

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celule/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celule/ml dispersie perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Breyanzi (lisocabtagen maraleucel) este un medicament pe bază de celule modificate genetic autologe care țintește CD19, constând într-o compoziție definită de celule T CD8+ și CD4+ purificate, care au fost transduse separat *ex vivo* folosind un vector lentiviral fără capacitate de replicare, exprimând un receptor chimeric de antigen (CAR) anti-CD19 care conține un domeniu derivat din anticorp monoclonal murin specific CD19 (mAb; FMC63) care leagă un fragment variabil al unui singur lanț (scFv), o porțiune a endodomeniului co-stimulator 4-1BB, precum și domenii de semnalizare a lanțului CD3 zeta (ζ) și un receptor al factorului de creștere epidermică trunchiat (EGFRt), nefuncțional.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Breyanzi conține celule T viabile CAR pozitive, constând într-o compoziție definită de componente celulare CD8+ și CD4+:

Componenta celulară CD8+

Fiecare flacon conține lisocabtagen maraleucel la o concentrație în funcție de lot de celule T autologe modificate genetic pentru a exprima receptorul chimeric de antigen anti-CD19 (celule T viabile CAR pozitive). Medicamentul este ambalat într-unul sau mai multe flacoane care conțin o dispersie celulară de $5,1-322 \times 10^6$ celule T viabile CAR pozitive ($1,1-70 \times 10^6$ celule T viabile CAR pozitive/ml), suspendate într-o soluție crioconservantă.

Fiecare flacon conține 4,6 ml componentă celulară CD8+.

Componenta celulară CD4+

Fiecare flacon conține lisocabtagen maraleucel la o concentrație în funcție de lot de celule T autologe modificate genetic pentru a exprima receptorul chimeric de antigen anti-CD19 (celule T viabile CAR pozitive). Medicamentul este ambalat într-unul sau mai multe flacoane care conțin o dispersie celulară de $5,1-322 \times 10^6$ celule T viabile CAR pozitive ($1,1-70 \times 10^6$ celule T viabile CAR pozitive/ml), suspendate într-o soluție crioconservantă.

Fiecare flacon conține 4,6 ml componentă celulară CD4+.

Este posibil să fie necesar mai mult de un flacon din fiecare componentă celulară CD8+ și/sau CD4+ pentru a se obține doza de Breyanzi. Volumul total care trebuie administrat și numărul de flacoane necesare pot fi diferite pentru fiecare componentă celulară.

Informațiile cantitative pentru fiecare componentă celulară a medicamentului, inclusiv numărul de flacoane (vezi pct. 6) care trebuie administrat, sunt prezentate în Certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI) localizat în interiorul capacului criorecipientului utilizat pentru transport. CePI pentru

fiecare componentă include volumul total de administrat, numărul de flacoane necesare și volumul de administrat din fiecare flacon, pe baza concentrației celulelor T viabile CAR pozitive crioconservate.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu 12,5 mg, potasiu 6,5 mg și dimetil sulfoxid 0,35 ml (7,5% v/v) per flacon (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie perfuzabilă (perfuzie).

Dispersie ușor opacă până la opacă, incoloră până la galbenă sau galben-maronie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Breyanzi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), limfom cu celule B de grad înalt (HGBCL), limfom mediastinal primar cu celulă mare B (PMBCL) și limfom folicular grad 3B (FL3B), a căror boală a recidivat în decurs de 12 luni de la terminarea chimioimunoterapiei de primă linie sau care sunt refractari la chimioimunoterapia de primă linie.

Breyanzi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu DLBCL, PMBCL și FL3B, refractar sau recidivant, după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

4.2 Doze și mod de administrare

Breyanzi trebuie administrat într-un centru de tratament calificat.

Tratamentul trebuie început sub îndrumarea și supervizarea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratamentul neoplaziilor hematologice și instruit pentru administrarea și abordarea terapeutică a pacienților cărora li se administrează Breyanzi.

Înainte de perfuzia cu Breyanzi trebuie să fie disponibile pentru fiecare pacient cel puțin 1 doză de tocilizumab pentru utilizare în cazul apariției sindromului de eliberare de citokine (SEC) și echipament de urgență. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la o altă doză de tocilizumab în interval de 8 ore de la administrarea fiecărei dintre dozele anterioare. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea SEC, în loc de tocilizumab.

Doze

Breyanzi este destinat utilizării autologe (vezi pct. 4.4).

Tratamentul constă într-o doză unică pentru perfuzie, care conține o dispersie perfuzabilă de celule T viabile CAR pozitive în unul sau mai multe flacoane.

