

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellules/mL / $1,1-70 \times 10^6$ cellules/mL, dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) est un produit anti-CD19 à base de cellules autologues génétiquement modifiées contenant des lymphocytes T CD8+ et CD4+ purifiés, de composition définie, transduits séparément *ex vivo* au moyen d'un vecteur lentiviral non répliquatif exprimant un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19 comprenant un domaine de liaison du fragment variable monocaténaire [scFv]) dérivé d'un anticorps monoclonal murin dirigé spécifiquement contre le CD19 (Acm ; FMC63), une partie de l'endodomaine de costimulation 4-1BB, des domaines de signalisation de la chaîne zêta (ζ) du CD3 et un récepteur tronqué du facteur de croissance épidermique (EGFRt) non fonctionnel.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Breyanzi contient des lymphocytes T viables CAR-positifs, avec une composition définie de composants cellulaires CD8+ et CD4+ :

Composant cellulaire CD8+

Chaque flacon contient du lisocabtagene maraleucel à une concentration dépendante du lot de cellules T autologues génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (lymphocytes T viables CAR-positifs). Le médicament est conditionné dans un ou plusieurs flacon(s) contenant au total une dispersion cellulaire de $5,1$ à 322×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs ($1,1$ à 70×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs/mL) en suspension dans une solution de cryoconservation.

Chaque flacon contient 4,6 mL de composant cellulaire CD8+.

Composant cellulaire CD4+

Chaque flacon contient du lisocabtagene maraleucel à une concentration dépendante du lot de cellules T autologues génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (lymphocytes T viables CAR-positifs). Le médicament est conditionné dans un ou plusieurs flacon(s) contenant au total une dispersion cellulaire de $5,1$ à 322×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs ($1,1$ à 70×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs/mL) en suspension dans une solution de cryoconservation.

Chaque flacon contient 4,6 mL de composant cellulaire CD4+.

Il est possible que plusieurs flacons de chaque composant cellulaire CD8+ et/ou CD4+ soient nécessaires pour obtenir la dose de Breyanzi. Le volume total à administrer et le nombre de flacons nécessaires peuvent être différents pour chaque composant cellulaire.

L'information quantitative concernant chaque composant cellulaire du médicament, y compris le nombre de flacons (voir rubrique 6) à administrer, est présentée dans le certificat de libération pour perfusion (RfIC) situé à l'intérieur du couvercle du conteneur d'expédition pour cryoconservation

utilisé pour le transport. Le certificat RfIC pour chaque composant comporte le volume total à administrer, le nombre de flacons nécessaires et le volume à administrer de chaque flacon, en fonction de la concentration en lymphocytes T viables CAR-positifs cryopréservés.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 12,5 mg de sodium, 6,5 mg de potassium et 0,35 mL (7,5 % v/v) de diméthylsulfoxyde (DMSO) par flacon (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour perfusion (perfusion).

Dispersion légèrement opaque à opaque, incolore à jaune ou brun-jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Breyanzi est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome B de haut grade (LBHG), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne.

Breyanzi est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un LDGCB, d'un LMPGCB ou d'un LF3B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Breyanzi doit être administré dans un établissement de santé qualifié.

Le traitement doit être instauré sous la responsabilité et la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et à la prise en charge des patients traités par Breyanzi.

Un minimum d'une dose de tocilizumab à utiliser en cas de syndrome de relargage des cytokines (SRC) et un équipement d'urgence doivent être disponibles par patient avant la perfusion de Breyanzi. L'établissement de santé doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant l'administration de chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion.

Posologie

Breyanzi est destiné à un usage autologue (voir rubrique 4.4).

Le traitement consiste en une seule dose contenant une dispersion pour perfusion de lymphocytes T viables CAR-positifs dans un ou plusieurs flacon(s).

La dose cible est de 100×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs (pour un ratio cible de 1:1 de composants cellulaires CD4+ et CD8+) dans un intervalle compris entre 44 et

120×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs. Se reporter au certificat de libération pour perfusion (RfIC) joint pour toute information supplémentaire concernant la dose.

La disponibilité de Breyanzi doit être confirmée avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive.

Une nouvelle évaluation clinique du patient doit être réalisée avant l'administration de la chimiothérapie lymphodéplétive et de Breyanzi pour s'assurer qu'il n'y a pas de raison de retarder le traitement (voir rubrique 4.4).

Prétraitement (chimiothérapie lymphodéplétive)

Une chimiothérapie lymphodéplétive consistant en $300 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ de cyclophosphamide et $30 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ de fludarabine doit être administrée par voie intraveineuse pendant trois jours. Se reporter aux informations de prescription du cyclophosphamide et de la fludarabine pour toute information sur l'ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale.

Breyanzi doit être administré 2 à 7 jours après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive.

Si le délai entre la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion de Breyanzi est supérieur à deux semaines, le patient doit être retraité par une chimiothérapie lymphodéplétive avant de recevoir la perfusion (voir rubrique 4.4).

Prémédication

Afin de réduire le risque de réactions à la perfusion, une prémédication par paracétamol et diphenhydramine (25 à 50 mg par voie intraveineuse ou orale) ou par un autre antihistaminique H_1 est recommandée 30 à 60 minutes avant la perfusion de Breyanzi.

Il convient d'éviter l'utilisation prophylactique de corticoïdes systémiques, qui sont susceptibles d'interférer avec l'activité de Breyanzi (voir rubrique 4.4).

Surveillance après perfusion

- Les signes et symptômes d'un éventuel syndrome de relargage des cytokines (SRC), d'événements neurologiques et d'autres toxicités doivent être surveillés chez les patients à 2 ou 3 reprises au cours de la première semaine suivant la perfusion. L'hospitalisation doit être envisagée dès les premiers signes ou symptômes de SRC et/ou d'événements neurologiques.
- Après la première semaine, la fréquence de surveillance du patient sera laissée à la discrétion du médecin, et sera maintenue pendant au moins 4 semaines après la perfusion.
- Il doit être demandé aux patients de rester à proximité de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

Populations particulières

Patients présentant une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC)

Il n'existe aucune expérience clinique chez les patients présentant une infection active par le VIH, le VHB ou le VHC.

Avant le recueil des cellules destinées à fabriquer le produit, un dépistage du VIH, du VHB actif et du VHC actif devra être effectué. Les prélèvements de leucaphérèse provenant de patients ayant une infection active par le VIH ou le VHC ne pourront être utilisés pour la fabrication (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Il n'existe pas d'expérience clinique chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $\leq 30 \text{ mL/min}$).

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Breyanzi chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

Breyanzi est destiné à l'administration intraveineuse uniquement.

Préparation de Breyanzi

Avant de décongeler les flacons, il convient de confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants uniques du patient figurant sur le conteneur d'expédition, sur l'emballage extérieur et sur le certificat de libération pour perfusion (RfIC). Le nombre total de flacons à administrer doit également être confirmé au regard des informations de l'étiquette spécifique du patient sur le certificat de libération pour perfusion (RfIC) (voir rubrique 4.4). En cas de non-concordance entre les étiquettes et les identifiants du patient, le laboratoire pharmaceutique devra être contacté immédiatement.

Administration

- Ne **PAS** utiliser de filtre anti-leucocytaire.
- Vérifier que du tocilizumab ou des alternatives appropriées, dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, et un équipement d'urgence sont disponibles avant la perfusion et pendant la période de récupération.
- Confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur l'étiquette de la seringue fournie avec le certificat de libération pour perfusion (certificat RfIC) correspondant.
- Lorsque tous les composants de Breyanzi ont été prélevés dans les seringues, procéder dès que possible à l'administration. La durée totale entre la sortie du lieu de stockage à l'état congelé et l'administration au patient ne doit pas dépasser 2 heures.

Pour des consignes détaillées sur la préparation, l'administration, les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle et l'élimination de Breyanzi, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les contre-indications de la chimiothérapie lymphodéplétive doivent être prises en compte.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Les exigences en matière de traçabilité des médicaments de thérapie innovante à base de cellules doivent s'appliquer. Afin de garantir la traçabilité, le nom du produit, le numéro de lot et le nom du patient traité doivent être conservés pendant une durée de 30 ans après l'expiration du produit.

Usage autologue

Breyanzi est destiné uniquement à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à d'autres patients. Breyanzi ne doit pas être administré si les informations figurant sur les étiquettes du produit et sur le certificat de libération pour perfusion (RfIC) ne correspondent pas à l'identité du patient.

Raisons de retarder le traitement

En raison des risques associés au traitement par Breyanzi, la perfusion doit être reportée si un patient se trouve dans l'une des situations suivantes :

- Événements indésirables graves non résolus (en particulier événements pulmonaires, événements cardiaques ou hypotension artérielle) y compris ceux liés aux précédentes chimiothérapies.
- Infections actives non contrôlées ou troubles inflammatoires.
- Maladie active du greffon contre l'hôte (GVHD).

En cas de report de la perfusion de Breyanzi, voir la rubrique 4.2.

Don de sang, d'organes, de tissus et de cellules

Les patients traités par Breyanzi ne doivent pas donner de sang, d'organes, de tissus ni de cellules à des fins de greffe.

Lymphome du système nerveux central (SNC)

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Breyanzi chez les patients présentant un lymphome primitif du SNC. L'expérience clinique de l'utilisation de Breyanzi pour les lymphomes secondaires du SNC est limitée (voir rubrique 5.1).

Administration antérieure d'une thérapie anti-CD19

L'expérience clinique de Breyanzi chez les patients ayant été exposés antérieurement à une thérapie anti-CD19 est limitée (voir rubrique 5.1). Les données cliniques disponibles chez les patients ayant un statut CD19 négatif traités par Breyanzi sont limitées. Chez les patients ayant un statut CD19 négatif déterminé par immunohistochimie, l'expression du CD19 est néanmoins possible. Les bénéfices et risques potentiels associés au traitement par Breyanzi chez les patients ayant un statut CD19 négatif doivent être évalués.

Syndrome de relargage des cytokines

Des cas de SRC, y compris des réactions fatales ou engageant le pronostic vital, peuvent survenir après la perfusion de Breyanzi. Chez les patients ayant reçu préalablement une ligne de traitement pour un lymphome à grandes cellules B (LGCB), le délai médian d'apparition du SRC était de 4 jours (intervalle : 1 à 63 jours, la limite supérieure étant due à l'apparition d'un SRC sans fièvre rapporté chez un patient). Chez les patients ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement pour un LGCB, le délai médian d'apparition du SRC était de 4 jours (intervalle : 1 à 14 jours). Moins de la moitié des patients traités par Breyanzi ont présenté, à des degrés divers, un SRC (voir rubrique 4.8).

Dans les études cliniques, une charge tumorale élevée présente avant la perfusion de Breyanzi a été associée à une incidence plus élevée de SRC.

Le tocilizumab et/ou un corticoïde ont été utilisés pour prendre en charge le SRC après la perfusion de Breyanzi (voir rubrique 4.8).

Surveillance et prise en charge du SRC

Le SRC doit être identifié à partir des manifestations cliniques. Les patients doivent être évalués et traités pour les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension artérielle.

Avant la perfusion de Breyanzi, au moins une dose de tocilizumab par patient doit être disponible sur place. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant l'administration de chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, le centre de traitement doit avoir accès à des alternatives

appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab. Les signes et symptômes de SRC doivent être surveillés chez les patients à 2 ou 3 reprises pendant la première semaine suivant la perfusion de Breyanzi dans l'établissement de santé qualifié. Après la première semaine, la fréquence de surveillance du patient sera laissée à la discrétion du médecin, et sera maintenue pendant au moins 4 semaines après la perfusion. Il doit être conseillé aux patients de consulter un médecin immédiatement en cas d'apparition, à n'importe quel moment, de signes ou symptômes du SRC afin d'être pris en charge sans délai.

Aux premiers signes de SRC, un traitement par soins de support, par tocilizumab ou tocilizumab associé aux corticoïdes doit être instauré, comme indiqué dans le tableau 1. Breyanzi poursuit son expansion après l'administration de tocilizumab et de corticoïdes (voir rubrique 5.2).

La fonction cardiaque et la fonction des autres organes des patients qui présentent un SRC doivent être étroitement surveillées jusqu'à la résolution des symptômes. En cas de SRC sévère ou engageant le pronostic vital, l'admission en unité de soins intensifs pour surveillance et administration de soins de support doit être envisagée.

Des investigations pour rechercher une lymphohistiocytose hémophagocytaire/ un syndrome d'activation macrophagique (LHH/SAM) doivent être envisagées chez les patients présentant un SRC sévère ou ne répondant pas aux traitements. Le traitement de la LHH/du SAM doit être administré conformément aux recommandations de l'établissement.

Si une toxicité neurologique concomitante est suspectée pendant un SRC, administrer :

- les corticoïdes correspondant à l'intervention la plus agressive en fonction des grades concernés du SRC et de la toxicité neurologique dans les tableaux 1 et 2 ;
- du tocilizumab selon le grade du SRC dans le tableau 1 ;
- des anticonvulsivants selon le grade de toxicité neurologique dans le tableau 2.

Tableau 1 : Détermination du grade de SRC et recommandations de prise en charge

Grade du SRC ^a	Tocilizumab	Corticoïdes ^b
Grade 1 Fièvre	En cas d'apparition 72 heures ou plus après la perfusion, traiter de façon symptomatique. En cas d'apparition moins de 72 heures après la perfusion, envisager l'administration du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).	En cas d'apparition 72 heures ou plus après la perfusion, traiter de façon symptomatique. En cas d'apparition moins de 72 heures après la perfusion, envisager l'administration de 10 mg IV de dexaméthasone toutes les 24 heures.

Grade du SRC ^a	Tocilizumab	Corticoïdes ^b
Grade 2 Symptômes nécessitant une intervention modérée et répondant à cette intervention. Fièvre, besoins en oxygène inférieurs à 40 % de la fraction inspirée en oxygène (FiO ₂), ou hypotension artérielle répondant à un remplissage vasculaire ou à un vasopresseur à faible dose, ou toxicité d'organe de grade 2.	Administrar du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (sans dépasser 800 mg).	En cas d'apparition 72 heures ou plus après la perfusion, envisager l'administration de 10 mg IV de dexaméthasone toutes les 12 à 24 heures. En cas d'apparition moins de 72 heures après la perfusion, administrer 10 mg IV de dexaméthasone toutes les 12 à 24 heures.
	En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide, répéter l'administration de tocilizumab et augmenter la dose et la fréquence de la dexaméthasone (10 à 20 mg IV toutes les 6 à 12 heures). En l'absence d'amélioration ou en cas de persistance de la progression rapide, augmenter la dexaméthasone, passer à la méthylprednisolone à haute dose soit 2 mg/kg si nécessaire. Après 2 doses de tocilizumab, envisager des immunosuppresseurs alternatifs. Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total.	
Grade 3 Symptômes nécessitant une intervention agressive et répondant à cette intervention. Fièvre, besoins en oxygène supérieurs ou égaux à 40 % FiO ₂ ou hypotension nécessitant un vasopresseur à forte dose ou plusieurs vasopresseurs, ou toxicité d'organe de grade 3, ou élévation des transaminases de grade 4.	Identique au grade 2.	Administrar 10 mg de dexaméthasone IV toutes les 12 heures.
	En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide du SRC, augmenter le tocilizumab et les corticoïdes conformément au grade 2.	
Grade 4 Symptômes engageant le pronostic vital. Besoin d'une assistance respiratoire ou d'une hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD) ou toxicité d'organe de grade 4 (à l'exception de l'élévation des transaminases).	Identique au grade 2.	Administrar 20 mg de dexaméthasone IV toutes les 6 heures.
	En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide du SRC, augmenter le tocilizumab et les corticoïdes conformément au grade 2.	

^a Lee *et al.* 2014.

^b Si les corticoïdes sont instaurés, continuer pendant au moins 3 doses ou jusqu'à disparition complète des symptômes avant d'envisager de réduire progressivement la dose.

Effets indésirables neurologiques

Des toxicités neurologiques, incluant le syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices immunitaires (ICANS), pouvant être fatales ou engager le pronostic vital, sont survenues après le traitement par Breyanzi, y compris de façon concomitante à un SRC, après résolution d'un SRC ou en l'absence de SRC. Le délai médian d'apparition du premier événement était de 8 jours (intervalle : 1 à 63 jours) chez les patients ayant reçu préalablement une ligne de traitement pour un LGCB et de 9 jours (intervalle : 1 à 66 jours) chez les patients ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement. Les symptômes neurologiques les plus fréquents étaient l'encéphalopathie, les tremblements, l'aphasie, le délire, les vertiges et les céphalées (voir rubrique 4.8).

Surveillance et prise en charge des toxicités neurologiques

Les signes et symptômes de toxicités neurologiques doivent être surveillés chez les patients à 2 ou 3 reprises pendant la première semaine suivant la perfusion dans l'établissement de santé qualifié. Après la première semaine, la fréquence de surveillance du patient sera définie à la discrétion du médecin, et sera maintenue pendant au moins 4 semaines après la perfusion. Il doit être conseillé aux patients de consulter un médecin immédiatement en cas d'apparition, à n'importe quel moment, de signes et symptômes de toxicités neurologiques afin d'être pris en charge sans délai.

