problemer med blodkoagulasjon
- blødning i magen
- mindre produksjon av urin
- infusjonsreaksjoner, slik som svimmelhet, feber, og kortpustethet
- lave nivåer av fosfater i blodet
- lave nivåer av oksygen i blodet
- utslett

#### **Mindre vanlige bivirkninger: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer**

- rask nedbryting av kreftceller. Dette fører til at giftige avfallsstoffer slippes ut i blodbanen – et tegn kan være mørk urin med kvalme eller smerter på siden av magen
- alvorlig betennelsesreaksjon. Symptomer kan omfatte feber, utslett, forstørret lever, milt og lymfeknuter
- svakt hjerte, som kan føre til kortpustethet og hevelse i anklene
- væske rundt lungene
- svakhet i ansiktsmuskulaturen
- hevelse i hjernen

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Breyanzi**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter EXP.

Oppbevares frossent i dampfasen av flytende nitrogen ( $\leq -130$  °C)

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Breyanzi**

- Virkestoff er lisokabtagen maraleucel. Hvert hetteglass med 4,6 ml inneholder en dispersjon CAR-positive levedyktige T-celler (cellekomponent CD8-positive eller cellekomponent CD4-positive) med en styrke på  $1,1 \times 10^6$  til  $70 \times 10^6$  CAR-positive levedyktige T-celler/ml for hver cellekomponent. Det kan være inntil 4 hetteglass av hver av de CD8-positive eller CD4-positive cellekomponentene, avhengig av konsentrasjonen til det frysekonserverte legemidlet.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er Cryostor CS10 (inneholder dimetylsulfoksid (DMSO)), natriumklorid, natriumglukonat, natriumacetattrihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, humant albumin, N-acetyl-DL-tryptofan, kaprylsyre, vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2, «Breyanzi inneholder natrium, kalium og dimetylsulfoksid (DMSO)».

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte humane blodceller.

### **Hvordan Breyanzi ser ut og innholdet i pakningen**

Breyanzi er en celledispersjon til infusjon. Det leveres i hetteglass som inneholder en nesten ugjennomsiktig til ugjennomsiktig, fargeløs til gul, eller brungul dispersjon. Hvert hetteglass inneholder 4,6 ml celledispersjon med enten CD8-positiv eller CD4-positiv cellekomponent.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

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

### **Tilvirker**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

## Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

---

### Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

#### Forholdsregler før håndtering og administrering av dette legemidlet

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

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

#### Klargjøring før administrasjon

##### *Før hetteglassene tines*

- Bekreft pasientens identitet med pasientidentifikasjonen på forsendelsen.
- Breyanzi er satt sammen av CAR-positive levedyktige T-celler, formulert som separate CD8+ og CD4+ cellekomponenter. Det finnes et separat sertifikat for frigivelse til infusjon (RfIC) for hver cellekomponent. Les RfIC (påmontert inni forsendelsen) for informasjon om antall sprøyter du vil trenge og hvilket volum som skal administreres av cellekomponentene CD8+ og CD4+ (sprøyteetiketter er tilgjengelig sammen med RfIC).
- Bekreft infusjonstiden i forkant og juster starttiden for tiningen av Breyanzi, slik at den er klar til infusjon når pasienten er klar.

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

##### *Tining av hetteglassene:*

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

##### *Klargjøring av dose*

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

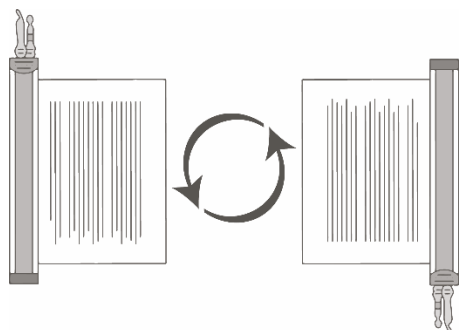
**Merk:** Volumet som trekkes opp og administreres, kan være forskjellig for hver komponent.