Doza țintă este de 100×10^6 celule T viabile CAR pozitive (constând într-un raport țintă de 1:1 al componentelor celulare CD4+ și CD8+) într-un interval de celule T viabile CAR pozitive de $44-120 \times 10^6$. A se vedea certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI) pentru informații suplimentare privind doza.

Disponibilitatea Breyanzi trebuie confirmată înainte de inițierea schemei terapeutice de chimioterapie cu limfodepleție.

Pacienții trebuie reevaluați clinic înainte de administrarea chimioterapiei cu limfodepleție și a Breyanzi, pentru a se asigura că nu există motive de amânare a terapiei (vezi pct. 4.4).

Pretratament (chimioterapie cu limfodepleție)

Chimioterapia cu limfodepleție constă din ciclofosamidă 300 mg/m²/zi și fludarabină 30 mg/m²/zi, administrate intravenos timp de 3 zile. Consultați informațiile de prescriere pentru fludarabină și ciclofosamidă, pentru informații privind ajustarea dozei în caz de insuficiență renală.

Breyanzi trebuie administrat la 2 până la 7 zile după finalizarea chimioterapiei cu limfodepleție.

În cazul în care există o întârziere de peste 2 săptămâni între finalizarea chimioterapiei cu limfodepleție și perfuzia cu Breyanzi, pacientul trebuie retrat cu chimioterapie cu limfodepleție, înainte de a i se administra perfuzia (vezi pct. 4.4).

Premedicație

Se recomandă administrarea premedicației cu paracetamol și difenhidramină (25-50 mg, intravenos sau pe cale orală) sau alt antihistaminic-H1, cu 30 până la 60 de minute înainte de perfuzia cu Breyanzi, pentru a reduce posibilitatea unei reacții la perfuzie.

Utilizarea profilactică a corticosteroizilor sistemici trebuie evitată, deoarece utilizarea poate interfera cu activitatea Breyanzi (vezi pct. 4.4).

Monitorizarea după perfuzie

- Pacienții trebuie monitorizați de 2-3 ori în prima săptămână după perfuzie, pentru depistarea semnelor și simptomelor asociate unei potențiale apariții de SEC, a evenimentelor neurologice și a altor toxicități. Medicii trebuie să aibă în vedere spitalizarea la primele semne sau simptome de SEC și/sau evenimente neurologice.
- După prima săptămână, frecvența monitorizării pacientului va fi la latitudinea medicului și se va continua timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie.
- Pacienții trebuie instruiți să rămână în apropierea unui centru de tratament calificat, timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC)

Nu există experiență clinică la pacienții cu infecție activă cu HIV, VHB sau VHC.

Testele pentru depistarea HIV, VHB activă și VHC activă trebuie efectuate înainte de colectarea celulelor pentru fabricație. Materialul de leucafereză provenit de la pacienții cu infecție HIV activă sau VHC activă nu va fi acceptat pentru fabricare (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei ≤ 30 ml/min).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Breyanzi la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Mod de administrare

Breyanzi este numai pentru administrare intravenoasă.

Pregătirea Breyanzi

Înainte de decongelarea flacoanelor, trebuie confirmat faptul că identitatea pacientului corespunde identificatorilor unici ai pacientului de pe recipientul în care s-a expedit medicamentul, de pe cutia exterioară și din certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI). Numărul total de flacoane de administrat trebuie confirmat și cu informațiile de pe eticheta specifică pacientului de pe Certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI) (vezi pct. 4.4). Compania trebuie contactată imediat dacă există discrepanțe între etichete și identificatorii pacientului.

Administrare

- **A NU** se utiliza un filtru pentru depleție leucocitară.
- Se va asigura faptul că sunt disponibile tocilizumab sau alternative terapeutice adecvate, în situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, precum și echipament de urgență înainte de perfuzie și în timpul perioadei de recuperare.
- Se confirmă faptul că identitatea pacientului corespunde cu identificatorii pacientului de pe eticheta seringii furnizate împreună cu certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI) corespunzător.
- Odată ce componentele Breyanzi au fost extrase în seringi, a se administra cât mai curând posibil. Durata totală de la scoaterea din congelator până la administrare nu trebuie să depășească 2 ore.

Pentru instrucțiuni detaliate privind prepararea, administrarea, măsurile care trebuie luate în caz de expunere accidentală și eliminarea Breyanzi, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Trebuie luate în considerare contraindicațiile chimioterapiei cu limfodepleție.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Trebuie aplicate cerințele privind trasabilitatea medicamentelor pentru terapii avansate pe bază de celule. Pentru a avea sub control trasabilitatea, denumirea medicamentului, numărul de serie și numele pacientului tratat trebuie păstrate timp de 30 de ani după data expirării medicamentului.