Si une toxicité neurologique est suspectée, elle doit être prise en charge conformément aux recommandations du tableau 2. Les autres causes de symptômes neurologiques, incluant les événements vasculaires, doivent être écartées. Des soins de support dispensés en unité de soins intensifs doivent être administrés en cas de toxicités neurologiques sévères ou engageant le pronostic vital.

Si un SRC concomitant est suspecté pendant la toxicité neurologique, administrer :

- les corticoïdes correspondant à l'intervention la plus agressive en fonction des grades concernés du SRC et de la toxicité neurologique dans les tableaux 1 et 2 ;
- du tocilizumab selon le grade du SRC dans le tableau 1 ;
- des anticonvulsivants selon le grade de toxicité neurologique dans le tableau 2.

Tableau 2 : Détermination du grade de toxicité neurologique, incluant l'ICANS, et recommandations de prise en charge

Grade de toxicité neurologique et présentation des symptômes ^a	Corticoïdes et anticonvulsivants
Grade 1* Léger ou asymptomatique. ou Score ICE compris entre 7 et 9 ^b ou Diminution du niveau de conscience ^c : se réveille spontanément.	Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions. Si 72 heures ou plus après la perfusion, surveiller. Si moins de 72 heures après la perfusion, administrer 10 mg de dexaméthasone en IV toutes les 12 à 24 heures pendant 2 à 3 jours.
Grade 2* Modéré. ou Score ICE compris entre 3 et 6 ^b ou Diminution du niveau de conscience ^c : se réveille au son de la voix.	Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions. Administrer la dexaméthasone 10 mg IV toutes les 12 heures pendant 2 à 3 jours ou plus en cas de symptômes persistants. Envisager une réduction progressive en cas d'exposition cumulée aux corticoïdes supérieure à 3 jours. En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, augmenter la dose et/ou la fréquence de la dexaméthasone jusqu'à un maximum de 20 mg IV toutes les 6 heures. En l'absence d'amélioration après 24 heures supplémentaires, en cas de progression rapide des symptômes ou de complications engageant le pronostic vital, administrer de la méthylprednisolone (dose de charge de 2 mg/kg, suivie de 2 mg/kg répartis en 4 administrations par jour ; diminuer progressivement sur 7 jours).

Grade de toxicité neurologique et présentation des symptômes ^a	Corticoïdes et anticonvulsivants
<p>Grade 3* Sévère ou médicalement significatif, mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; nécessitant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation ; une invalidité.</p> <p>ou</p> <p>Score ICE compris entre 0 et 2^b <i>si le score ICE est de 0, mais que le patient est éveillable (par ex., éveillé avec une aphasie globale) et est capable de se soumettre à une évaluation.</i></p> <p>ou</p> <p>Diminution du niveau de conscience^c : se réveille uniquement au stimulus tactile,</p> <p>Ou convulsions^c soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • toute forme clinique de crises, focales ou généralisées, qui se résolvent rapidement, ou • crises non convulsives visibles à l'EEG qui se résolvent avec une intervention, <p>Ou élévation de la PIC^c : œdème focal/local visible sur les examens de neuro-imagerie.</p>	<p>Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions.</p> <p>Administer de la dexaméthasone 10 à 20 mg IV toutes les 8 à 12 heures. Les corticoïdes ne sont pas recommandés pour des céphalées isolées de grade 3.</p> <p>En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, passer à la méthylprednisolone (dose et fréquence identiques au grade 2).</p> <p>Si un œdème cérébral est suspecté, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administer de la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g, à renouveler toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique) et du cyclophosphamide à la dose de 1,5 g/m².</p>

Grade de toxicité neurologique et présentation des symptômes ^a	Corticoïdes et anticonvulsivants
<p>Grade 4*</p> <p>Mise en jeu du pronostic vital.</p> <p>ou</p> <p>Score ICE^b de 0</p> <p>ou</p> <p>Diminution du niveau de conscience^c soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> le patient ne peut pas être réveillé ou nécessite des stimuli tactiles vigoureux ou répétitifs pour se réveiller, ou stupeur ou coma, <p>Ou convulsions^c soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> crise prolongée (> 5 min) mettant en jeu le pronostic vital, ou crises électriques ou cliniques répétitives sans retour à l'état initial entre les crises, <p>Ou troubles moteurs^c :</p> <ul style="list-style-type: none"> faiblesse motrice focale profonde telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie, <p>Ou élévation de la PIC/œdème cérébral^c accompagné(e) de signes/symptômes tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> œdème cérébral diffus visible sur les examens de neuro-imagerie, ou postures de décérébration ou de décortication, ou paralysie du nerf crânien VI, ou œdème papillaire, ou triade de Cushing. 	<p>Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions.</p> <p>Administrer de la dexaméthasone 20 mg IV toutes les 6 heures.</p> <p>En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, passer à la méthylprednisolone (dose et fréquence identiques au grade 2).</p> <p>Si un œdème cérébral est suspecté, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g, à renouveler toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique) et du cyclophosphamide à la dose de 1,5 g/m².</p>

EEG = électroencéphalogramme ; ICE = encéphalopathie liée aux cellules effectrices immunitaires (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*) ; PIC = pression intracrânienne

* Détermination du grade d'après les critères NCI CTCAE ou ASTCT/ICANS

^a La prise en charge est déterminée par l'événement le plus sévère non attribuable à une autre cause.

^b Si le patient est éveillable et est capable de se soumettre à une évaluation de l'ICE, évaluer : l'orientation (sait indiquer l'année, le mois, la ville et l'établissement hospitalier = 4 points), la capacité à nommer (lui demander de nommer 3 objets, p. ex., lui montrer une horloge, un crayon et un bouton = 3 points), la capacité à suivre des instructions (p. ex., « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point), l'écriture (capacité à écrire une phrase basique = 1 point) et l'attention (compter à l'envers de 10 en 10, en partant de 100 = 1 point). Si le patient ne peut pas être réveillé et n'est pas capable de se soumettre à une évaluation de l'ICE (ICANS de grade 4) = 0 point.

^c Attribuable à aucune autre cause.

Infections et neutropénie fébrile

Breyanzi ne doit pas être administré aux patients présentant une infection active cliniquement significative ou un trouble inflammatoire. Des infections sévères, y compris des infections ayant engagé le pronostic vital ou ayant été fatales, ont été observées chez des patients après la perfusion de ce médicament (voir rubrique 4.8). Les signes et symptômes d'infection doivent être recherchés chez les patients avant et après l'administration et doivent être traités de manière appropriée. Des traitements antimicrobiens à visée prophylactique doivent être administrés conformément aux lignes directrices de l'établissement.

Une neutropénie fébrile a été observée chez des patients après le traitement par Breyanzi (voir rubrique 4.8) et peut survenir de manière concomitante avec un SRC. En cas de neutropénie fébrile,

l'infection doit être évaluée et traitée par des antibiotiques à large spectre, des solutés de remplissage et d'autres soins de support selon les indications médicales.

Les patients traités par Breyanzi peuvent présenter un risque accru d'infections COVID-19 sévères ou d'issue fatale. Les patients doivent être informés de l'importance des mesures de prévention.

Réactivation virale

Une réactivation virale (par exemple VHB, herpèsvirus humain de type 6 [HHV-6]) peut se produire chez les patients immunodéprimés.

Les manifestations de la réactivation virale peuvent compliquer et retarder le diagnostic et le traitement approprié des événements indésirables liés aux lymphocytes CAR-T. Des examens diagnostiques appropriés doivent être réalisés afin d'aider à distinguer ces manifestations des événements indésirables liés aux lymphocytes CAR-T.

Une réactivation du VHB, entraînant dans certains cas une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès, peut se produire chez les patients traités par des médicaments dirigés contre les lymphocytes B. Chez les patients ayant des antécédents d'infection par le VHB, un traitement prophylactique antiviral suppressif est recommandé pour prévenir la réactivation du VHB pendant et après le traitement par Breyanzi (voir rubrique 5.1).

Tests sérologiques

Un dépistage du VHB, du VHC et du VIH doit être réalisé avant le prélèvement des cellules destinées à la production (voir rubrique 4.2).

Cytopénies prolongées

Les patients peuvent présenter des cytopénies pendant plusieurs semaines après la chimiothérapie lymphodéplétive et le traitement par Breyanzi (voir rubrique 4.8). Une numération sanguine doit être contrôlée avant et après l'administration de Breyanzi. Les cytopénies prolongées doivent être traitées conformément aux recommandations cliniques.

Hypogammaglobulinémie

Une aplasie des lymphocytes B entraînant une hypogammaglobulinémie peut survenir chez les patients recevant un traitement par Breyanzi. L'hypogammaglobulinémie est très fréquemment observée chez les patients traités par Breyanzi (voir rubrique 4.8). Les taux d'immunoglobulines doivent faire l'objet d'une surveillance après le traitement et toute diminution doit être prise en charge conformément aux recommandations cliniques, qui incluent des précautions pour prévenir les infections, une prophylaxie antibiotique et/ou un traitement substitutif par immunoglobulines.

Tumeurs malignes secondaires notamment issues de lymphocytes T

Les patients traités par Breyanzi peuvent développer des tumeurs malignes secondaires. Des tumeurs malignes à lymphocytes T ont été signalées à la suite du traitement d'hémopathies malignes par thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique («CAR-T») anti-CD19 ou anti-BCMA, y compris Breyanzi. Des tumeurs malignes à lymphocytes T, notamment des tumeurs malignes CAR-positives, ont été rapportées dans les semaines et jusqu'à plusieurs années après l'administration d'une thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique («CAR-T») anti-CD19 ou anti-BCMA. Des décès ont été enregistrés. Les tumeurs malignes secondaires doivent être recherchées chez les patients tout au long de leur vie. En cas de survenue d'une tumeur maligne secondaire issue des lymphocytes T, il convient de contacter le laboratoire pharmaceutique afin d'obtenir des instructions sur le prélèvement des échantillons tumoraux pour analyse.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Un SLT peut survenir chez les patients traités par des thérapies CAR-T. Pour limiter le risque de SLT, de l'allopurinol ou un autre traitement prophylactique doit être administré avant la perfusion de Breyanzi aux patients présentant un taux d'acide urique élevé ou une charge tumorale élevée. Les signes et symptômes de SLT doivent être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions allergiques peuvent se produire avec la perfusion de Breyanzi. De graves réactions d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie, peuvent être dues au diméthylsulfoxyde (DMSO).

Transmission d'un agent infectieux

Bien que Breyanzi soit soumis à des tests de stérilité et de recherche de mycoplasmes, il existe un risque de transmission d'agents infectieux. Les professionnels de santé qui administrent Breyanzi doivent par conséquent surveiller les patients pour détecter tout signe ou symptôme d'infection après le traitement et les traiter de façon adéquate, si nécessaire.

Interférence avec les tests virologiques

En raison de la présence de courtes séquences génétiques dans le vecteur lentiviral utilisé pour créer Breyanzi, identiques à des séquences génétiques du VIH, certains tests de détection d'acide nucléique du VIH (NAT) pourraient montrer un résultat positif sans lien avec une infection par le VIH.

Antécédents de greffe de cellules souches

L'administration du traitement aux patients ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches et qui présentent une GvH aiguë ou chronique active n'est pas recommandée en raison du risque potentiel d'aggravation de la GvH par Breyanzi.

Suivi à long terme

Les patients doivent être inclus dans un registre et feront l'objet d'un suivi à partir de ce registre, ce qui permettra de mieux comprendre la sécurité et l'efficacité à long terme de Breyanzi.

Excipients

Ce médicament contient 12,5 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 0,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 0,2 mmol (ou 6,5 mg) de potassium par flacon. À prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'humain.

Anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (anticorps monoclonaux anti-EGFR)

La persistance à long terme des lymphocytes CAR-T peut être affectée par l'administration ultérieure d'anticorps monoclonaux anti-EGFR ; les données cliniques disponibles concernant l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-EGFR chez les patients traités par Breyanzi sont toutefois limitées.

Vaccins vivants

La sécurité de la vaccination par les vaccins viraux vivants pendant ou après le traitement par Breyanzi n'a pas été étudiée. Par mesure de précaution, la vaccination par des vaccins vivants n'est pas recommandée pendant au moins 6 semaines avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive, pendant le traitement par Breyanzi, et jusqu'à la restauration de l'immunité après le traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse doit être réalisé avant le début du traitement par Breyanzi.

Se reporter aux informations concernant les modalités de prescription du cyclophosphamide et de la fludarabine pour en savoir plus sur la nécessité d'une contraception efficace chez les patients recevant une chimiothérapie lymphodéplétive.

Les données d'exposition sont insuffisantes pour permettre une recommandation sur la durée de contraception après un traitement par Breyanzi.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du lisocabtagene maraleucel chez la femme enceinte. Il n'a pas été conduit d'études de toxicité sur la reproduction et le développement chez l'animal permettant d'évaluer la survenue d'effets délétères chez le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse (voir rubrique 5.3).

Le risque de transmission du lisocabtagene maraleucel au fœtus n'est pas connu. En se basant sur le mécanisme d'action, si les cellules transduites traversent le placenta, elles peuvent causer une toxicité fœtale, notamment une lymphopénie à lymphocytes B. Par conséquent, Breyanzi n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes enceintes doivent être informées des risques pour le fœtus. Une grossesse après traitement par Breyanzi doit être discutée avec le médecin traitant.

L'évaluation des taux d'immunoglobulines et de lymphocytes B chez les nouveau-nés dont la mère a été traitée par Breyanzi doit être envisagée.

Allaitement

L'excrétion du lisocabtagene maraleucel dans le lait maternel ou sa transmission à l'enfant allaité n'est pas connue. Les femmes qui allaitent doivent être averties du risque potentiel pour l'enfant allaité.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet du lisocabtagene maraleucel sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Breyanzi peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

En raison des événements neurologiques potentiels, incluant une altération de l'état mental ou des crises convulsives sous Breyanzi, les patients recevant Breyanzi doivent éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant au moins 8 semaines après la perfusion de Breyanzi.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Patients ayant reçu préalablement une ligne de traitement pour un LGCB

Les effets indésirables décrits dans cette section ont été caractérisés chez 177 patients ayant reçu Breyanzi dans les trois études groupées TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] et TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, cohorte 2].

Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, étaient : neutropénie (71 %), anémie (45 %), SRC (45 %) et thrombopénie (43 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient : SRC (12 %), neutropénie (3 %), infection bactérienne (3 %), infection par un agent pathogène non spécifié (3 %), thrombopénie (2 %), neutropénie fébrile (2 %), pyrexie (2 %), aphasie (2 %), céphalées (2 %), état confusionnel (2 %), embolie pulmonaire (2 %), anémie (1 %), hémorragie gastro-intestinale haute (1 %) et tremblements (1 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents étaient : neutropénie (68 %), thrombopénie (33 %), anémie (31 %), lymphopénie (17 %), leucopénie (17 %), neutropénie fébrile (5 %) et infections bactériennes (5 %).

Patients ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement pour un LGCB

Les effets indésirables décrits dans cette section ont été caractérisés chez 384 patients ayant reçu Breyanzi dans quatre études groupées (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, cohortes 1, 3 et 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] et OUTREACH [017007]).

Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, étaient : neutropénie (68 %), anémie (45 %), SRC (38 %), fatigue (37 %) et thrombopénie (36 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient : SRC (18 %) infection par un agent pathogène non spécifié (6 %), pyrexie (4 %), encéphalopathie (4 %), neutropénie fébrile (4 %), neutropénie (3 %), thrombopénie (3 %), aphasie (3 %), infection bactérienne (3 %), tremblements (3 %), état confusionnel (3 %), anémie (2 %) et hypotension (2 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents étaient : neutropénie (64 %), anémie (34 %), thrombopénie (29 %), leucopénie (25 %), lymphopénie (9 %), infection par un agent pathogène non spécifié (8 %) et neutropénie fébrile (8 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont estimées sur la base des données groupées de 6 études (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, cohortes 1, 2, 3 et 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003] et PILOT [017006]) regroupant 561 patients adultes et dans les rapports post-commercialisation présentant un LGCB en rechute/réfractaire (RR) défini comme un LDGCB, un LBHG, un LMPGCB ou un LF3B, ayant reçu le lisocabtagene maraleucel à la dose de 44 à 120 × 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs. Les fréquences des effets indésirables issus d'études cliniques reposent sur des fréquences d'événements indésirables toutes causes confondues, pour lesquels une partie des événements pour un effet indésirable peuvent avoir d'autres causes.