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

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

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

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

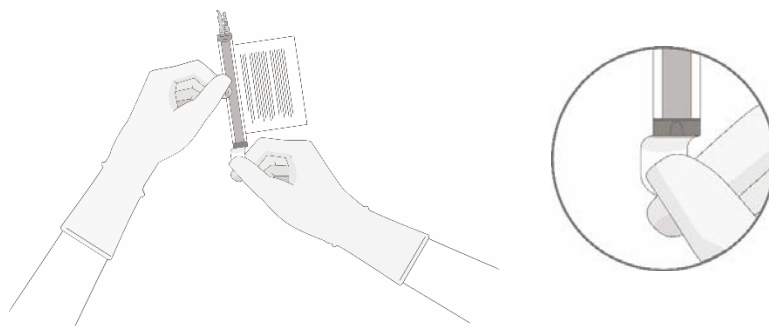


Loddrett hetteglass

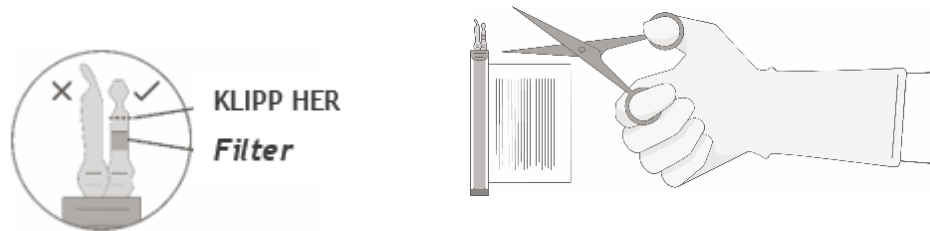
Vendt hetteglass

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

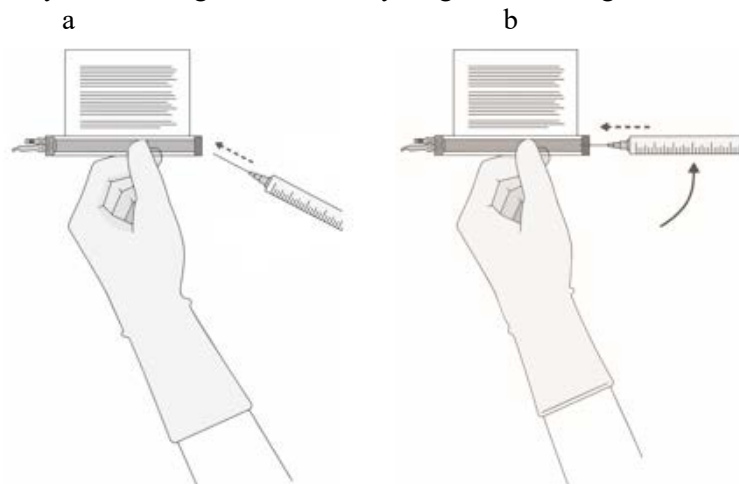
**MERK:** Fraværet av polyaluminium-omslaget påvirker ikke hetteglassets sterilitet.



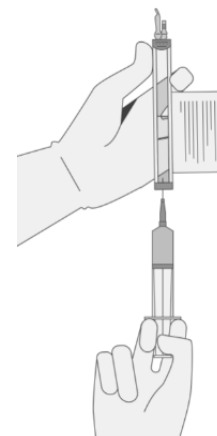
4. Hold hetteglasset loddrett, klipp av forseglingen på hylsen på toppen av hetteglasset rett over filteret, for å åpne luftventilen på hetteglasset.  
**MERK:** Pass på at du velger riktig hylse med filter. Du skal KUN klippe hylsen med filter.



5. Hold en 20 gauge kanyle, ca. 2,5-3,8 cm, med kanyleåpningen vendt bort fra åpningen i membranen.
- Sett kanylen inn i membranen ved 45°-60° vinkel, for å punktere åpningen i membranen.
  - Øk kanylens vinkel gradvis idet kanylen går inn i hetteglasset.



6. UTEN å trekke luft inn i sprøyten, trekkes målvolumet sakte ut (som spesifisert i sertifikatet for frigivelse til infusjon [RfIC]).

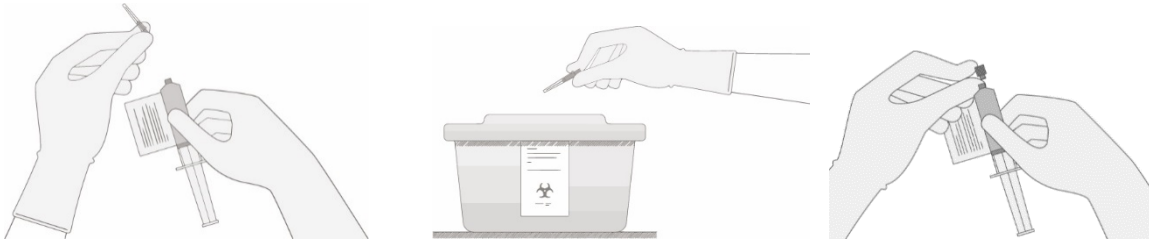


7. Undersøk sprøyten nøye for tegn på nedbrytningsrester (debris) før du fortsetter. Kontakt firma hvis det finnes nedbrytningsrester.

8. Kontroller at volumet med cellekomponentene CD8+/CD4+ stemmer overens med volumet som er spesifisert for relevant komponent i sertifikatet for frigivelse til infusjon (RFIC).

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

Koble forsiktig kanylen fra sprøyten og sett lokk på sprøyten.



9. Fortsett å holde hetteglasset horisontalt og returner det til indre emballasje for å unngå lekkasje fra hetteglasset.

10. Avhend ubrukt del av Breyanzi.

#### Administrasjon

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



### Tiltak ved utilsiktet eksponering

Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Breyanzi, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

### Forholdsregler for destruksjon av dette legemidlet

Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med Breyanzi (fast og flytende avfall) skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.