Utilizare autologă

Breyanzi este destinat exclusiv utilizării autologe și nu poate fi administrat, în niciun caz, altor pacienți. Breyanzi este contraindicat dacă informațiile de pe etichetele medicamentelor și din Certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI) nu corespund identității pacientului.

Motive pentru amânarea tratamentului

Din cauza riscurilor asociate tratamentului cu Breyanzi, perfuzia trebuie amânată dacă un pacient are oricare dintre următoarele afecțiuni:

- Evenimente adverse grave nerezolvate (în special evenimente pulmonare, evenimente cardiace sau hipotensiune arterială), inclusiv cele determinate de chimioterapiile precedente.
- Infecții active necontrolate sau afecțiuni inflamatorii.
- Boală grefă-contra-gazdă (BGCG) activă.

În cazul amânării perfuziei cu Breyanzi, vezi pct. 4.2.

Donarea de sânge, organe, țesut și celule

Pacienții tratați cu Breyanzi nu pot să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplant.

Limfom la nivelul sistemului nervos central (SNC)

Nu există experiență de utilizare a Breyanzi la pacienții cu limfom primar la nivelul SNC. Există experiență clinică limitată de utilizare a Breyanzi pentru limfomul secundar la nivelul SNC (vezi pct. 5.1).

Tratament anterior cu o terapie anti-CD19

Există experiență clinică limitată de utilizare a Breyanzi la pacienții expuși la tratament anti-CD19 anterior (vezi pct. 5.1). Există date clinice limitate disponibile la pacienții CD19 negativi tratați cu Breyanzi. Pacienții cu status CD19 negativ stabilit prin imunohistochimie pot totuși să exprime CD19. Trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile potențiale asociate cu tratamentul cu Breyanzi la pacienții CD19 negativi.

Sindrom de eliberare de citokine

SEC, inclusiv reacțiile letale sau care pun viața în pericol, pot apărea după perfuzia cu Breyanzi. Pentru pacienții cărora li s-a administrat o linie anterioară de terapie pentru limfomul cu celulă mare B (LBCL), durata mediană până la debut a fost de 4 zile (interval: de la 1 la 63 de zile, limita superioară atribuită debutului SEC, fără febră, fiind raportată la un singur pacient). Pentru pacienții cărora li s-au administrat două sau mai multe linii anterioare de terapie pentru LBCL, durata mediană până la debut a fost de 4 zile (interval: de la 1 la 14 zile). Mai puțin de jumătate din toți pacienții tratați cu Breyanzi au manifestat un anumit grad de SEC (vezi pct. 4.8).

În studiile clinice, încărcătura tumorală crescută anterior administrării perfuziei cu Breyanzi a fost asociată unei incidențe mai mari a SEC.

După perfuzia cu Breyanzi s-au utilizat tocilizumab și/sau un corticosteroid pentru tratamentul SEC (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea și tratamentul SEC

SEC trebuie identificat pe baza prezentării clinice. Pacienții trebuie evaluați și tratați pentru alte cauze de febră, hipoxie și hipotensiune arterială.

Cel puțin o doză de tocilizumab per pacient trebuie să fie disponibilă la centru înainte de perfuzia cu Breyanzi. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la o altă doză de tocilizumab în interval de 8 ore de la administrarea fiecărei dintre dozele anterioare. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, centrul de tratament trebuie să aibă acces la alte măsuri adecvate pentru tratarea SEC, în loc de tocilizumab. Pacienții trebuie monitorizați de 2-3 ori în prima săptămână după perfuzia cu Breyanzi, la centrul de tratament calificat, pentru depistarea semnelor și simptomelor de SEC. După prima săptămână, frecvența monitorizării pacientului va fi la latitudinea medicului și se va continua timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie. Pacienții trebuie sfătuiți să ceară asistență medicală imediată în cazul în care apar semne sau simptome ale SEC, în orice moment și trebuie tratați cu promptitudine.

La primul semn al SEC, trebuie început tratamentul cu terapie de susținere, tocilizumab sau tocilizumab și corticosteroizi, conform indicațiilor din Tabelul 1. Breyanzi continuă să se extindă după administrarea tocilizumabului și a corticosteroizilor (vezi pct. 5.2).

Pacienții care manifestă SEC trebuie monitorizați îndeaproape pentru funcționarea cardiacă și a organelor, până la rezolvarea simptomelor. În caz de SEC sever sau care pune viața în pericol, trebuie luată în considerare monitorizarea în cadrul unității de terapie intensivă și terapia de susținere.

La pacienții cu SEC sever sau care nu răspunde la tratament trebuie luată în considerare evaluarea pentru limfohistiocitoză hemofagocitară (LHH)/sindrom de activare macrofagică (SAM). Tratamentul LHH/SAM trebuie administrat conform recomandărilor instituționale.