Les effets indésirables signalés sont présentés ci-dessous par classes de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3. Effets indésirables identifiés avec Breyanzi

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations ^a	Très fréquent	Infections – agent pathogène non spécifié Troubles infectieux bactériens
	Fréquent	Troubles infectieux viraux Troubles infectieux fongiques
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes).	Peu fréquent	Tumeurs malignes secondaires issues de lymphocytes T
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie Anémie Thrombopénie Leucopénie Lymphopénie
	Fréquent	Neutropénie fébrile Hypofibrinogénémie
	Peu fréquent	Pancytopénie
Affections du système immunitaire	Très fréquent	Syndrome de relargage des cytokines Hypogammaglobulinémie
	Peu fréquent	Lymphohistiocytose hémophagocytaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypophosphatémie
	Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie
	Fréquent	Délire ^b Anxiété
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées ^c Encéphalopathie ^d Sensations vertigineuses ^e Tremblements ^f
	Fréquent	Aphasie ^g Neuropathie périphérique ^h Troubles visuels ⁱ Ataxie ^j Troubles du goût ^k Syndrome cérébelleux ^l Troubles cérébrovasculaires ^m Convulsions ⁿ
	Peu fréquent	Paralysie faciale Œdème cérébral
	Fréquence indéterminée	Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices immunitaires*
Affections cardiaques	Très fréquent	Tachycardie
	Fréquent	Arythmie ^o
	Peu fréquent	Cardiomyopathie
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypotension
	Fréquent	Hypertension Thrombose ^p
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux Dyspnée ^q
	Fréquent	Épanchement pleural Hypoxie
	Peu fréquent	Œdème pulmonaire

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Fréquence	Effet indésirable
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausée Diarrhée Constipation Douleurs abdominales Vomissements
	Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale ^r
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale aiguë ^s
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue Pyrexie Œdème ^t
	Fréquent	Frissons
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Fréquent	Réaction liée à la perfusion

* Les données liées à cet événement n'ont pas été recueillies de façon systématique dans les essais cliniques.

^a Les infections et infestations sont regroupées par groupe de termes de haut niveau (HLGT) MedDRA.

^b Le délire inclut l'agitation, le délire, les idées délirantes, la désorientation, l'hallucination, l'hallucination visuelle, l'irritabilité, les impatiences.

^c Les céphalées incluent les céphalées, la migraine, la migraine avec aura, la céphalée sinusale.

^d L'encéphalopathie inclut l'amnésie, les troubles cognitifs, l'état confusionnel, les troubles de dépersonnalisation/déréalisation, la diminution du niveau de conscience, les troubles de l'attention, l'encéphalopathie, l'affect émoussé, la léthargie, la leucoencéphalopathie, la perte de conscience, les troubles de la mémoire, les troubles mentaux, les changements de l'état mental, la paranoïa, la somnolence, la stupeur.

^e Les vertiges incluent les vertiges, les sensations vertigineuses posturales, la pré-syncope, la syncope.

^f Les tremblements incluent le tremblement essentiel, le tremblement d'intention, le tremblement de repos, le tremblement.

^g L'aphasie inclut l'aphasie, la parole désorganisée, la dysarthrie, la dysphonie, la lenteur d'élocution.

^h La neuropathie périphérique inclut la polyneuropathie démyélinisante, l'hyperesthésie, l'hypoesthésie, l'hyporéflexie, la neuropathie périphérique, la paresthésie, la neuropathie périphérique motrice, la neuropathie périphérique sensitive, le déficit sensoriel.

ⁱ Les troubles visuels incluent la cécité, la cécité unilatérale, la paralysie du regard, la mydriase, le nystagmus, la vision trouble, le défaut du champ visuel, la déficience visuelle.

^j L'ataxie inclut l'ataxie, les troubles de la démarche.

^k Les troubles du goût incluent la dysgueusie, les troubles du goût.

^l Le syndrome cérébelleux inclut le trouble de l'équilibre, la dysdiadococinésie, la dyskinésie, la dysmétrie, l'altération de la coordination main-œil.

^m Les troubles cérébrovasculaires incluent l'infarctus cérébral, la thrombose veineuse cérébrale, l'hémorragie intracrânienne, l'accident ischémique transitoire.

ⁿ Les convulsions incluent les convulsions, l'état de mal épileptique.

^o L'arythmie inclut l'arythmie, la fibrillation atriale, le bloc auriculo-ventriculaire complet, le bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré, la tachycardie supraventriculaire, la tachycardie ventriculaire.

^p La thrombose inclut la thrombose veineuse profonde, l'embolie, l'embolie veineuse, l'embolie pulmonaire, la thrombose, la thrombose de la veine cave, la thrombose veineuse, la thrombose veineuse d'un membre.

^q La dyspnée inclut l'insuffisance respiratoire aiguë, la dyspnée, la dyspnée d'effort, l'insuffisance respiratoire.

^r L'hémorragie gastro-intestinale inclut l'hémorragie gastrique, l'ulcère gastrique hémorragique, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hématochézie, l'hémorragie gastrointestinale basse, le méléna, l'hémorragie rectale, l'hémorragie gastro-intestinale haute.

^s L'insuffisance rénale aiguë inclut l'insuffisance rénale aiguë, l'augmentation de la créatinine sérique, la diminution du taux de filtration glomérulaire, l'insuffisance rénale, l'atteinte de la fonction rénale, la lésion rénale.

^t L'œdème inclut l'œdème généralisé, l'œdème localisé, l'œdème, l'œdème génital, l'œdème périphérique, le gonflement périphérique, l'œdème du scrotum, le gonflement.

Description d'effets indésirables spécifiques

Syndrome de relargage des cytokines

Chez les patients ayant reçu préalablement une ligne de traitement pour un LGCB, un SRC est survenu chez 45 % des patients, 1 % d'entre eux ayant présenté un SRC de grade 3 (sans événement fatal). Le délai médian d'apparition était de 4 jours (intervalle : 1 à 63 jours, la limite supérieure étant due à

l'apparition d'un SRC sans fièvre rapporté chez un patient) et la durée médiane du SRC était de 4 jours (intervalle : 1 à 16 jours).

Les manifestations les plus fréquentes du SRC comprenaient la pyrexie (44 %), l'hypotension (12 %), les frissons (5 %), l'hypoxie (5 %), la tachycardie (4 %), les céphalées (3 %) et la fatigue (2 %).

Dans les études cliniques, 42 patients sur 177 (24 %) ont reçu du tocilizumab et/ou un corticoïde pour un SRC après la perfusion de Breyanzi. Dix-huit patients (10 %) ont reçu du tocilizumab seul, 24 (14 %) ont reçu du tocilizumab et un corticoïde et aucun patient n'a reçu un corticoïde seul.

Chez les patients ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement pour un LGCB, un SRC est survenu chez 38 % des patients, parmi lesquels 2 % ont connu un SRC de grade 3 ou 4 (sévére ou engageant le pronostic vital). Aucun événement fatal n'a été observé. Parmi les patients décédés après l'administration de Breyanzi, 4 présentaient un SRC en cours au moment du décès. Le délai médian d'apparition était de 4 jours (intervalle : 1 à 14 jours) et la durée médiane était de 5 jours (intervalle : 1 à 17 jours).

Les manifestations les plus fréquentes du SRC comprenaient la pyrexie (38 %), l'hypotension (18 %), la tachycardie (13 %), les frissons (9 %) et l'hypoxie (8 %).

Dans les études cliniques, 74 patients sur 384 (19 %) ont reçu du tocilizumab et/ou un corticoïde pour un SRC après la perfusion de Breyanzi. Trente-sept patients (10 %) ont reçu du tocilizumab seul, 29 (8 %) ont reçu du tocilizumab et un corticoïde et 8 (2 %) ont reçu des corticoïdes seuls. Voir la rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

Effets indésirables neurologiques

Chez les patients ayant reçu préalablement une ligne de traitement pour un LGCB, des toxicités neurologiques associées aux lymphocytes T CAR selon l'évaluation de l'investigateur sont survenues chez 18 % des patients recevant Breyanzi, elles étaient de grade 3 chez 5 % des patients (sans événement fatal). Le délai médian d'apparition du premier événement était de 8 jours (intervalle : 1 à 63 jours) ; 97 % de l'ensemble des toxicités neurologiques sont survenues dans les 8 premières semaines suivant la perfusion de Breyanzi. La durée médiane des toxicités neurologiques était de 6 jours (intervalle : 1 à 89 jours).

Les toxicités neurologiques les plus fréquentes comprenaient l'encéphalopathie (10 %), les tremblements (8 %), l'aphasie (5 %), les vertiges (2 %) et les céphalées (1 %).

Chez les patients ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement pour un LGCB, des toxicités neurologiques associées aux lymphocytes CAR-T selon l'évaluation de l'investigateur sont survenues chez 26 % des patients recevant Breyanzi, elles étaient de Grade 3 ou 4 chez 10 % des patients (sans événement fatal). Le délai médian d'apparition du premier événement était de 9 jours (intervalle : 1 à 66 jours) ; 99 % de l'ensemble des toxicités neurologiques sont survenues dans les 8 premières semaines suivant la perfusion de Breyanzi. La durée médiane des toxicités neurologiques était de 10 jours (intervalle : 1 à 84 jours).

Les toxicités neurologiques les plus fréquentes comprenaient l'encéphalopathie (18 %), les tremblements (9 %), l'aphasie (8 %), le délire (7 %), les céphalées (4 %), l'ataxie (3 %) et les vertiges (3 %). Des convulsions (2 %) et un œdème cérébral (0,3 %) sont également survenus chez des patients traités par Breyanzi. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge des toxicités neurologiques.

Il a été rapporté des événements fatals d'ICANS post-commercialisation.

Neutropénie fébrile et infections

Une neutropénie fébrile a été observée après administration de Breyanzi chez 7 % des patients qui avaient reçu préalablement une ligne de traitement pour un LGCB et chez 9 % des patients qui avaient reçu préalablement aux moins deux lignes de traitement.

Chez les patients ayant reçu préalablement une ligne de traitement pour un LGCB, des infections (tous grades confondus) sont survenues chez 25 % des patients. Des infections de grade 3 ou plus ont été rapportées chez 10 % des patients. Des infections de grade 3 ou plus par un agent pathogène non spécifié sont survenues chez 3 % des patients, des infections bactériennes chez 5 % des patients, des infections virales chez 2 % des patients et des infections fongiques chez aucun patient.

Chez les patients ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement pour un LGCB, des infections (tous grades confondus) sont survenues chez 38 % des patients. Des infections de grade 3 ou plus ont été rapportées chez 12 % des patients. Des infections de grade 3 ou plus par un agent pathogène non spécifié sont survenues chez 8 % des patients, des infections bactériennes chez 4 % des patients, des infections virales chez 1 % des patients et des infections fongiques chez 1 % des patients.

Des infections opportunistes (tous grades confondus) ont été observées chez 2 % des 177 patients traités par Breyanzi qui avaient reçu préalablement une ligne de traitement pour un LGCB, des infections opportunistes de grade 3 ou plus étant survenues chez 1 % des patients. Des infections opportunistes (tous grades confondus) ont été observées chez 3 % des 384 patients traités par Breyanzi qui avaient reçu préalablement au moins deux lignes de traitement pour un LGCB, des infections opportunistes de grade 3 ou plus étant survenues chez 1 % des patients.

Il n'a pas été rapporté d'infections fatales chez les 177 patients traités par Breyanzi qui avaient reçu préalablement une ligne de traitement pour un LGCB. Dans les études groupées menées dans le LGCB, quatre infections fatales ont été rapportées chez les 384 patients traités par Breyanzi qui avaient reçu préalablement au moins deux lignes de traitement. Une d'entre elles a été rapportée comme infection opportuniste fatale. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

Cytopénies prolongées

Chez les patients ayant reçu préalablement une ligne de traitement pour un LGCB, des cytopénies de grade 3 ou plus présentes au 35^e jour suivant l'administration de Breyanzi sont survenues chez 35 % des patients, et comprenaient une thrombopénie (28 %), une neutropénie (26 %) et une anémie (9 %).

Sur les 177 patients au total traités dans les études TRANSFORM, PILOT et TRANSCEND WORLD (cohorte 2) dont les résultats au 35^e jour montraient une thrombopénie de grade 3 ou 4 (n = 50) ou une neutropénie de grade 3 ou 4 (n = 26) ou une anémie de grade 3 ou 4 (n = 15), pour lesquels des résultats biologiques de suivi de la cytopénie étaient disponibles, le délai médian (min ; max) avant résolution (résolution d'une cytopénie au grade 2 ou moins) était le suivant en jours : thrombopénie 31 jours (4 ; 309), neutropénie 31 jours (17 ; 339) et anémie 22 jours (4 ; 64)

Chez les patients ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement pour un LGCB, des cytopénies de grade 3 ou plus présentes au 29^e jour suivant l'administration de Breyanzi sont survenues chez 38 % des patients, et comprenaient une thrombopénie (31 %), une neutropénie (21 %) et une anémie (7 %). Voir rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

Sur les 384 patients au total traités dans les études TRANSCEND, TRANSCEND WORLD (cohortes 1, 3 et 7), PLATFORM et OUTREACH dont les résultats biologiques au 29^e jour montraient une thrombopénie de grade 3 ou 4 (n = 177) ou une neutropénie de grade 3 ou 4 (n = 80) ou une anémie de grade 3 ou 4 (n = 27), pour lesquels des résultats biologiques de suivi de la cytopénie étaient disponibles, le délai médian (min ; max) avant résolution (résolution d'une cytopénie au grade 2 ou moins) était le suivant en jours : thrombopénie 30 jours (2 ; 329), neutropénie 29 jours (3 ; 337) et anémie 15 jours (3 ; 78).

Hypogammaglobulinémie

Chez les patients ayant reçu préalablement une ligne de traitement pour un LGCB, des événements indésirables d'hypogammaglobulinémie sont survenus chez 7 % des patients. Chez les patients ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement pour un LGCB, des événements indésirables

d'hypogammaglobulinémie sont survenus chez 11 % des patients. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

Immunogénicité

Breyanzi peut induire la production d'anticorps dirigés contre le médicament. L'immunogénicité humorale de Breyanzi a été mesurée en déterminant des taux d'anticorps anti-CAR avant et après administration. Chez les patients ayant reçu préalablement une ligne de traitement pour un LGCB (études TRANSFORM, PILOT et TRANSCEND WORLD cohorte 2), des anticorps anti-médicament (AAM) préexistants ont été détectés chez 0,6 % des patients (1/169) et des AAM induits par le traitement ont été détectés chez 4 % des patients (7/168). Dans les études groupées, chez les patients qui avaient reçu préalablement au moins deux lignes de traitement pour un LGCB (études TRANSCEND et TRANSCEND WORLD cohortes 1 et 3), des AAM préexistants ont été détectés chez 9 % des patients (29/309) et des AAM induits ou stimulés par le traitement ont été détectés chez 16 % des patients (48/304). Les liens entre le statut AAM et l'efficacité, la sécurité ou le profil pharmacocinétique n'étaient pas concluants en raison du nombre limité de patients présentant des AAM.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant le surdosage de Breyanzi.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antinéoplasiques, Code ATC : L01XL08

Mécanisme d'action

Breyanzi est une immunothérapie cellulaire à base de cellules autologues génétiquement modifiées anti-CD19 administrée sous forme d'une composition définie visant à réduire la variabilité de la dose de lymphocytes T CD8+ et CD4+. Le CAR est constitué d'un fragment variable monocaténaire (scFv) dérivé d'un anticorps monoclonal murin FMC63, d'une région charnière IgG4, d'un domaine transmembranaire CD28, d'un domaine de costimulation 4-1BB (CD137) et d'un domaine d'activation CD3-zeta. La signalisation CD3-zeta est essentielle pour initier l'activation des lymphocytes T et l'activité antitumorale, tandis que la signalisation 4-1BB (CD137) améliore l'expansion et la persistance de Breyanzi (voir aussi rubrique 5.2).

La liaison du récepteur CAR aux CD19 exprimés à la surface des cellules B normales et tumorales induit l'activation et la prolifération des lymphocytes CAR-T, la libération des cytokines pro-inflammatoires et la destruction cytotoxique des cellules cibles.

Efficacité et sécurité cliniques

TRANSFORM

L'efficacité et la sécurité de Breyanzi ont été comparées à celles du traitement standard (TS) dans une étude de phase III multicentrique, randomisée en ouvert, en groupes parallèles, l'étude TRANSFORM (BCM-003), menée chez des patients présentant un lymphome non hodgkinien à grandes cellules B primo-réfractaire ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et qui étaient

éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Le traitement standard consistait en une immunochimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie à haute dose (CTHD) et d'une greffe de CSH autologue. Dans l'étude ont été inclus des patients présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) non spécifié, un LNH indolent *de novo* ou transformé, un lymphome B de haut grade avec réarrangements des gènes *MYC* et *BCL2* et/ou *BCL6* et histologie de LDGCB (lymphome double hit/triple hit [LDH/LTH]), un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), un lymphome à grandes cellules B riche en cellules T/histiocytes (LBRCTH) ou un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) selon la classification de 2016 de l'OMS. Les patients inclus dans l'étude BCM-003 avaient un statut de performance ECOG ≤ 1 et les patients présentant un lymphome secondaire du SNC pouvaient être inclus dans l'étude si l'investigateur jugeait que le rapport bénéfice/risque était positif pour le patient.

Les critères d'inclusion et de non-inclusion étaient définis de façon à garantir des fonctions organiques adéquates et une numération sanguine permettant la greffe de CSH. Les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 45 mL/min, un taux d'alanine aminotransférase (ALAT) > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $< 40\%$ et un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $< 1,0 \times 10^9/L$ et de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$ en l'absence d'envahissement médullaire étaient exclus de l'étude.

Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir Breyanzi ou le traitement standard. La randomisation était stratifiée en fonction de la réponse au traitement de première ligne et du score pronostique international IPI ajusté sur l'âge à l'inclusion (sAAIPI) (0 à 1 *versus* 2 à 3). Les patients randomisés dans le bras de traitement par Breyanzi devaient recevoir une chimiothérapie lymphodéplétive consistant en fludarabine 30 mg/m²/jour et cyclophosphamide 300 mg/m²/jour administrés simultanément pendant trois jours, suivie de la perfusion de Breyanzi deux à sept jours plus tard.

Dans le bras de traitement par Breyanzi, une chimiothérapie d'attente consistant en un cycle d'immunochimiothérapie (rituximab, dexaméthasone, cytarabine et cisplatine [R-DHAP], rituximab, ifosfamide, carboplatine et étoposide [R-ICE] ou rituximab, gemcitabine, dexaméthasone et cisplatine [R-GDP]) était autorisée entre l'aphérèse et le début de la chimiothérapie lymphodéplétive. Tous les patients randomisés dans le bras de traitement standard devaient recevoir trois cycles d'immunochimiothérapie de rattrapage (R-DHAP, R-ICE ou R-GDP). Les patients présentant une réponse (réponse complète [RC] ou réponse partielle [RP]) après trois cycles recevaient ensuite la chimiothérapie à haute dose et la greffe de CSH autologue. Les patients du bras de traitement standard étaient autorisés à recevoir Breyanzi s'ils n'avaient pas obtenu une RC ou d'une RP après trois cycles d'immunochimiothérapie de rattrapage, s'ils présentaient une progression de la maladie à tout moment ou si l'instauration d'un nouveau traitement était nécessaire en raison d'un manque d'efficacité.

Sur les 92 patients randomisés dans le bras de traitement par Breyanzi, 58 (63 %) ont reçu un traitement anticancéreux destiné à contrôler la maladie (chimiothérapie d'attente), 89 (97 %) ont reçu Breyanzi et un patient (1 %) a reçu un produit non conforme. Deux patients (2 %) n'ont pas reçu Breyanzi ; 1 patient (1 %) en raison d'un échec de fabrication et 1 patient (1 %) en raison du retrait du consentement avant le traitement. La dose médiane de Breyanzi était de $99,9 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs (intervalle : 97 à 103×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs).

Sur les 92 patients randomisés pour recevoir le traitement standard, 91 patients (99 %) ont commencé le traitement. Un patient (1 %) a retiré son consentement avant le début du traitement. Quarante-trois patients (47 %) ont reçu l'immunochimiothérapie, la CTHD et la greffe de CSH. Cinquante-huit patients (63 %) ont réalisé un cross-over pour recevoir Breyanzi après l'échec du traitement standard.

Les analyses de l'efficacité étaient effectuées sur la population ITT (n = 184), définie comme l'ensemble des patients randomisés dans un bras de traitement.

La durée médiane entre la leucaphérèse et la disponibilité du produit était de 26 jours (intervalle : 19 à 84 jours) et la durée médiane entre la leucaphérèse et la perfusion était de 36 jours (intervalle : 25 à 91 jours).

Les caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude TRANSFORM sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude TRANSFORM (population en intention de traiter [ITT])

Caractéristique	Breyanzi (N = 92)	TS (N = 92)
Âge médian, ans (intervalle)	60,0 (20 ; 74)	58,0 (26 ; 75)
≥ 65 à < 75 ans, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥ 75 ans, n (%)	0	2 (2,2)
Sexe, n (%)		
Hommes	44 (47,8)	61 (66,3)
Femmes	48 (52,2)	31 (33,7)
Statut de performance ECOG (lors de la sélection)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38)
Sous-type histologique de la maladie, n (%)		
LDGCB, non spécifié	53 (57,6)	50 (54,3)
LDGCB issu d'un lymphome indolent	7 (7,6)	8 (8,7)
Lymphome B de haut grade	22 (23,9)	21 (22,8)
LMPGCB	8 (8,7)	9 (9,8)
LF3B	1 (1,1)	0
Lymphome à grandes cellules B riche en cellules T/histiocytes	1 (1,1)	4 (4,3)
Maladie chimioréfractaire ^a , n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Maladie réfractaire ^b , n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Maladie en rechute ^c , n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)
Atteinte du SNC confirmée, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
Réponse complète jamais atteinte avec les traitements antérieurs, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

^a Chimioréfractaire se définit comme une maladie stable (MS) ou une progression de la maladie (PM) depuis la dernière chimiothérapie.

^b Le statut était réfractaire si le patient avait présenté une MS, une PM, une RP ou une RC avec rechute avant trois mois.

^c Le statut était en rechute si le patient obtenait une RC avec une rechute pendant ou après une durée d'au moins 3 mois, sans dépasser 12 mois.

Dans cette étude, il a été observé des améliorations statistiquement significatives pour le critère de jugement principal, la survie sans événement (SSE), et pour les principaux critères secondaires, le taux de réponse complète (RC) et la survie sans progression (SSP), chez les patients randomisés pour recevoir Breyanzi par rapport aux patients recevant le traitement standard. L'efficacité était basée sur la SSE, déterminée par un comité d'évaluation indépendant à l'aide des critères de Lugano 2014 (tableau 5, figure 1). La SSE était définie comme le délai entre la randomisation et le décès toutes causes confondues, la progression de la maladie, la non-obtention d'une RC ou d'une RP dans les 9 semaines suivant la randomisation (après 3 cycles d'immunochimiothérapie de rattrapage et 5 semaines après la perfusion de Breyanzi) ou l'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique en raison d'un manque d'efficacité, selon la première éventualité. Lors d'une analyse intermédiaire prédéfinie, effectuée lorsque 80 % des données avaient été obtenues avec une durée médiane de suivi dans l'étude de 6,2 mois (intervalle : 0,9 à 20,0 mois), il a été observé une amélioration statistiquement significative de la SSE dans le bras de traitement par Breyanzi par rapport au bras de traitement standard (HR = 0,349 [IC à 95 % : 0,229 ; 0,530, valeur p unilatérale < 0,0001]). La valeur p a été comparée au seuil alpha attribué de 0,012 pour l'analyse intermédiaire prédéfinie. Par rapport au traitement standard, Breyanzi a induit une amélioration dans le LDGCB (n = 60, HR : 0,357 (IC à 95 % : 0,204 ; 0,625)) et dans le LBHG (n = 22, HR : 0,413 (IC à 95 % : 0,189 ; 0,904)).

Les résultats de l'analyse principale ultérieure (présentés dans le tableau 5 et la figure 1), avec une durée médiane de suivi dans l'étude de 17,5 mois (intervalle : 0,9 à 37 mois), concordaient avec ceux de l'analyse intermédiaire.

Tableau 5. Étude TRANSFORM : taux de réponse, survie sans événement, survie sans progression chez les patients présentant un LGCB en rechute ou réfractaire (population ITT)

Résultat ^a	Bras Breyanzi (N = 92)	Bras TS (N = 92)
Survie sans événement (mois)		
Nombre d'événements, n (%)	44 (47,8)	71 (77,2)
Médiane [IC à 95 %] ^b	NA [9,5 ; NA]	2,4 [2,2 ; 4,9]
Hazard Ratio [IC à 95 %] ^c	0,356 [0,243 ; 0,522]	
Taux de réponse complète		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
[IC à 95 %] bilatéral	[63,7 ; 82,5]	[33,2 ; 54,2]
Valeur p unilatérale ^{d,e}	< 0,0001	
Survie sans progression (mois)		
Nombre d'événements, n (%)	37 (40,2)	52 (56,5)
Médiane [IC à 95 %] ^b	NA [12,6 ; NA]	6,2 [4,3 ; 8,6]
Hazard Ratio [IC à 95 %] ^c	0,400 [0,261 ; 0,615]	
Valeur p unilatérale ^{c,d}	< 0,0001	
Survie globale (SG) (mois)		
Nombre d'événements, n (%)	28 (30,4)	38 (41,3)
Médiane [IC à 95 %] ^b	NA [29,5 ; NA]	29,9 [17,9 ; NA]
Hazard Ratio [IC à 95 %] ^c	0,724 [0,443 ; 1,183]	

NA = non atteinte ; IC = intervalle de confiance.

^a Déterminée par un comité d'évaluation indépendant selon les critères de Lugano.

^b Estimée selon la méthode de Kaplan-Meier.

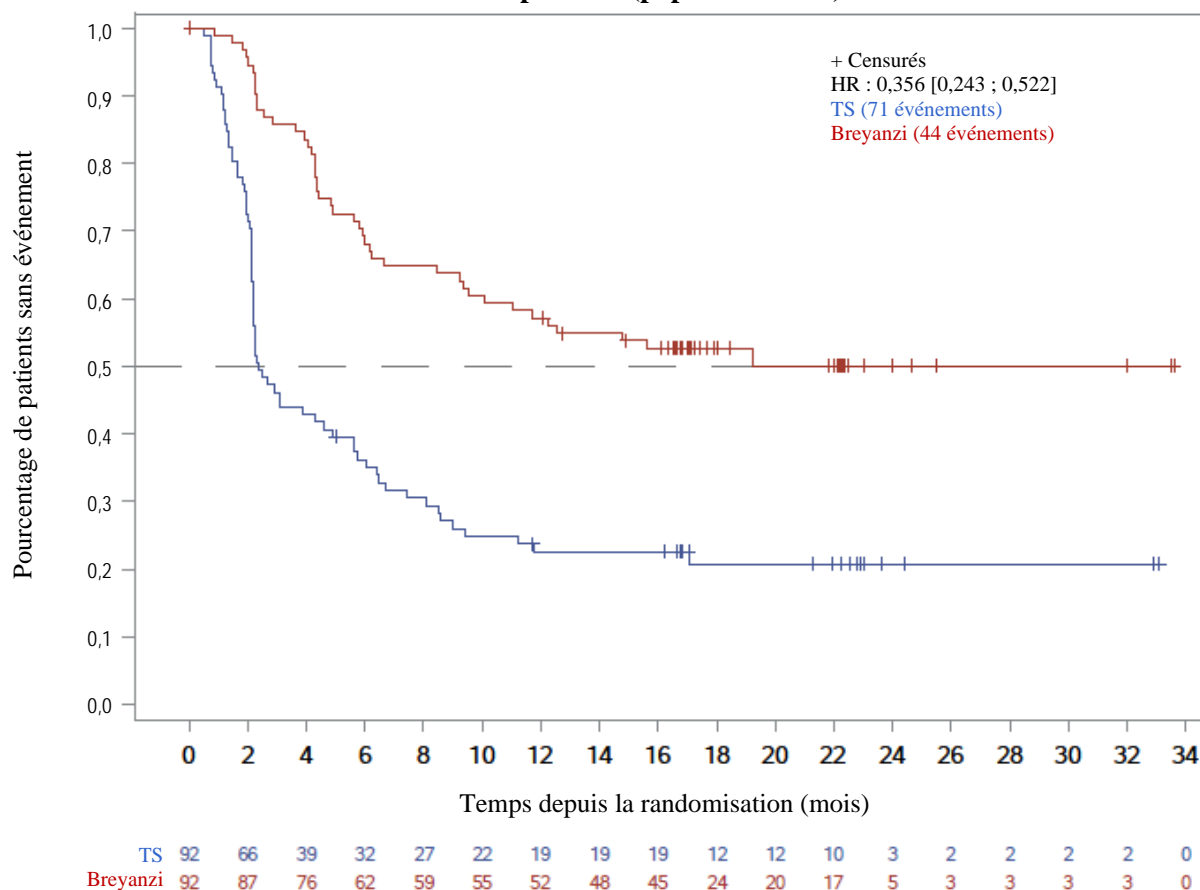
^c Selon un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié.

^d Valeur p comparée au seuil alpha attribué de 0,021 pour l'analyse principale.

^e Test de Cochran-Mantel-Haenszel.

Sur les 92 patients du bras Breyanzi, 80 patients ont présenté une réponse (RC : 68, RP : 12), avec un taux de réponse globale de 87 %.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans événement déterminée par le comité d'évaluation indépendant (population ITT)



HR : Hazard Ratio (stratifié)

TRANSCEND

L'efficacité et la sécurité de Breyanzi ont été évaluées dans une étude multicentrique ouverte mono-bras, TRANSCEND (017001), chez des patients ayant un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B agressif en rechute ou réfractaire (RR). Les patients éligibles étaient âgés d'au moins 18 ans, présentaient un LDGCB-RR non spécifié selon la classification 2008 de l'OMS, incluant LDGCB issu d'un lymphome indolent (évoluant à partir d'un lymphome folliculaire, d'un lymphome de la zone marginale, d'une leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire à petites cellules, d'une macroglobulinémie de Waldenström, ou autre) et lymphome à cellules B de haut grade, lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) et lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B), et avaient reçu au moins deux lignes de traitement ou une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques. Les patients présentant d'autres sous-types de LDGCB n'ont pas été inclus dans l'étude et le rapport bénéfice/risque n'a pas été établi. Les patients inclus dans l'étude avaient un statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 , des antécédents de greffe autologue et/ou d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et présentaient un lymphome secondaire du SNC. Les patients qui avaient reçu antérieurement une thérapie anti-CD19 étaient éligibles, sous réserve que la positivité pour le CD19 ait été confirmée sur un échantillon de biopsie tumorale à tout moment après la thérapie anti-CD19. L'étude a exclu les patients ayant une clairance de la créatinine de moins de 30 mL/min, un taux d'alanine aminotransférase supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale ou une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 40 %.

Il n'y avait aucun minimum requis pour la numération sanguine ; les patients étaient éligibles si l'investigateur estimait qu'ils avaient une fonction médullaire correcte pour recevoir une chimiothérapie lymphodéplétive. Se reporter au tableau 6 pour connaître les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion dans l'étude.

Le traitement consistait en une chimiothérapie lymphodéplétive à base de fludarabine à 30 mg/m²/jour et de cyclophosphamide à 300 mg/m²/jour pendant 3 jours, suivie de Breyanzi 2 à 7 jours plus tard.

Un traitement anticancéreux pour contrôler la maladie (traitement d'attente) était autorisé entre l'aphérèse et la lymphodéplétion. Sur les 229 patients traités par Breyanzi, 137 patients (60 %) ont reçu un traitement anticancéreux pour contrôler la maladie ; le type et la durée du traitement intermédiaire étaient laissés à l'appréciation de l'investigateur.

La durée médiane entre la leucaphérèse et la disponibilité du produit était de 24 jours (intervalle : 17 à 51 jours). De plus, la durée médiane entre la leucaphérèse et la perfusion était de 38,5 jours (intervalle : 27 à 156 jours).

Sur les 298 patients ayant eu une leucaphérèse pour lesquels Breyanzi était fabriqué à la dose de 44 à 120 × 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs, 229 patients (77 %) ont reçu Breyanzi et 69 (23 %) ne l'ont pas reçu. Sur ces 69 patients, 27 échecs de fabrication (39 %) ont été constatés, pour lesquels 2 patients n'ont pas reçu Breyanzi et 25 patients ont reçu un produit non conforme aux spécifications de libération. Quarante-deux autres patients (61 %) n'ont pas été traités par Breyanzi, les raisons les plus fréquentes étant le décès (n = 29) ou les complications liées à la maladie (n = 6). Chez les patients traités à la dose de 44 à 120 × 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs, la dose médiane de Breyanzi était de 87 × 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs.

Le nombre de patients évaluable pour l'efficacité était de 216 (population d'efficacité). L'efficacité n'a pas pu être évaluée pour 13 patients ; chez 10 d'entre eux, aucune lésion positive (PET+) n'a été identifiée sur les images de la tomographie par émission de positons lors de l'inclusion, ou confirmée après un traitement anticancéreux pour contrôler la maladie par un comité d'évaluation indépendant, et chez 3 patients pour d'autres raisons.

Le tableau 6 résume les caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude TRANSCEND.