Dacă se suspectează toxicitate neurologică concomitentă în timpul SEC, se administrează:

- Corticosteroizi, în conformitate cu schema terapeutică de intervenție mai agresivă, pe baza gradelor SEC și a toxicității neurologice prezentate în Tabelele 1 și 2
- Tocilizumab, în conformitate cu gradul SEC prezentat în Tabelul 1
- Medicamente anticonvulsivante, în conformitate cu gradul de toxicitate neurologică prezentat în Tabelul 2.

Tabelul 1: Îndrumări privind clasificarea și tratamentul SEC

Grad SEC ^a	Tocilizumab	Corticosteroizi ^b
Gradul 1 Febră	Dacă debutează la 72 de ore sau mai mult după perfuzie, se administrează tratament simptomatic. Dacă debutează la mai puțin de 72 de ore după perfuzie, se va lua în considerare administrarea i.v. de tocilizumab 8 mg/kg, pe parcurs de 1 oră (a nu se depăși 800 mg).	Dacă debutează la 72 de ore sau mai mult după perfuzie, se administrează tratament simptomatic. Dacă debutează la mai puțin de 72 de ore după perfuzie, se va lua în considerare administrarea i.v. de dexametazonă 10 mg la interval de 24 de ore.
Gradul 2 Simptomele necesită intervenție moderată și răspund la aceasta. Febră, necesar de oxigen mai puțin de 40% din fracția de oxigen inspirat (FiO ₂) sau hipotensiune arterială care răspunde la administrarea de lichide sau la administrarea unei doze mici dintr-un vasopresor sau toxicitate de organ de gradul 2.	Se administrează i.v. tocilizumab 8 mg/kg pe parcurs de 1 oră (a nu se depăși 800 mg).	Dacă debutează la 72 de ore sau mai mult după perfuzie, se va lua în considerare administrarea i.v. de dexametazonă 10 mg la interval de 12-24 de ore. Dacă debutează la mai puțin de 72 de ore după perfuzie, se administrează i.v. dexametazonă 10 mg la interval de 12-24 de ore.
	Dacă nu există nicio ameliorare în decurs de 24 de ore sau în caz de progresie rapidă, se repetă administrarea de tocilizumab și se crește doza și frecvența de administrare a dexametazonei (10-20 mg i.v. la interval de 6 până la 12 ore). Dacă nu există nicio ameliorare sau în cazul în care progresia rapidă continuă, se crește la maxim doza de dexametazonă, se trece la administrarea de metilprednisolon în doză mare de 2 mg/kg, dacă este necesar. După administrarea de 2 doze de tocilizumab, se va lua în considerare administrarea de imunosupresoare alternative. A nu se depăși 3 doze de tocilizumab în 24 de ore sau 4 doze în total.	

Grad SEC ^a	Tocilizumab	Corticosteroizi ^b
Gradul 3 Simptomele necesită intervenție agresivă și răspund la aceasta. Febră, necesar de oxigen mai mare sau egal cu 40% FiO ₂ sau hipotensiune arterială care necesită administrarea unei doze mari dintr-un vasopresor sau mai multe vasopresoare sau toxicitate de organ de gradul 3 sau creștere a valorilor serice ale transaminazelor de gradul 4.	Conform gradului 2.	Se administrează i.v. dexametazonă 10 mg la interval de 12 ore.
	Dacă nu există nicio ameliorare în decurs de 24 de ore sau în caz de progresie rapidă a SEC, se crește doza de tocilizumab și de corticosteroizi ca în cazul gradului 2.	
Gradul 4 Simptome care pun viața în pericol. Necesar de suport ventilator sau hemodializă veno-venoasă continuă (HDVVC) sau toxicitate de organ de gradul 4 (excluzând creșterea valorilor serice ale transaminazelor).	Conform gradului 2.	Se administrează i.v. dexametazonă 20 mg la interval de 6 ore.
	Dacă nu există nicio ameliorare în decurs de 24 de ore sau în caz de progresie rapidă a SEC, se crește doza de tocilizumab și de corticosteroizi ca în cazul gradului 2.	

^a Lee *et al* 2014.

^b Dacă se începe administrarea de corticosteroizi, se continuă administrarea pentru cel puțin 3 doze sau până la rezolvarea completă a simptomelor și se va lua în considerare reducerea treptată a dozei de corticosteroid.

Reacții adverse neurologice

Toxicitățile neurologice, inclusiv sindromul de neurotoxicitate asociat cu celulele imunitare efectoare (ICANS), care pot fi letale sau pot pune viața în pericol, au apărut după tratamentul cu Breyanzi, inclusiv concomitent cu SEC, după rezolvarea SEC sau în absența SEC. Pentru pacienții cărora li s-a administrat o linie anterioară de terapie pentru LBCL, durata mediană până la debutul primului eveniment a fost de 8 zile (interval: de la 1 la 63 de zile), iar pentru pacienții cărora li s-au administrat două sau mai multe linii anterioare de terapie pentru LBCL, durata mediană până la debutul primului eveniment a fost de 9 zile (interval: de la 1 la 66 de zile). Cele mai frecvente simptome neurologice au inclus encefalopatie, tremor, afazie, delir, amețală și cefalee (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea și tratamentul toxicităților neurologice

Pacienții trebuie monitorizați de 2-3 ori în prima săptămână după perfuzie, la centrul de tratament calificat pentru depistarea semnelor și simptomelor de toxicități neurologice. După prima săptămână, frecvența monitorizării pacientului va fi la latitudinea medicului și se va continua timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie. Pacienții trebuie sfătuiți să ceară asistență medicală imediată în cazul în care apar semne și simptome ale toxicităților neurologice în orice moment și trebuie tratați cu promptitudine.

Dacă se suspectează toxicitate neurologică, aceasta va fi tratată conform recomandărilor din Tabelul 2. Trebuie excluse alte cauze ale simptomelor neurologice, inclusiv evenimente vasculare. Terapia de susținere intensivă trebuie furnizată pentru toxicitățile neurologice severe sau care pun viața în pericol.

Dacă se suspectează SEC concomitent în timpul toxicității neurologice, se administrează:

- Corticosteroizi în conformitate cu schema terapeutică de intervenție mai agresivă, pe baza gradelor SEC și a toxicității neurologice prezentate în Tabelele 1 și 2
- Tocilizumab, în conformitate cu gradul SEC prezentat în Tabelul 1
- Medicamente anticonvulsivante, în conformitate cu gradul de toxicitate neurologică prezentat în Tabelul 2.

Tabelul 2: Îndrumări privind clasificarea și tratamentul toxicității neurologice (TN), inclusiv ICANS

Grad de toxicitate neurologică, inclusiv simptome de prezentare ^a	Corticosteroizi și medicamente anticonvulsivante
<p>Gradul 1* Ușoară sau asimptomatică.</p> <p>sau</p> <p>Scor ICE 7-9^b</p> <p>sau</p> <p>Nivel scăzut al conștienței^c: se trezește spontan.</p>	<p>Se inițiază administrarea de medicamente anticonvulsivante fără efect sedativ (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor.</p> <p>Dacă debutează la 72 de ore sau mai mult după perfuzie, se ține pacientul sub observație.</p> <p>Dacă debutează la mai puțin de 72 de ore după perfuzie, se administrează i.v. dexametazonă 10 mg la interval de 12 până la 24 de ore, timp de 2-3 zile.</p>
<p>Gradul 2* Moderată.</p> <p>sau</p> <p>Scor ICE 3-6^b</p> <p>sau</p> <p>Nivel scăzut al conștienței^c: se trezește la auzul vocii.</p>	<p>Se inițiază administrarea de medicamente anticonvulsivante fără efect sedativ (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor.</p> <p>Se inițiază administrarea i.v. de dexametazonă 10 mg la interval de 12 ore, timp de 2-3 zile, sau mai mult pentru simptome persistente. Se va lua în considerare reducerea treptată a dozei pentru o expunere totală la corticosteroizi de peste 3 zile.</p> <p>Dacă nu există nicio ameliorare după 24 de ore sau în cazul în care toxicitatea neurologică se agravează, se crește doza și/sau frecvența administrării de dexametazonă până la maximum 20 mg i.v. la interval de 6 ore.</p> <p>Dacă nu există nicio ameliorare după încă 24 de ore, dacă apar simptome cu progresie rapidă sau complicații care pun viața în pericol, se administrează metilprednisolon (doză de încărcare de 2 mg/kg, urmată de o doză de 2 mg/kg pe zi, divizată în 4 prize zilnice; se reduce treptat doza în decurs de 7 zile).</p>