Tableau 6. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude TRANSCEND

Caractéristiques	Patients ayant eu une leucaphérèse (N = 298)	Patients traités par Breyanzi (N = 229)
Âge médian, ans (intervalle)	62,0 (18, 82)	62,0 (18, 82)
≥ 65 ans, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 ans, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Sexe, n (%)		
Hommes	197 (66,1)	153 (66,8)
Femmes	101 (33,9)	76 (33,2)
Antécédent de greffe de CSH, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Greffe autologue de CSH	100 (33,6)	84 (36,7)
Allogreffe de CSH	11 (3,7)	8 (3,5)
Statut de performance ECOG (lors de la sélection)		
ECOG 0-1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
Sous-type histologique de la maladie, n (%)		
LDGCB, non spécifié	142 (47,7)	117 (51,1)
LDGCB issu d'un lymphome indolent	87 (29,2)	60 (26,2)
Lymphome B de haut grade ^a	48 (16,1)	33 (14,4)
LMPGCB	15 (5,0)	15 (6,6)
LF3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Nombre médian de traitements antérieurs (intervalle)	3 (1, 12)	3 (1, 8)

Caractéristiques	Patients ayant eu une leucaphérèse (N = 298)	Patients traités par Breyanzi (N = 229)
Maladie chimioréfractaire ^b , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Maladie réfractaire ^c , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Maladie en rechute ^d , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Lymphome secondaire du SNC au moment de la perfusion de Breyanzi, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Réponse complète jamais atteinte avec les traitements antérieurs, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

^a Réarrangements des gènes *MYC* et *BCL2* et/ou *BCL6* avec histologie de LDGCB

^b Chimioréfractaire se définit comme une maladie stable ou en progression depuis la dernière chimiothérapie ou ayant rechuté moins de 12 mois après la greffe autologue de cellules souches.

^c Le statut était réfractaire si le patient n'avait pas obtenu de réponse complète (RC) au dernier traitement antérieur.

^d Le statut était en rechute si le patient avait obtenu une réponse complète au dernier traitement antérieur.

Le critère de jugement principal de l'efficacité était le taux de réponse globale (TRG), et les critères de jugement secondaires étaient le taux RC et la durée de réponse (DR), déterminés par un comité d'évaluation indépendant (tableau 7 et figure 2). La durée de suivi médiane dans l'étude était de 20,5 mois (intervalle : 0,2 à 60,9 mois).

Tableau 7. Étude TRANSCEND : taux de réponse, durée de réponse (selon le comité d'évaluation indépendant)

	Patients ayant eu une leucaphérèse (N = 298)	Population d'efficacité (N = 216)
Taux de réponse globale^a, n (%) [IC à 95 %]	179 (60,1) [54,3 ; 65,7]	157 (72,7) [66,2 ; 78,5]
Réponse complète, n (%) [IC à 95 %]	128 (43,0) [37,3 ; 48,8]	115 (53,2) [46,4 ; 60,0]
Réponse partielle, n (%) [IC à 95 %]	51 (17,1) [13,0 ; 21,9]	42 (19,4) [14,4 ; 25,4]
Durée de réponse (DR)^{a,b} (mois)	n = 179	n = 157
Médiane	16,8	20,5
[IC à 95 %] ^c	[8,0 ; NA]	[8,2 ; NA]
Plage	0,0, 34,3+	0,0, 34,3+
DR si meilleure réponse = RC^{a,b} (mois)	n = 128	n = 115
Médiane	26,1	26,1
[IC à 95 %] ^c	[23,1 ; NA]	[23,1 ; NA]
Plage	0,0, 34,3+	0,0, 34,3+

IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; KM = Kaplan-Meier ; NA = non atteinte.

^a Selon les critères Lugano 2014, évaluation du comité d'évaluation indépendant.

^b Les décès après instauration du traitement anticancéreux étaient considérés comme des événements.

^c La méthode de KM a été utilisée pour obtenir des IC bilatéraux à 95 %.

⁺ En cours.

Le délai médian de réponse (RC ou réponse partielle [RP]) était de 1,0 mois (intervalle : 0,7 à 8,9 mois). Le délai médian de RC était de 1,0 mois (intervalle : 0,8 à 12,5 mois). Les durées de réponse étaient plus longues chez les patients ayant obtenu une RC, par rapport aux patients dont la meilleure réponse était une RP.

Six patients avec un lymphome secondaire du SNC ont reçu le traitement et ont pu être évalués pour l'efficacité dans l'étude TRANSCEND. Parmi ces 6 patients, 3 ont atteint une RC ; 2 d'entre eux ont présenté une rémission durable de 23 mois encore en cours à la fin de l'étude. Le profil de sécurité de ces patients avec lymphome secondaire du SNC concordait avec celui observé dans la population globale.

Dans la population d'efficacité, les résultats de TRG étaient de 79 % (11 patients sur 14) pour les patients avec LMPGCB et 100 % (4 patients sur 4) pour les patients avec LF3B. Les taux de RC étaient de 50 % pour le LMPGCB et 100 % pour le LF3B. Le profil de sécurité était cohérent pour tous les sous-types.

Dans la population d'efficacité, les résultats de TRG chez les patients présentant un LDGCB transformé (t) évoluant à partir d'un lymphome indolent (lymphome folliculaire, lymphome de la zone marginale [MZL], leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire à petites cellules [LLC/LLPC], macroglobulinémie de Waldenström [MW]) étaient de respectivement 86 % (38/44 patients), 43 % (3/7 patients), 50 % (2/4 patients) et 50 % (1/2 patients). Les taux de RC étaient de respectivement 61,4 % pour le LFt, 29 % pour le MZLt, 25 % pour la LLCt/le LLPCt (syndrome de Richter) et de 0 % pour la MW. Le profil de sécurité concordait pour tous ces sous-types. Des rémissions durables (DR \geq 12 mois) ont été observées chez les patients atteints d'un LFt ou d'un MZLt ; cependant, les données sont très limitées chez les patients présentant une LLCt/un LLPCt (4 patients) ou une MWt (2 patients), chez lesquels des DR maximales de 2 et 5,3 mois respectivement ont été observées. Le profil de sécurité était cohérent pour ces sous-types.

Dans les études cliniques sur Breyanzi, 89 patients sur 229 (39 %) de l'étude TRANSCEND étaient âgés d'au moins 65 ans et 19 (8 %) étaient âgés d'au moins 75 ans. La sécurité ou l'efficacité de Breyanzi observées chez ces patients et les patients plus jeunes étaient similaires.

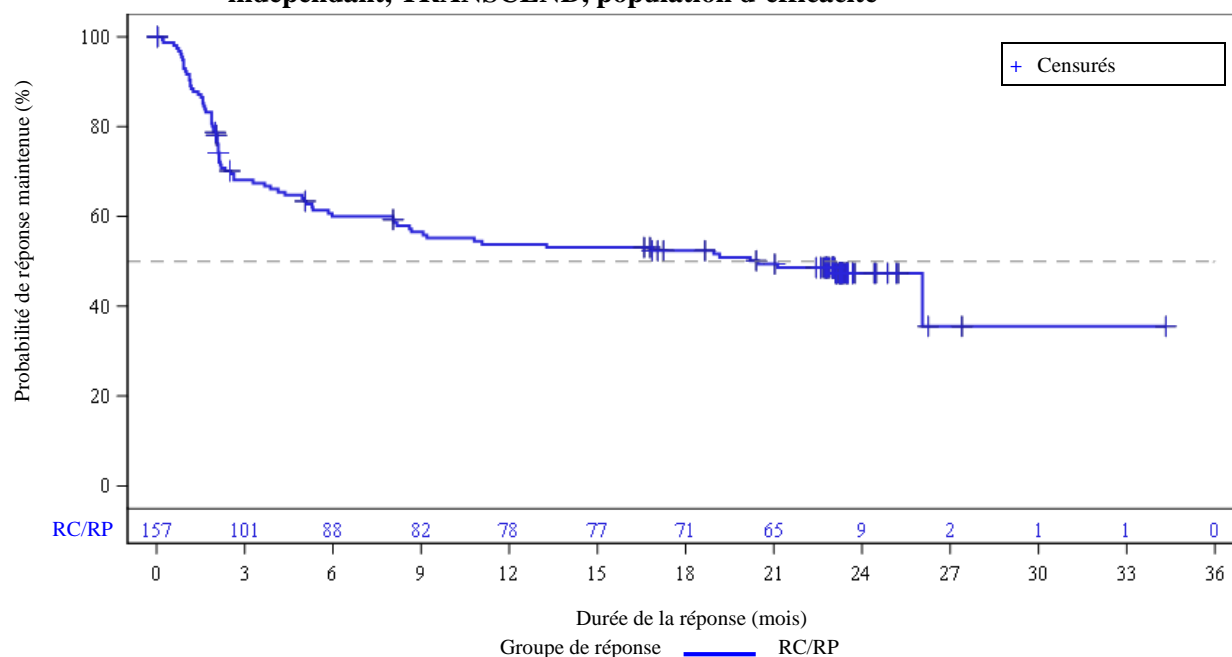
Onze patients avaient reçu antérieurement une thérapie anti-CD19 et les résultats d'efficacité et de sécurité chez ces patients étaient comparables à ceux observés dans la population globale. Tous les patients avaient un statut positif pour l'expression du CD19 avant la perfusion de Breyanzi.

Les données concernant l'utilisation de Breyanzi chez les patients ayant un statut de performance ECOG de 2 avant l'aphérèse (4 patients) et des antécédents d'allogreffe de CSH (8 patients) sont limitées.

Chez les 229 patients traités par Breyanzi, la majorité des patients (n = 209) a reçu Breyanzi au ratio CD4:CD8 recommandé de 0,8 à 1,2. Les données concernant l'utilisation de Breyanzi en dehors de ce ratio CD4:CD8 (ratio supérieur à 1,2 : n = 19, ratio inférieur à 0,8 : n = 1) sont limitées, ce qui limite donc l'interprétation des données dans ce sous-groupe.

Sur les 115 patients ayant obtenu une RC, 82 (71 %) ont présenté une rémission ayant duré au moins 6 mois et 74 (64 %) ont présenté une rémission ayant duré au moins 12 mois.

Figure 2. Durée de la réponse chez les répondeurs d'après le comité d'évaluation indépendant, TRANSCEND, population d'efficacité



RC = réponse complète ; RP = réponse partielle.

Les décès après instauration du traitement anticancéreux étaient considérés comme des événements.

Onze patients ayant des antécédents d'hépatite B ou C ont été traités par Breyanzi sans réactivation de l'hépatite, tout en recevant un traitement antiviral suppressif conformément aux recommandations cliniques (voir rubrique 4.4).

TRANSCEND WORLD

TRANSCEND WORLD est une étude de phase 2 multicentrique mono-bras encore en cours.

L'objectif de la cohorte 1 est de fournir une expérience clinique avec Breyanzi en Europe dans le traitement des patients adultes en troisième ligne de traitement ou plus (3L+) atteints d'un lymphome à grandes cellules B, défini comme LDGCB-RR (LDGCB non spécifié [*de novo*], LF transformé), lymphome à cellules B de haut grade avec réarrangements des gènes *MYC* et *BCL2* et/ou *BCL6* et histologie de LDGCB et LF3B selon la classification de 2016 de l'OMS. Les patients ayant reçu antérieurement une thérapie anti-CD19 étaient exclus. Se reporter au tableau 8 ci-après pour connaître les caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion.

Tableau 8. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude TRANSCEND WORLD (cohorte 1)

Caractéristiques	Patients ayant eu une leucaphérèse (N = 45)	Patients traités par Breyanzi (N = 36)
Âge médian, ans (intervalle)	64,0 (26, 73)	61,5 (26,0, 72,0)
≥ 65 ans, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 ans, n (%)	0	0
Sexe, n (%)		
Hommes	30 (66,7)	25 (69,4)
Femmes	15 (33,3)	11 (30,6)
Antécédent de greffe de CSH, n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
Greffe autologue de CSH	14 (31,1)	12 (33,3)
Allogreffe de CSH	0	0

Caractéristiques	Patients ayant eu une leucaphérèse (N = 45)	Patients traités par Breyanzi (N = 36)
Statut de performance ECOG (lors de la sélection)		
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)
Sous-type histologique de la maladie, n (%)		
LDGCB, non spécifié	36 (80,0)	31 (86,1)
Lymphome B de haut grade ^a	7 (15,6)	4 (11,1)
LMPGCB	0	0
LF3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Maladie chimioréfractaire ^b , n (%)	34 (82,2)	29 (80,6)
Maladie réfractaire ^c , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Maladie en rechute ^d , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

^a Réarrangements des gènes *MYC* et *BCL2* et/ou *BCL6* avec histologie de LDGCB.

^b Chimioréfractaire se définit comme une maladie stable ou en progression depuis la dernière chimiothérapie ou ayant rechuté < 12 mois après la greffe de cellules souches autologue.

^c Le statut était réfractaire si le patient n'avait pas obtenu de réponse complète (RC) au dernier traitement antérieur.

^d Le statut était en rechute si le patient avait obtenu une réponse complète au dernier traitement antérieur.

Dans l'analyse intermédiaire (au 28 octobre 2021), 45 patients de la cohorte 1 avaient eu une leucaphérèse et 36 patients avaient été traités par Breyanzi, avec une durée médiane de suivi de 15,8 mois. Le délai médian entre la leucaphérèse et la disponibilité du produit était de 29 jours (intervalle : 24 à 38 jours). Dans le groupe des patients traités par Breyanzi, le TRG était de 61,1 % (IC à 95 % : 43,5-76,9), et le taux de RC était de 33,3 % (IC à 95 % : 18,6 ; 51,0). Les caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion indiquaient une maladie avancée et agressive. Le profil de sécurité de Breyanzi était cohérent avec celui de la population globale d'évaluation de la tolérance. Se reporter à la rubrique 4.8 pour connaître les effets indésirables associés au lisocabtagene maraleucel.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Breyanzi dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de néoplasmes à cellules B matures (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après la perfusion, Breyanzi a montré une expansion initiale, suivie d'un déclin bi-exponentiel. Dans l'étude TRANSCEND, chez les patients qui avaient reçu préalablement au moins deux lignes de traitement pour un LGCB, le temps médian d'expansion maximale dans le sang périphérique était de 11 jours après la première perfusion. Breyanzi est resté présent dans le sang périphérique pendant une durée allant jusqu'à 2 ans.

Chez les patients qui avaient reçu préalablement une ligne de traitement pour un LGCB (étude TRANSFORM), la C_{max} médiane chez les patients répondeurs (N = 76) et non répondeurs (N = 7) était de respectivement 33 285 copies/ μ g et 95 618 copies/ μ g). L' ASC_{0-28j} médiane chez les patients répondeurs et non répondeurs était de respectivement 268 887 jours*copies/ μ g et 733 406 jours*copies/ μ g.

Dans l'étude TRANSCEND, la C_{max} médiane était 2,85 fois plus élevée chez les patients répondeurs (N = 150) que chez les non répondeurs (N = 45) (33 766,0 vs 11 846,0 copies/ μ g). L' ASC_{0-28j} médiane était 2,22 fois plus élevée chez les patients répondeurs que chez les non répondeurs (257 769,0 vs 116 237,3 jours*copies/ μ g).

Dans l'étude TRANSCEND, la C_{\max} et l' ASC_{0-28j} médianes étaient respectivement 2,93 et 2,35 fois plus élevées chez les patients de moins de 65 ans ($N = 145$), que chez les patients d'au moins 65 ans ($N = 102$, dont 77 patients âgés de 65 à 74 ans, 24 patients âgés de 75 à 84 ans, et 1 patient de plus de 85 ans). Le sexe et le poids n'ont pas montré de lien clair avec la C_{\max} et l' ASC_{0-28j} .

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude de génotoxicité ou de cancérogénèse n'a été réalisée avec Breyanzi.

Les études d'expansion *in vitro* menées chez des donneurs sains et des patients n'ont révélé aucun signe de transformation et/ou d'immortalisation, ni d'intégration préférentielle près des gènes concernés dans les lymphocytes T de Breyanzi.

Compte tenu de la nature du produit, il n'a pas été conduit d'études non cliniques sur la fertilité, la reproduction et le développement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cryostor CS10
Chlorure de sodium
Gluconate de sodium
Acétate de sodium trihydraté
Chlorure de potassium
Chlorure de magnésium
Albumine humaine
N-acétyl-DL-tryptophane
Acide caprylique
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert stocké dans la phase vapeur de l'azote liquide

13 mois.

Après décongélation

Le produit doit être administré immédiatement après décongélation. La durée de conservation après décongélation ne doit pas dépasser 2 heures à température ambiante (15 °C à 25 °C).

Ne pas recongeler.

6.4 Précautions particulières de conservation

Breyanzi doit être conservé et transporté congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide (≤ -130 °C) et être maintenu congelé jusqu'à ce que le patient soit prêt à recevoir le traitement afin de garantir que des cellules viables sont disponibles pour l'administration au patient. Le médicament décongelé ne doit pas être recongelé.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Breyanzi est fourni dans des flacons de cryoconservation composés de copolymère oléfine cyclique. Chaque flacon de 5 mL contient 4,6 mL de dispersion cellulaire.

Les lymphocytes T viables CAR-positifs (composant cellulaire CD8+ ou CD4+) sont présentés dans des boîtes individuelles contenant jusqu'à 4 flacons de chaque composant, selon la concentration de lymphocytes T viables CAR-positifs dans chaque médicament cryopréservé.