Grad de toxicitate neurologică, inclusiv simptome de prezentare ^a	Corticosteroizi și medicamente anticonvulsivante
<p>Gradul 3* Severă sau semnificativă din punct de vedere medical, dar nu pune viața în pericol în mod imediat; spitalizare sau prelungirea internării în spital; dizabilantă.</p> <p>sau</p> <p>Scor ICE 0-2^b <i>Dacă scorul ICE este 0, dar pacientul poate fi trezit (de exemplu, este treaz cu afazie globală) și poate răspunde la evaluare.</i></p> <p>sau</p> <p>Nivel scăzut al conștienței^c: se trezește doar la stimulare tactilă,</p> <p>Sau crize convulsive^c, fie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • orice convulsie cu manifestare clinică, focală sau generalizată, care se rezolvă rapid, fie • crize non-convulsive pe EEG, care se rezolvă prin intervenție, <p>Sau PIC^c crescută: edem focal/local observat la investigația neuroimagistică.</p>	<p>Se inițiază administrarea de medicamente anticonvulsivante fără efect sedativ (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor.</p> <p>Se inițiază administrarea i.v. de dexametazonă 10 până la 20 mg la interval de 8 până la 12 ore. Nu se recomandă administrarea de corticosteroizi pentru cefalee izolată de gradul 3.</p> <p>Dacă nu există nicio ameliorare după 24 de ore sau în cazul în care toxicitatea neurologică se agravează, se trece la administrarea de metilprednisolon (doză și frecvență ca în cazul gradului 2).</p> <p>Dacă se suspectează edem cerebral, se va lua în considerare hiperventilația și terapia hiperosmolară. Se administrează metilprednisolon în doze mari (1-2 g, se repetă la interval de 24 de ore, dacă este necesar; se reduce treptat doza, conform indicațiilor clinice) și ciclofosamidă 1,5 g/m².</p>

Grad de toxicitate neurologică, inclusiv simptome de prezentare ^a	Corticosteroizi și medicamente anticonvulsivante
<p>Gradul 4* Pune viața în pericol.</p> <p>sau</p> <p>Scor ICE^b 0</p> <p>sau</p> <p>Nivel scăzut al conștienței^c, fie:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacientul nu poate fi trezit sau necesită stimulare tactilă viguroasă sau repetitivă pentru a fi trezit, fie stupoare sau comă, <p>Sau crize convulsive^c, fie:</p> <ul style="list-style-type: none"> convulsii prelungite (> 5 minute) care pun viața în pericol, fie crize convulsive repetitive, cu manifestare clinică sau pe traseul electric, fără revenire la starea inițială între acestea, <p>Sau manifestări de natură motorie^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> deficit motor focal profund, precum hemipareză sau parapareză, <p>Sau PIC crescută/edem cerebral^c, cu semne/simptome precum:</p> <ul style="list-style-type: none"> edem cerebral difuz observat la investigația neuroimagică, sau postură de decerebrare sau decorticare, sau paralizie de nerv cranian VI, sau edem papilar, sau triada Cushing. 	<p>Se inițiază administrarea de medicamente anticonvulsivante fără efect sedativ (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor.</p> <p>Se inițiază administrarea i.v. de dexametazonă 20 mg la interval de 6 ore.</p> <p>Dacă nu există nicio ameliorare după 24 de ore sau în cazul în care toxicitatea neurologică se agravează, se trece la administrarea de metilprednisolon (doză și frecvență ca în cazul gradului 2).</p> <p>Dacă se suspectează edem cerebral, se va lua în considerare hiperventilația și terapia hiperosmolară. Se administrează metilprednisolon în doze mari (1-2 g, se repetă la interval de 24 de ore, dacă este necesar; se reduce treptat doza, conform indicațiilor clinice) și ciclofosfamidă 1,5 g/m².</p>

EEG = electroencefalogramă; ICE = encefalopatie asociată cu celulele imunitare efectoare; PIC = presiune intracraniană

* Clasificare conform NCI CTCAE sau ASTCT/ICANS

^a Abordarea terapeutică se stabilește în funcție de cel mai sever eveniment, care nu poate fi atribuit niciunei alte cauze.

^b Dacă pacientul poate fi trezit și poate răspunde la evaluarea ICE, evaluați: orientarea în timp și spațiu (orientarea cu privire la an, lună, oraș, spital = 4 puncte); numirea de obiecte (numirea a 3 obiecte, de exemplu, se arată către ceas, pix, nasture = 3 puncte); răspunsul la comenzi (de exemplu, „ridicați 2 degete” sau „închideți ochii și scoateți limba” = 1 punct); scrisul (capacitatea de a scrie o propoziție standard = 1 punct); și atenția (numărare inversă de la 100, din 10 în 10 = 1 punct). Dacă pacientul nu poate fi trezit și nu i se poate efectua evaluarea ICE (ICANS grad 4) = 0 puncte.

^c Nu poate fi atribuit niciunei alte cauze.

Infecții și neutropenie febrilă

Breyanzi nu trebuie administrat pacienților care prezintă o infecție activă sau o afecțiune inflamatorie semnificative clinic. Infecțiile severe, inclusiv infecțiile care pun viața în pericol sau infecțiile letale, au apărut la pacienți după ce li s-a administrat acest medicament (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție înainte și după administrare și trebuie tratați în mod corespunzător. Trebuie administrate antibiotice în scop profilactic, în conformitate cu recomandările instituționale standard.