Les boîtes des composants cellulaires CD8+ et CD4+ sont emballées ensemble dans une seule boîte.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

- Breyanzi doit être transporté dans l'établissement de santé dans des récipients fermés, résistants et étanches.
- Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de la santé qui manipulent Breyanzi doivent prendre les précautions appropriées (port de gants, vêtements et lunettes de protection) pour éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses.

Préparation avant l'administration

Avant la décongélation des flacons

- Confirmer l'identité du patient d'après les identifiants apposés sur l'emballage.
- Breyanzi est composé de lymphocytes T viables CAR-positifs formulés en composants cellulaires CD8+ et CD4+ séparés ; un certificat de libération pour perfusion (RfIC) distinct est disponible pour chaque composant cellulaire. Lire le certificat RfIC (placé à l'intérieur du conteneur d'expédition pour de plus amples informations sur le nombre de seringues qu'il vous faudra et le volume de composants cellulaires CD8+ et CD4+ que vous devrez administrer (les étiquettes des seringues sont fournies avec le certificat RfIC).
- Confirmer l'heure de la perfusion à l'avance et déterminer le début de la décongélation de Breyanzi afin que le produit soit disponible pour perfusion au moment où le patient est prêt.

Remarque : une fois que les flacons de lymphocytes T viables CAR-positifs (composants cellulaires CD8+ et CD4+) sont sortis du lieu de stockage à l'état congelé, la décongélation doit être menée à son terme et les cellules administrées dans les 2 heures.

Décongélation des flacons

- Confirmer l'identité du patient d'après les identifiants apposés sur la boîte extérieure et le certificat de libération pour perfusion (RfIC).
- Sortir les boîtes de composants cellulaires CD8+ et CD4+ de la boîte extérieure.
- Ouvrir chaque boîte et inspecter visuellement le ou les flacons. En cas de détérioration, contacter le laboratoire pharmaceutique.
- Sortir avec précaution les flacons des boîtes, les placer sur un tapis de protection et les laisser décongeler à température ambiante. Décongeler tous les flacons en même temps. **Veiller à garder séparés les composants cellulaires CD8+ et CD4+.**

Préparation de la dose

- En fonction de la concentration des lymphocytes T viables CAR-positifs pour chaque composant, il peut arriver que plusieurs flacons de chaque composant cellulaire CD8+ et CD4+ soient nécessaires pour obtenir la dose complète. Une seringue distincte doit être préparée pour chaque flacon de composant cellulaire CD8+ ou CD4+ reçu.

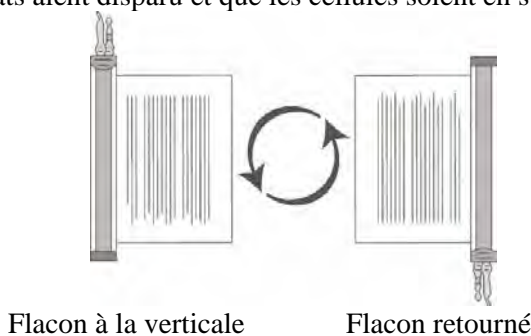
Remarque : le volume à prélever et perfuser peut être différent pour chaque composant.

- Chaque flacon de 5 mL contient un volume total extractible de 4,6 mL de lymphocytes T des composants cellulaires CD8+ ou CD4+. Le certificat de libération pour perfusion (RfIC) de chaque composant indique le volume (mL) de cellules à prélever dans chaque seringue. Utiliser la plus petite seringue à embout Luer Lock nécessaire (1 mL à 5 mL) pour prélever le volume spécifié dans chaque flacon. L'utilisation d'une seringue de 5 mL pour les volumes inférieurs à 3 mL n'est pas recommandée.
- **Commencer par préparer la ou les seringues de composant cellulaire CD8+.** Confirmer que les identifiants du patient sur l'étiquette de la seringue du composant cellulaire CD8+ correspondent aux identifiants présents sur l'étiquette du flacon du composant cellulaire CD8+. Coller les étiquettes de la ou des seringues de composant cellulaire CD8+ sur la ou les seringues avant de prélever le volume requis dans la ou les seringues.
- Répéter la même procédure pour le composant cellulaire CD4+.

Remarque : il est important de confirmer que le volume prélevé pour chaque composant cellulaire correspond au volume spécifié dans les certificats de libération pour perfusion (RfIC) respectifs.

Le prélèvement du volume de cellules requis de chaque flacon dans une seringue distincte doit être réalisé en suivant les instructions ci-après :

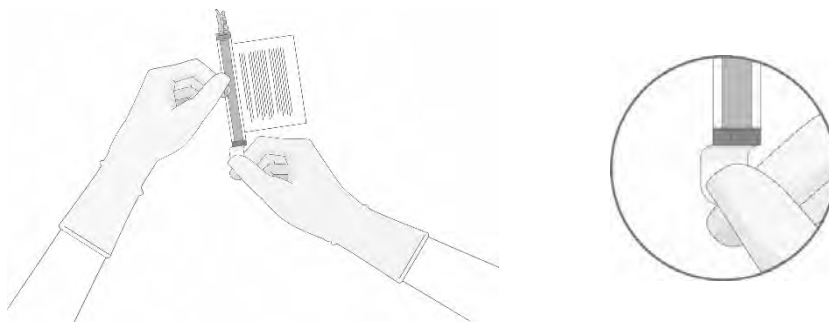
1. Maintenir le ou les flacons décongelés à la verticale et retourner doucement le ou les flacons pour mélanger le produit cellulaire. Si des agrégats sont visibles, continuer à retourner le ou les flacons jusqu'à ce que les agrégats aient disparu et que les cellules soient en suspension homogène.



2. Inspecter le ou les flacons décongelés pour écarter tout risque de fuite ou de dommages. Ne pas utiliser les flacons s'ils sont endommagés ou si les agrégats ne se dispersent pas ; contacter le laboratoire pharmaceutique. Le liquide des flacons doit être légèrement opaque à opaque, incolore à jaune ou brun-jaune.

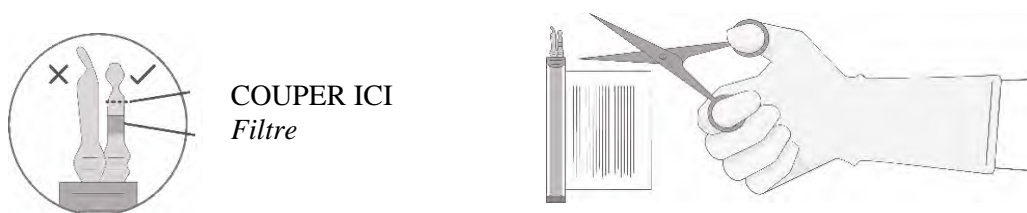
3. Retirer la protection en polyaluminium (si elle est présente) du fond du flacon et essuyer le septum avec une lingette alcoolisée. Laisser sécher à l'air libre avant de poursuivre.

REMARQUE : l'absence de la protection en polyaluminium n'a pas d'effet sur la stérilité du flacon.

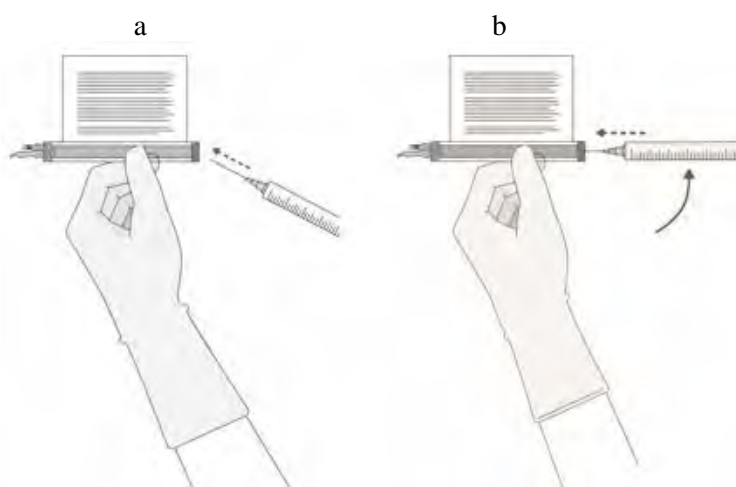


4. Maintenir le ou les flacons à la verticale, couper le sceau sur la tubulure sur la partie supérieure du flacon juste au-dessus du filtre pour ouvrir le trou d'aération du flacon.

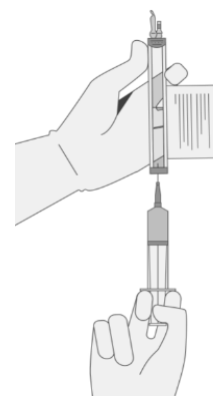
REMARQUE : attention à sélectionner la tubulure correcte dotée d'un filtre. Ne couper QUE la tubulure avec filtre.



5. Se munir d'une aiguille de 20 G, 1 à 1,5 po, avec le biseau de l'aiguille à distance du septum du port d'aspiration.
- Insérer l'aiguille dans le septum en faisant un angle de 45° à 60° afin de transpercer le septum du port d'aspiration.
 - Augmenter l'angle de l'aiguille progressivement à mesure qu'elle pénètre dans le flacon.



6. SANS aspirer d'air dans la seringue, prélever lentement le volume ciblé (précisé dans le certificat de libération pour perfusion [RfIC]).



7. Inspecter soigneusement la seringue pour visualiser les résidus éventuels avant de poursuivre. Si des résidus sont présents, contacter le laboratoire pharmaceutique.
8. S'assurer que le volume de composant cellulaire CD8+/CD4+ correspond au volume indiqué pour le composant correspondant dans le certificat de libération pour perfusion (RfIC).

Une fois le volume vérifié, placer le flacon et la seringue en position horizontale et sortir la seringue/aiguille du flacon.

Retirer avec précaution l'aiguille de la seringue par l'embase et placer un capuchon sur la seringue.



9. Maintenir le flacon à l'horizontale et le replacer dans la boîte pour éviter les fuites du flacon.
10. Éliminer toute portion résiduelle de Breyanzi non utilisée.

Administration

Pour des informations supplémentaires sur l'administration, voir rubrique 4.2.

- Rincer l'intégralité de la tubulure avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant et après l'administration de chaque composant cellulaire CD8+ ou CD4+.
- Administrer le composant cellulaire CD8+ en premier. Tout le volume du composant cellulaire CD8+ est administré par voie intraveineuse à un débit de perfusion d'environ 0,5 mL/minute par l'intermédiaire du site d'injection en Y (perfuseur piggyback) ou du port le plus proche.
- Si plusieurs seringues sont nécessaires pour obtenir une dose complète du composant cellulaire CD8+, administrer le volume de chaque seringue à la suite sans pause entre le contenu des différentes seringues (sauf s'il existe une raison clinique justifiant de suspendre la dose, par exemple une réaction à la perfusion). Une fois le composant cellulaire CD8+ administré, rincer la tubulure avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
- Administrer le composant CD4+ immédiatement à la suite de l'administration du composant cellulaire CD8+, en suivant les mêmes étapes et en conservant le même débit de perfusion que ceux décrits pour le composant cellulaire CD8+. Après l'administration du composant CD4+, perfuser une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) en quantité suffisante pour rincer la tubulure et toute la longueur du cathéter intraveineux (IV). La durée de perfusion est variable et sera généralement inférieure à 15 minutes pour chaque composant.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

- En cas d'exposition accidentelle, il convient de suivre les recommandations locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine. Les surfaces de travail et le matériel susceptibles d'avoir été en contact avec Breyanzi doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

- Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Breyanzi (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux, conformément aux procédures locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1631/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 avril 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant des substances actives d'origine biologique

Juno Therapeutics Inc.
1522 217th Pl. SE
Bothell
WA 98021
États-Unis

Celgene Corporation
556 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901
États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Pays-Bas

BMS Netherlands Operations B.V.
Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Éléments clés :

Disponibilité du tocilizumab et qualification du centre via le programme de distribution contrôlée

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'assurera que les hôpitaux et les centres associés qui dispensent Breyanzi soient qualifiés conformément au programme de distribution contrôlée en :

- garantissant un accès immédiat et sur place à une dose de tocilizumab par patient avant la perfusion de Breyanzi. Le centre de traitement doit aussi avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, s'assurant que des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab sont disponibles sur site ;
- s'assurant que les professionnels de santé (PDS) impliqués dans le traitement d'un patient ont suivi intégralement le programme pédagogique.

Programme pédagogique

Avant le lancement de Breyanzi dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format du matériel pédagogique avec l'autorité nationale compétente.

Programme pédagogique destiné aux PDS

Tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire, dispenser et administrer Breyanzi doivent recevoir une brochure destinée aux professionnels de santé contenant des informations sur :

- l'identification du SRC et des effets indésirables neurologiques graves, incluant l'ICANS ;
- la prise en charge du SRC et des effets indésirables neurologiques graves, incluant l'ICANS ;
- la surveillance adéquate du SRC et des effets indésirables neurologiques graves, incluant l'ICANS ;
- la délivrance de toutes les informations pertinentes aux patients ;
- la nécessité de garantir un accès immédiat et sur place à une dose de tocilizumab par patient avant la perfusion de Breyanzi. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, s'assurer que des mesures alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC sont disponibles sur site ;
- risque de tumeur maligne secondaire issue de lymphocytes T ;
- les coordonnées pour le test d'échantillonnage de la tumeur après la survenue d'une tumeur maligne secondaire d'origine lymphocytaire T ;
- l'étude de suivi de la sécurité et de l'efficacité à long terme et l'importance de contribuer à cette étude ;

- la nécessité de s'assurer que les effets indésirables sont déclarés de façon appropriée et en temps opportun ;
- la nécessité de s'assurer que des instructions détaillées concernant la procédure de décongélation sont données.

Programme pédagogique destiné aux patients

Tous les patients traités par Breyanzi doivent recevoir une carte patient comportant les messages clés suivants :

- les risques de SRC et d'effets indésirables neurologiques graves associés à Breyanzi ;
- la nécessité de signaler immédiatement les symptômes suspectés de SRC et d'effets indésirables neurologiques à leur médecin traitant ;
- la nécessité de rester à proximité du centre où Breyanzi a été administré pendant au moins 4 semaines après la perfusion de Breyanzi ;
- la nécessité de conserver à tout moment la carte patient ;
- une mention rappelant au patient qu'il doit présenter la carte patient à tous les PDS, y compris dans les situations d'urgence, et un message destiné aux PDS indiquant que le patient a été traité par Breyanzi ;
- des champs destinés à noter les coordonnées du médecin prescripteur et le numéro de lot.

• **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Afin d'évaluer de façon plus approfondie l'uniformité de la qualité du produit et des résultats cliniques, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les données de l'analyse de lot et les données d'efficacité et de sécurité cliniques correspondantes provenant d'un minimum de trente (30) lots du produit fini Breyanzi utilisé pour traiter des patients inclus dans une étude non interventionnelle sur la base de l'utilisation secondaire des données issues de registres existants, conformément à un protocole convenu. Sur la base de ces données, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit également fournir une évaluation de la nécessité d'une révision des spécifications du produit fini. Des rapports intermédiaires doivent être soumis après une quinzaine de lots environ et tout résultat hors tendance significatif doit être signalé immédiatement.	Rapports intermédiaires à soumettre conformément au PGR Rapport final : au plus tard le 31 décembre 2026
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : afin de caractériser de façon plus approfondie la sécurité et l'efficacité à long terme de Breyanzi dans ses indications autorisées, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener une étude prospective basée sur les données d'un registre, conformément à un protocole approuvé, et en soumettre les résultats.	Rapports intermédiaires à soumettre conformément au PGR Rapport final : 4 ^e trimestre 2043

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellules/mL / $1,1-70 \times 10^6$ cellules/mL, dispersion pour perfusion
lisocabtagene maraleucel (lymphocytes T viables CAR-positifs)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés avec un vecteur lentiviral codant un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19 consistant en composants cellulaires CD8+ et CD4+ au dosage de $1,1$ à 70×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs pour chaque composant

Ce médicament contient des cellules d'origine humaine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi : Cryostor CS10, chlorure de sodium, gluconate de sodium, acétate de sodium trihydraté, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, albumine humaine, N-acétyl-DL-tryptophane, acide caprylique, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

Contient : 1 à 4 flacons de composant cellulaire CD8+ et 1 à 4 flacons de composant cellulaire CD4+.
Contenu : 4,6 mL de dispersion cellulaire/flacon.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

Ne pas irradier.

Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.

Lire la notice et le certificat de libération pour perfusion avant utilisation.

STOP. Vérifier l'identité du patient avant la perfusion.

Administrar le composant cellulaire CD8+ en premier.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREMPTION

	Composant cellulaire CD8+	Composant cellulaire CD4+
EXP		

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines.
Les médicaments non utilisés ou déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1631/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Confirmer l'identité du patient

SEC :

Prénom :

Nom :

Date de naissance :

JOIN :

ID Aph/DIN :

	Composant cellulaire CD8+	Composant cellulaire CD4+
Lot		

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D
--

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

Sans objet.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA BOÎTE INTÉRIEURE

BOÎTE (COMPOSANT CELLULAIRE CD8+)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellules/mL / $1,1-70 \times 10^6$ cellules/mL, dispersion pour perfusion
lisocabtagene maraleucel (lymphocytes T viables CAR-positifs)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés avec un vecteur lentiviral codant un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19.

Composant cellulaire CD8+

Flacon contenant $5,1$ à 322×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs dans 4,6 mL
($1,1$ à 70×10^6 cellules/mL)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi : Cryostor CS10, chlorure de sodium, gluconate de sodium, acétate de sodium trihydraté, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, albumine humaine, N-acétyl-DL-tryptophane, acide caprylique, eau pour préparations injectables. Voir la boîte extérieure et la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

1 à 4 flacons de lymphocytes T viables CAR-positifs (**composant cellulaire CD8+**)

Contenu : 4,6 mL de dispersion cellulaire/flacon.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

Ne pas irradier.

Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.

Lire l'étiquette de la boîte extérieure, le certificat de libération pour perfusion et la notice avant utilisation.

1. CD8+ : à administrer en premier

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide ($\leq -130\text{ °C}$).
Ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les médicaments non utilisés ou déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1631/001

13. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>

Confirmer l'identité du patient
Prénom :
Nom :
Date de naissance :
JOIN :
ID Aph/DIN :
Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA BOÎTE INTÉRIEURE

BOÎTE (COMPOSANT CELLULAIRE CD4+)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellules/mL / $1,1-70 \times 10^6$ cellules/mL, dispersion pour perfusion
lisocabtagene maraleucel (lymphocytes T viables CAR-positifs)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés avec un vecteur lentiviral codant un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19.

Composant cellulaire CD4+

Flacon contenant $5,1$ à 322×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs dans 4,6 mL ($1,1$ à 70×10^6 cellules/mL)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi : Cryostor CS10, chlorure de sodium, gluconate de sodium, acétate de sodium trihydraté, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, albumine humaine, N-acétyl-DL-tryptophane, acide caprylique, eau pour préparations injectables. Voir la boîte extérieure et la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

1 à 4 flacons de lymphocytes T viables CAR-positifs (**composant cellulaire CD4+**)

Contenu : 4,6 mL de dispersion cellulaire/flacon.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

Ne pas irradier.

Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.

Lire l'étiquette de la boîte extérieure, le certificat de libération pour perfusion et la notice avant utilisation.

2. CD4+ : à administrer en second

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide ($\leq -130\text{ °C}$).
Ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les médicaments non utilisés ou déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1631/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Confirmer l'identité du patient
Prénom :
Nom :
Date de naissance :
JOIN :
ID Aph/DIN :
Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON (COMPOSANT CELLULAIRE CD8+)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellules/mL / $1,1-70 \times 10^6$ cellules/mL, perfusion
lisocabtagene maraleucel (lymphocytes T viables CAR-positifs)
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

1. CD8+ : à administrer en premier

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Confirmer l'identité du patient
Prénom :
Nom :
Date de naissance :
JOIN :
ID Aph/DIN :
Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Composant cellulaire CD8+ $5,1$ à 322×10^6 cellules/4,6 mL

6. AUTRE

Pour usage autologue uniquement.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON (COMPOSANT CELLULAIRE CD4+)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellules/mL / $1,1-70 \times 10^6$ cellules/mL, perfusion
lisocabtagene maraleucel (lymphocytes T viables CAR-positifs)
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

2. CD4+ : à administrer en second

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Confirmer l'identité du patient
Prénom :
Nom :
Date de naissance :
JOIN :
ID Aph/DIN :
Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Composant cellulaire CD4+ 5,1 à 322×10^6 cellules/4,6 mL

6. AUTRE

Pour usage autologue uniquement.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CERTIFICAT DE LIBÉRATION POUR PERFUSION (RfIC)**INCLUS AVEC CHAQUE ENVOI POUR UN PATIENT****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellules/mL / $1,1-70 \times 10^6$ cellules/mL, dispersion pour perfusion
lisocabtagene maraleucel (lymphocytes T viables CAR-positifs)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés avec un vecteur lentiviral codant un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19 consistant en composants cellulaires CD8+ et CD4+ au dosage de $1,1$ à 70×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs pour chaque composant.

3. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ ET DOSE DU MÉDICAMENT

Dispersion pour perfusion

1 à 4 flacons de lymphocytes T viables CAR-positifs

Contenu : 4,6 mL de dispersion cellulaire/flacon.

Composant cellulaire CD8+

Composant cellulaire CD4+

Flacon contenant $5,1$ à 322×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs dans 4,6 mL ($1,1$ à 70×10^6 cellules/mL).

Dose du médicament :

Se reporter aux informations sur le produit pour connaître les instructions de dosage complètes. Une fiche de vérification de la dose est fournie à la fin de ce certificat de libération pour perfusion (RfIC).

Dose	[champ variable] $\times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs			
Concentration en lymphocytes T viables CAR positifs	[champ variable] $\times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs/mL			
Volume total à administrer	[champ variable] mL	Nombre de flacons nécessaires :		[champ variable]
Volume à administrer à partir de chaque flacon	Premier flacon	[champ variable] mL	Troisième flacon	[champ variable] mL ou <input type="checkbox"/> S.O
	Deuxième flacon	[champ variable] mL ou <input type="checkbox"/> S.O	Quatrième flacon	[champ variable] mL ou <input type="checkbox"/> S.O
Important : utiliser une seringue par flacon. S'assurer que seul le « volume à administrer à partir chaque flacon » est perfusé.				

Étiquette(s) de la/des seringue(s) incluse(s) dans cet emballage

Volumes de perfusion du composant cellulaire CD8+ par seringue et étiquettes de seringues

Volumes de perfusion du composant cellulaire CD4+ par seringue et étiquettes de seringues

Remarque : utiliser une seringue par flacon. S'assurer que seul le « volume à administrer à partir de chaque flacon » est perfusé.

Volume de la première seringue [champ variable] mL	Coller ici l'étiquette de la seringue n° 1 du composant cellulaire CD8+ Coller ici l'étiquette de la seringue n° 1 du composant cellulaire CD4+ Soulever ici
Volume de la deuxième seringue [champ variable] mL OU SUPPRIMER	Coller ici l'étiquette de la seringue n° 2 du composant cellulaire CD8+ Coller ici l'étiquette de la seringue n° 2 du composant cellulaire CD4+ Soulever ici
Volume de la troisième seringue [champ variable] mL OU SUPPRIMER	Coller ici l'étiquette de la seringue n° 3 du composant cellulaire CD8+ Coller ici l'étiquette de la seringue n° 3 du composant cellulaire CD4+ Soulever ici
Volume de la quatrième seringue [champ variable] mL OU SUPPRIMER	Coller ici l'étiquette de la seringue n° 4 du composant cellulaire CD8+ Coller ici l'étiquette de la seringue n° 4 du composant cellulaire CD4+ Soulever ici

4. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire les informations sur le produit avant utilisation.

Voie intraveineuse.

Ne pas irradier.

Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.

Lire l'étiquette de la boîte extérieure, le certificat de libération pour perfusion (RfIC) et la notice avant utilisation.

5. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

CONSERVER CE DOCUMENT ET L'AVOIR À DISPOSITION LORS DE LA PRÉPARATION POUR L'ADMINISTRATION DE BREYANZI.

En cas de doute ou de question, appeler :

Conserver une copie de ce document dans le dossier médical du patient.

Pour usage autologue uniquement.

6. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide (≤ -130 °C). Ne pas recongeler.

7. DATE DE PÉREMPTION ET AUTRES INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU LOT

Informations concernant le médicament

Fabriqué par :	
Date de fabrication :	
Date de péremption :	

8. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les médicaments non utilisés ou déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

9. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Informations concernant le patient

Prénom :		Nom :	
Date de naissance :		Lot :	
JOIN :		Aph ID/DIN :	
SEC :			

10. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

11. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1631/001

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellules/mL / $1,1-70 \times 10^6$ cellules/mL, dispersion pour perfusion
lisocabtagene maraleucel (lymphocytes T viables CAR [récepteur antigénique chimérique] positifs)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra une carte patient. Lisez-la attentivement et suivez les instructions indiquées.
- Montrez toujours la carte patient à votre médecin ou à l'infirmier/ère lorsque vous le/la consultez ou si vous êtes hospitalisé(e).
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Breyanzi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Breyanzi
3. Comment est administré Breyanzi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Breyanzi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Breyanzi et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Breyanzi

Breyanzi contient la substance active lisocabtagene maraleucel, un type de traitement appelé « thérapie cellulaire avec des cellules génétiquement modifiées ».

Breyanzi est fabriqué à partir de vos propres globules blancs. Cela implique le prélèvement d'une certaine quantité de votre sang et la séparation des globules blancs, puis l'envoi des globules blancs à un laboratoire afin qu'ils puissent être modifiés pour la fabrication de Breyanzi.

Dans quels cas Breyanzi est-il utilisé

Breyanzi est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un lymphome, un cancer du sang qui touche votre tissu lymphatique et entraîne la prolifération incontrôlée de vos globules blancs. Breyanzi est utilisé pour :

- Le lymphome diffus à grandes cellules B
- Le lymphome B de haut grade
- Le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B
- Le lymphome folliculaire de grade 3B.

Comment agit Breyanzi

- Les cellules de Breyanzi ont été génétiquement modifiées pour reconnaître les cellules du lymphome dans votre corps.
- Lorsque ces cellules sont réintroduites dans votre sang, elles sont capables de reconnaître et d'attaquer les cellules du lymphome.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Breyanzi

Ne recevez jamais Breyanzi si :

- vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez être allergique, demandez l'avis de votre médecin ;
- vous ne pouvez pas recevoir un traitement (appelé chimiothérapie lymphodéplétive) destiné à réduire le nombre de globules blancs dans votre sang (voir aussi rubrique 3, « Comment Breyanzi est administré »).

Avertissements et précautions

Avant de recevoir Breyanzi, vous devez prévenir votre médecin si :

- vous avez des problèmes pulmonaires ou cardiaques ;
- vous souffrez d'une pression artérielle basse ;
- vous avez une infection ou une autre affection inflammatoire. L'infection sera traitée avant que vous ne receviez Breyanzi ;
- vous avez subi une greffe de cellules souches provenant d'une autre personne au cours des 4 derniers mois. Les cellules greffées peuvent attaquer votre corps (maladie du greffon contre l'hôte), entraînant des symptômes tels qu'une éruption cutanée, des nausées, des vomissements, une diarrhée et des selles sanguinolentes ;
- vous remarquez que les symptômes de votre cancer s'aggravent. Ces symptômes comprennent une fièvre, une sensation de faiblesse, des sueurs nocturnes, une perte de poids soudaine ;
- vous avez eu une hépatite B ou C ou une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
- vous avez été vacciné(e) au cours des 6 semaines précédentes ou prévoyez de l'être au cours des prochains mois. Voir la section **Vaccins vivants** ci-dessous pour plus d'informations.

Si vous êtes concerné(e) par l'une des situations ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Breyanzi.

Les patients traités par Breyanzi sont susceptibles de développer de nouveaux types de cancers. Des cas de patients développant un cancer, provenant d'un type de globules blancs appelés lymphocytes T, ont été rapportés après un traitement par Breyanzi et des médicaments semblables. Consultez votre médecin si vous constatez toute apparition d'un gonflement de vos ganglions (lymphatiques) ou si vous remarquez des changements cutanés, comme l'apparition de masses ou d'éruptions cutanées.

Examens et contrôles

Avant de recevoir Breyanzi, votre médecin :

- contrôlera vos poumons, votre cœur et votre pression artérielle ;
- recherchera des signes d'infection ; toute infection sera traitée avant que vous ne receviez Breyanzi ;
- vérifiera l'absence de signes de maladie du greffon contre l'hôte, pouvant survenir après une greffe de cellules souches provenant d'une autre personne ;
- vérifiera le taux d'acide urique dans votre sang et la quantité de cellules cancéreuses dans votre sang. Ceci montrera la probabilité que vous développiez une maladie appelée syndrome de lyse tumorale. Vous pourrez recevoir des médicaments pour aider à prévenir cette maladie ;
- contrôlera si votre cancer s'aggrave ;
- recherchera une hépatite B ou C ou une infection par le VIH.

Après avoir reçu Breyanzi

- Si vous présentez certains effets indésirables graves, vous devrez informer immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère, car vous pourrez avoir besoin d'un traitement. Voir rubrique 4, Effets indésirables graves.
- Votre médecin vérifiera régulièrement votre numération sanguine car le nombre de cellules sanguines peut diminuer.

- Restez à proximité du centre de traitement où vous avez reçu Breyanzi pendant au moins 4 semaines. Voir rubriques 3 et 4.
- Ne donnez pas votre sang, vos organes, vos tissus ou vos cellules pour greffe.

Il vous sera proposé d'être inclus(e) dans un registre pendant au moins 15 ans afin de mieux comprendre les effets à long terme de Breyanzi.

Enfants et adolescents

Breyanzi ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Breyanzi

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament pris sans ordonnance.

Se reporter à la rubrique 3 pour plus d'informations sur les médicaments que vous recevrez avant Breyanzi.

Médicaments affectant votre système immunitaire

Avant de recevoir Breyanzi, informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, tels que :

- Corticoïdes.

En effet, ces médicaments peuvent diminuer l'effet de Breyanzi.

Autres médicaments utilisés dans le traitement du cancer

Certains médicaments anticancéreux peuvent diminuer l'effet de Breyanzi. Votre médecin évaluera si vous avez besoin d'autres traitements contre le cancer.

Vaccins vivants

Vous ne devez pas recevoir certains vaccins appelés vaccins vivants :

- dans les 6 semaines qui précèdent la cure de chimiothérapie de courte durée (appelée chimiothérapie lymphodéplétive) pour préparer votre organisme à recevoir Breyanzi ;
- au cours du traitement par Breyanzi ;
- après le traitement, pendant la restauration de votre système immunitaire.

Si vous devez être vacciné(e), parlez-en à votre médecin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament ou la chimiothérapie lymphodéplétive. Les effets de Breyanzi chez la femme enceinte ou allaitante ne sont pas connus, et Breyanzi pourrait être dangereux pour le fœtus ou pour votre enfant allaité.

- Si vous êtes ou pensez être enceinte après le traitement par Breyanzi, parlez-en immédiatement à votre médecin.
- Vous devez réaliser un test de grossesse avant le début du traitement. Breyanzi ne devrait être donné que si le résultat indique que vous n'êtes pas enceinte.

Parlez de la nécessité d'une contraception avec votre médecin.

Parlez de la grossesse avec votre médecin si vous avez reçu Breyanzi.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines, et n'effectuez pas d'activités nécessitant une vigilance particulière pendant au moins 8 semaines après avoir reçu le traitement. Breyanzi peut provoquer des somnolences, une diminution de l'état de conscience, une confusion et des convulsions (crises d'épilepsie).

Breyanzi contient du sodium, du potassium et du diméthylsulfoxyde (DMSO)

Ce médicament contient jusqu'à 12,5 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/de table) par flacon. Cela équivaut à 0,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. Pour une dose, jusqu'à 8 flacons peuvent être utilisés, contenant au total 100 mg de sodium ou 5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Ce médicament contient jusqu'à 0,2 mmol (ou 6,5 mg) de potassium par dose. Votre médecin prendra en compte cette teneur en potassium si vos reins ne fonctionnent pas correctement ou si vous suivez un régime à teneur contrôlée en potassium.

Ce médicament contient également du DMSO qui peut provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères.

3. Comment Breyanzi est administré

Carte patient

- Votre médecin vous remettra une carte patient. Lisez-la attentivement et suivez les instructions indiquées.
- Montrez toujours la carte patient à votre médecin ou à l'infirmier/ère lorsque vous le/la consultez ou si vous êtes hospitalisé(e).

Don de sang pour la préparation de Breyanzi à partir de vos globules blancs

Breyanzi est préparé à partir de vos propres globules blancs.

- Votre médecin prélèvera une certaine quantité de votre sang à l'aide d'un tube (cathéter) placé dans votre veine. Certains de vos globules blancs seront séparés de votre sang. Le reste de votre sang est réinjecté dans vos veines. Ceci est appelé la « leucaphérèse » et peut durer de 3 à 6 heures. Cette procédure peut nécessiter d'être répétée.
- Vos globules blancs sont ensuite envoyés en vue de la préparation de Breyanzi.

Autres médicaments donnés avant le traitement par Breyanzi

- Quelques jours avant le traitement par Breyanzi, vous recevrez une chimiothérapie courte, afin d'éliminer vos globules blancs existants.
- Peu de temps avant de recevoir Breyanzi, vous recevrez du paracétamol et un antihistaminique afin de prévenir le risque de réactions à la perfusion et de fièvre.