Neutropenia febrilă a fost observată la pacienți după tratamentul cu Breyanzi (vezi pct. 4.8) și poate fi concomitentă cu SEC. În caz de neutropenie febrilă, infecția trebuie evaluată și tratată cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte terapii de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.

Pacienții tratați cu Breyanzi pot avea un risc crescut de infecții severe/letale cu COVID-19. Pacienții trebuie consiliați cu privire la importanța măsurilor de prevenție.

Reactivare virală

Reactivarea virală (de exemplu VHB, virusul herpetic uman 6 [HHV-6]) poate apărea la pacienții cu imunosupresie.

Manifestările de reactivare virală pot complica și întârzia diagnosticarea și tratamentul adecvat al evenimentelor adverse legate de administrarea celulelor T CAR. Trebuie efectuate evaluări diagnostice adecvate pentru a permite diferențierea acestor manifestări de evenimentele adverse legate de administrarea celulelor T CAR.

Reactivarea VHB, în unele cazuri având ca rezultat hepatită fulminantă, insuficiență hepatică și deces, poate apărea la pacienții tratați cu medicamente direcționate împotriva celulelor B. La pacienții cu antecedente de VHB se recomandă terapia de supresie antivirală profilactică, pentru a preveni reactivarea VHB în timpul și după terapia cu Breyanzi (vezi pct. 5.1).

Testarea serologică

Testele pentru depistarea VHB, VHC și HIV trebuie efectuate înainte de colectarea celulelor pentru fabricație (vezi pct. 4.2).

Citopenii prelungite

Pacienții pot prezenta citopenii timp de câteva săptămâni după chimioterapia cu limfodepleție și tratamentul cu Breyanzi (vezi pct. 4.8). Numărul de celule sanguine trebuie monitorizat înainte și după administrarea Breyanzi. Citopeniile prelungite trebuie abordate terapeutic conform recomandărilor clinice.

Hipogamaglobulinemie

Aplazia celulelor B care determină hipogamaglobulinemie poate apărea la pacienții cărora li se administrează tratament cu Breyanzi. Hipogamaglobulinemia a fost observată foarte frecvent la pacienții tratați cu Breyanzi (vezi pct. 4.8). Nivelurile de imunoglobulină trebuie monitorizate după tratament și abordate terapeutic conform recomandărilor clinice, incluzând măsuri de precauție privind infecțiile, profilaxia cu antibiotice și/sau terapia de substituție a imunoglobulinei.

Neoplazii secundare, inclusiv de origine limfocitară T

Pacienții tratați cu Breyanzi pot dezvolta neoplazii secundare. Tumorile maligne cu limfocite T au fost raportate în urma tratamentului împotriva tumorilor maligne hematologice prin terapie cu limfocite T care conțin receptori de antigen himeric (CAR), direcționată către BCMA sau CD19, inclusiv Breyanzi. Tumorile maligne cu limfocite T, inclusiv tumorile maligne CAR pozitive, au fost raportate în săptămânile și până la câțiva ani de la administrarea unei terapii cu limfocite T care conțin receptori de antigen himeric (CAR), îndreptată către BCMA sau CD19. S-au înregistrat decese. Pacienții trebuie monitorizați pe toată durata vieții pentru depistarea neoplaziilor secundare. În cazul în care apare o neoplazie secundară cu origine în celulele T, compania trebuie contactată pentru a obține instrucțiuni privind recoltarea probelor tumorale în vederea testării.

Sindrom de liză tumorală (SLT)

SLT poate apărea la pacienții care sunt tratați cu terapii T CAR. Pentru a reduce la minimum riscul de SLT, pacienților cu concentrații crescute de acid uric sau cu încărcătură tumorală crescută trebuie să li se administreze alopurinol sau un tratament profilactic alternativ, înainte de perfuzia cu Breyanzi. Semnele și simptomele SLT trebuie monitorizate și tratate conform recomandărilor clinice.

Reacții de hipersensibilitate

Pot apărea reacții alergice în cazul perfuziei cu Breyanzi. Reacțiile de hipersensibilitate grave, inclusiv anafilaxia, pot fi atribuite dimetil sulfoxidului.

Transmiterea unui agent infecțios

Deși Breyanzi este testat pentru sterilitate și micoplasmă, există un risc de transmitere a agenților infecțioși. Personalul medical care administrează Breyanzi trebuie, prin urmare, să monitorizeze pacienții pentru a observa semne și simptome de infecții după tratament și să administreze tratamentul corespunzător, dacă este necesar.

Interferența cu testarea virologică

Din cauza intervalelor limitate și scurte ale informațiilor genetice identice dintre vectorul lentiviral utilizat pentru a obține Breyanzi și HIV, unele teste pentru acidul nucleic al HIV (NAT) pot da un rezultat fals pozitiv.