Comment Breyanzi vous est-il administré

- Votre médecin vérifiera que Breyanzi a été préparé à partir de votre propre sang en vérifiant que les informations permettant d'identifier le patient sur les étiquettes du médicament correspondent à vos coordonnées.
- Breyanzi est administré en perfusion (goutte-à-goutte) à travers un tube placé dans votre veine.
- Vous recevrez des perfusions de cellules CD8+, suivies immédiatement de perfusions de cellules CD4+. La durée de perfusion est variable, mais sera généralement inférieure à 15 minutes pour chacun des deux types de cellules.

Après avoir reçu Breyanzi

- Restez à proximité du centre de traitement où vous avez reçu Breyanzi pendant au moins 4 semaines.
- Pendant la première semaine qui suit le traitement, vous devrez retourner 2 ou 3 fois dans le centre de traitement afin que votre médecin puisse vérifier que votre traitement fonctionne et vous aider en cas d'effets indésirables. Voir rubriques 2 et 4.

Si vous manquez un rendez-vous

Appelez votre médecin ou le centre de traitement dès que possible pour prendre un autre rendez-vous.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants après la perfusion de Breyanzi :

- De la fièvre, des frissons ou tremblements, une sensation de fatigue, des battements de cœur rapides ou irréguliers, une sensation d'étourdissement et d'essoufflement ; ces signes peuvent être les symptômes d'un problème grave appelé syndrome de relargage des cytokines.
- Une confusion, une altération de la vigilance (diminution de l'état de conscience), des difficultés à parler ou des bafouillements, des tremblements, une sensation d'anxiété, des vertiges et des maux de tête ; ces signes peuvent être des symptômes d'un syndrome appelé syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices immunitaires (ICANS), ou indiquer des problèmes au niveau de votre système nerveux.
- Une sensation de chaleur, de la fièvre, des frissons ou des tremblements ; ceux-ci peuvent être le signe d'une infection.
Les infections peuvent être dues aux :
 - faibles taux de globules blancs, qui aident à combattre les infections, ou
 - faibles taux d'anticorps appelés immunoglobulines.
- Une sensation de grande fatigue, de faiblesse et d'essoufflement, qui peuvent être le signe d'un faible taux de globules rouges (anémie).
- Des saignements ou des bleus survenant plus facilement, qui peuvent être un signe de faibles taux de cellules sanguines appelées plaquettes.

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables ci-dessus après avoir reçu Breyanzi car vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent.

Autres effets indésirables éventuels

Très fréquents : pouvant toucher plus d'une personne sur 10

- difficultés à dormir
- pression artérielle basse, se manifestant par des signes tels que vertiges, évanouissement ou modifications de la vision
- toux
- nausées ou vomissements
- diarrhée ou constipation
- maux d'estomac
- gonflement des chevilles, des bras, des jambes et du visage.

Fréquents : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- troubles de l'équilibre ou de la marche
- pression artérielle élevée pouvant se manifester par des signes tels que des maux de tête intenses, une transpiration ou des troubles du sommeil
- modifications de la vision
- modifications du goût
- accident vasculaire cérébral ou accidents ischémiques transitoires
- engourdissement et picotements dans les pieds ou les mains
- convulsions ou crises d'épilepsie
- caillots sanguins ou troubles de la coagulation

- saignement des intestins
- volume d'urine moins important
- réactions liées à la perfusion : étourdissements, fièvre et essoufflement
- taux faible de phosphates dans le sang
- taux faible d'oxygène dans le sang
- éruption cutanée.

Peu fréquents : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- un nouveau type de cancer provenant d'un type de globules blancs appelés lymphocytes T (tumeur maligne secondaire issue de lymphocytes T)
- destruction rapide des cellules cancéreuses, entraînant la libération de déchets toxiques dans la circulation sanguine ; pouvant se manifester par des urines foncées avec des symptômes tels que nausées ou douleur sur le côté de l'abdomen
- état inflammatoire sévère : peut se manifester par de la fièvre, une éruption cutanée, un grossissement du foie, de la rate et des ganglions lymphatiques
- faiblesse cardiaque, provoquant un essoufflement et un gonflement des chevilles
- présence de liquide autour des poumons
- faiblesse des muscles du visage
- gonflement du cerveau (œdème cérébral).

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Breyanzi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette des boîtes et du flacon après EXP.

À conserver congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide (≤ -130 °C).

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Breyanzi

- La substance active est le lisocabtagene maraleucel. Chaque flacon de 4,6 mL contient une dispersion de lymphocytes T viables CAR-positifs (composant cellulaire CD8+ ou composant cellulaire CD4+) au dosage de $1,1 \times 10^6$ à 70×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs/mL pour chaque composant cellulaire. Les boîtes peuvent contenir jusqu'à 4 flacons de chaque composant cellulaire CD8+ ou CD4+, selon la concentration du médicament cryopréservé.
- Les autres composants (excipients) sont : Cryostor CS10 (contient du diméthylsulfoxyde ou DMSO), chlorure de sodium, gluconate de sodium, acétate de sodium trihydraté, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, albumine humaine, N-acétyl-DL-tryptophane, acide caprylique, eau pour préparation injectable. Voir rubrique 2, Breyanzi contient du sodium, du potassium et du diméthylsulfoxyde (DMSO).

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées.

Comment se présente Breyanzi et contenu de l'emballage extérieur

Breyanzi est une dispersion cellulaire pour perfusion. Il est fourni dans des flacons contenant une dispersion légèrement opaque à opaque, incolore à jaune ou brun-jaune. Chaque flacon contient 4,6 mL de dispersion cellulaire du composant CD8+ ou CD4+.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Pays-Bas

BMS Netherlands Operations B.V.
Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :**Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament**

Breyanzi doit être transporté dans l'établissement de santé dans des récipients fermés, résistants et étanches.

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de santé qui manipulent Breyanzi doivent prendre les précautions appropriées (port de gants, vêtements et lunettes de protection) pour éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses.

Préparation avant l'administration***Avant décongélation des flacons***

- Confirmer l'identité du patient d'après les identifiants apposés sur l'emballage.
- Breyanzi se compose de lymphocytes T viables CAR-positifs formulés en composants cellulaires CD8+ et CD4+ séparés ; un certificat de libération pour perfusion (RfIC) distinct est disponible pour chaque composant cellulaire. Lire le certificat RfIC (placé à l'intérieur de l'emballage) pour de plus amples informations sur le nombre de seringues qu'il vous faudra et le volume de composants cellulaires CD8+ et CD4+ que vous devrez administrer (les étiquettes des seringues sont fournies avec le certificat RfIC).

- Confirmer l'heure de la perfusion à l'avance et déterminer le début de la décongélation de Breyanzi afin qu'il soit disponible pour la perfusion au moment où le patient est prêt.

Remarque : une fois que les flacons de lymphocytes T viables CAR-positifs (composants cellulaires CD8+ et CD4+) sont sortis du lieu de stockage à l'état congelé, la décongélation doit être menée à son terme et les cellules administrées dans les 2 heures.

Décongélation des flacons

- Confirmer l'identité du patient d'après les identifiants apposés sur la boîte extérieure et sur le certificat de libération pour perfusion (RfIC).
- Sortir les boîtes de composants cellulaires CD8+ et CD4+ de la boîte extérieure.
- Ouvrir chaque boîte et inspecter visuellement le ou les flacons. En cas de flacon(s) endommagé(s), contacter le laboratoire pharmaceutique.
- Sortir avec précaution les flacons des boîtes, les placer sur un champ de soin et les laisser décongeler à température ambiante. Décongeler tous les flacons en même temps. **Veiller à garder séparés les composants cellulaires CD8+ et CD4+.**

Préparation de la dose

- En fonction de la concentration des lymphocytes T viables CAR-positifs pour chaque composant, il peut arriver que plusieurs flacons de chaque composant cellulaire CD8+ et CD4+ soient nécessaires pour obtenir une dose complète. Une seringue distincte doit être préparée pour chaque flacon de composant cellulaire CD8+ ou CD4+ reçu.

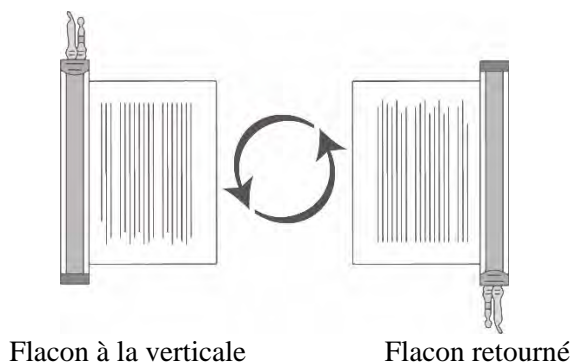
Remarque : le volume à prélever et perfuser peut être différent pour chaque composant.

- Chaque flacon de 5 mL contient un volume total extractible de 4,6 mL de lymphocytes T des composants cellulaires CD8+ ou CD4+. Le certificat RfIC de chaque composant indique le volume (mL) de cellules à prélever dans chaque seringue. Utiliser la plus petite seringue à embout Luer Lock nécessaire (1 mL à 5 mL) pour prélever le volume spécifié dans chaque flacon. L'utilisation d'une seringue de 5 mL pour les volumes inférieurs à 3 mL n'est pas recommandée.
- **Commencer par préparer la ou les seringues de composant cellulaire CD8+.** Confirmer que les identifiants du patient sur l'étiquette de la seringue du composant cellulaire CD8+ correspondent aux identifiants présents sur l'étiquette du flacon du composant cellulaire CD8+. Coller les étiquettes de la ou des seringues de composant cellulaire CD8+ sur la ou les seringues prévues à cet effet avant de prélever le volume requis dans la ou les seringues.
- Répéter la même procédure pour le composant cellulaire CD4+.

Remarque : il est important de confirmer que le volume prélevé pour chaque composant cellulaire correspond au volume spécifié dans les certificats de libération pour perfusion (RfIC) respectifs.

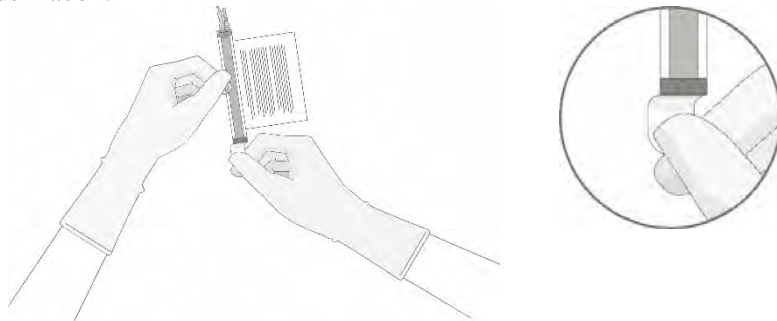
Le prélèvement du volume de cellules requis de chaque flacon dans une seringue distincte doit être réalisé en suivant les instructions ci-après :

1. Maintenir le ou les flacons décongelés à la verticale et retourner doucement le ou les flacons pour mélanger le produit cellulaire. Si des agrégats sont visibles, continuer à retourner le ou les flacons jusqu'à ce que les agrégats aient disparu et que les cellules soient en suspension homogène.



2. Inspecter le ou les flacons décongelés pour écarter tout risque de fuite ou de dommage. Ne pas utiliser les flacons s'ils sont endommagés ou si les agrégats ne se dispersent pas ; contacter le laboratoire pharmaceutique. Le liquide des flacons doit être légèrement opaque à opaque, incolore à jaune ou brun jaune.
3. Retirer la protection en polyaluminium (si elle est présente) du fond du flacon et essuyer le septum avec une lingette alcoolisée. Laisser sécher à l'air libre avant de poursuivre.

REMARQUE : l'absence de la protection en polyaluminium n'a pas d'effet sur la stérilité du flacon.

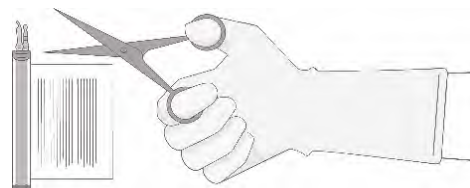


4. Maintenir le ou les flacons à la verticale, couper le sceau sur la tubulure sur la partie supérieure du flacon juste au-dessus du filtre pour ouvrir le trou d'aération du flacon.

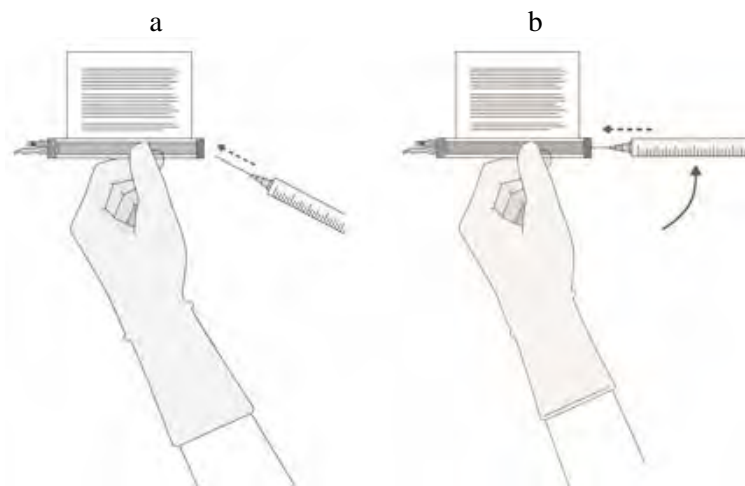
REMARQUE : attention à sélectionner la tubulure correcte dotée d'un filtre. Ne couper QUE la tubulure avec filtre.



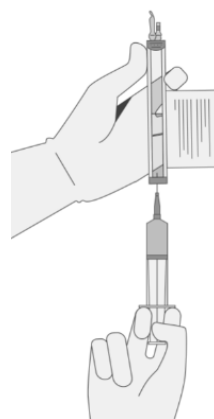
COUPER ICI
Filtre



5. Se munir d'une aiguille de 20 G, 1 à 1,5 po, avec le biseau de l'aiguille à distance du septum du port d'aspiration.
- Insérer l'aiguille dans le septum en faisant un angle de 45° à 60° afin de transpercer le septum du port d'aspiration.
 - Augmenter l'angle de l'aiguille progressivement à mesure qu'elle pénètre dans le flacon.



6. SANS aspirer d'air dans la seringue, prélever lentement le volume ciblé (précisé dans le certificat de libération pour perfusion [RfIC]).



7. Inspecter soigneusement la seringue pour visualiser d'éventuels résidus avant de poursuivre. Si des résidus sont présents, contacter le laboratoire pharmaceutique.
8. S'assurer que le volume de composant cellulaire CD8+/CD4+ correspond au volume indiqué pour le composant correspondant dans le certificat de libération pour perfusion (RfIC).

Une fois le volume vérifié, placer la seringue et le flacon en position horizontale et sortir la seringue/aiguille du flacon.

Retirer avec précaution l'aiguille de la seringue par l'embase et placer un capuchon sur la seringue.



9. Maintenir le flacon à l'horizontale et le replacer dans la boîte pour éviter les fuites du flacon.
10. Éliminer toute portion résiduelle de Breyanzi non utilisée.

Administration

- Ne **PAS** utiliser de filtre anti-leucocytaire.
- Vérifier que du tocilizumab et un équipement d'urgence sont disponibles avant la perfusion et pendant la période de récupération. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant sur la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, s'assurer que des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab sont disponibles sur site.
- Confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur l'étiquette de la seringue fournie avec le certificat RfIC correspondant.
- Lorsque tous les composants de Breyanzi ont été prélevés dans les seringues, procéder dès que possible à l'administration. La durée totale entre la sortie du lieu de stockage à l'état congelé et l'administration au patient ne doit pas dépasser 2 heures.
- Rincer l'intégralité de la tubulure du set de perfusion avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant et après l'administration de chaque composant cellulaire CD8+ ou CD4+.
- Administrer le composant cellulaire CD8+ en premier. Tout le volume du composant cellulaire CD8+ est administré par voie intraveineuse à un débit de perfusion d'environ 0,5 mL/minute, par l'intermédiaire du site d'injection en Y (perfuseur piggyback) ou du port le plus proche.
- Si plusieurs seringues sont nécessaires pour obtenir une dose complète du composant cellulaire CD8+, administrer le volume de chaque seringue à la suite sans pause entre les contenus des différentes seringues (sauf raison clinique justifiant de suspendre la dose, par ex. une réaction à la perfusion). Une fois le composant cellulaire CD8+ administré, rincer la tubulure à l'aide de la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
- Administrer le composant cellulaire CD4+ immédiatement à la suite de l'administration du composant cellulaire CD8+, en suivant les mêmes étapes et en conservant le même débit de perfusion que ceux décrits pour le composant cellulaire CD8+. Après l'administration du composant cellulaire CD4+, rincer la tubulure avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) en quantité suffisante pour rincer la tubulure et toute la longueur du cathéter IV. La perfusion, de durée variable, ne dépassera normalement pas 15 minutes par composant.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, il convient de suivre les recommandations locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine. Les surfaces de travail et le matériel susceptibles d'avoir été en contact avec Breyanzi doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Breyanzi (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux, conformément aux procédures locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.