Transplant anterior cu celule stem (BGCG)

Nu se recomandă ca pacienților care au fost supuși unui transplant alogen cu celule stem și care prezintă BGCG activă acută sau cronică să li se administreze tratament, din cauza riscului potențial al Breyanzi de a agrava BGCG.

Urmărire pe termen lung

Este de așteptat ca pacienții să fie înscrși într-un registru prin care să fie monitorizați pentru a înțelege mai bine siguranța și eficacitatea pe termen lung a Breyanzi.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu 12,5 mg per flacon, echivalent cu 0,6% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține potasiu 0,2 mmol (sau 6,5 mg) per flacon. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu funcție renală diminuată sau la pacienții care urmează o dietă cu conținut controlat de potasiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile la om.

Anticorpi monoclonali care țintesc receptorul factorului de creștere epidermică (ACM anti-EGFR).

Este posibil ca persistența pe termen lung a celulelor T CAR să fie afectată de administrarea ulterioară a ACM anti-EGFR; cu toate acestea, informațiile disponibile privind utilizarea clinică a ACM anti-EGFR la pacienții tratați cu Breyanzi sunt limitate.

Vaccinuri cu virusuri vii

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virus viu în timpul tratamentului cu Breyanzi sau ulterior tratamentului cu Breyanzi nu a fost studiată. Ca măsură de precauție, vaccinarea cu vaccinuri care conțin virusuri vii nu este recomandată timp de cel puțin 6 săptămâni înainte de începerea chimioterapiei cu limfodepleție, în timpul tratamentului cu Breyanzi și până la recuperarea imună după tratament.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Trebuie verificată prezența sarcinii pentru femeile aflate la vârsta fertilă, folosind un test de sarcină, înainte de începerea tratamentului cu Breyanzi.

Consultați informațiile de prescriere pentru fludarabină și ciclofosamidă pentru informații privind necesitatea contracepției eficiente la pacienții cărora li se administrează chimioterapie cu limfodepleție.

Nu există date suficiente privind expunerea pentru a furniza o recomandare cu privire la durata contracepției după tratamentul cu Breyanzi.

Sarcina

Nu sunt disponibile date provenite din utilizarea lisocabtagen maraleucel la femeile gravide. Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării la animale pentru a evalua dacă acesta poate cauza vătămarea fătului, atunci când este administrat unei femei gravide (vezi pct. 5.3).

Nu se cunoaște dacă lisocabtagen maraleucel poate fi transferat la făt. Pe baza mecanismului de acțiune, dacă celulele transduse traversează placenta, acestea pot cauza toxicitate fetală, inclusiv limfocitopenie B. Prin urmare, Breyanzi nu este recomandat la femei gravide și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Femeile gravide trebuie să fie sfătuite cu privire la riscurile potențiale pentru făt. Sarcina după tratamentul cu Breyanzi trebuie discutată cu medicul curant.

Trebuie luată în considerare evaluarea nivelurilor de imunoglobulină și de celule B la nou-născuții mamelor tratate.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă lisocabtagen maraleucel se excretă în laptele uman sau dacă este transferat la copilul alăptat. Femeile care alăptează trebuie să fie sfătuite cu privire la riscul potențial pentru copilul alăptat.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul lisocabtagen maraleucel asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Breyanzi poate avea influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Din cauza potențialului de evenimente neurologice, inclusiv de alterare a stării mentale sau de crize convulsive, asociat cu Breyanzi, pacienții cărora li se administrează Breyanzi trebuie să se abțină de la a conduce vehicule sau de la a utiliza utilaje grele sau potențial periculoase timp de cel puțin 8 săptămâni după perfuzia cu Breyanzi.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pacienții cărora li s-a administrat o linie anterioară de terapie pentru LBCL

Reacțiile adverse descrise la acest punct au fost caracterizate la 177 de pacienți cărora li s-a administrat Breyanzi în 3 studii grupate TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] și TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, cohorta 2].

Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad au fost neutropenie (71%), anemie (45%), SEC (45%) și trombocitopenie (43%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost SEC (12%), neutropenie (3%), boli infecțioase bacteriene (3%), infecție cu un agent patogen nespecificat (3%), trombocitopenie (2%), neutropenie febrilă (2%), pirexie (2%), afazie (2%), cefalee (2%), stare de confuzie (2%), embolie pulmonară (2%), anemie (1%), hemoragie gastro-intestinală superioară (1%) și tremor (1%).

Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3 sau mai mare au inclus neutropenie (68%), trombocitopenie (33%), anemie (31%), limfopenie (17%), leucopenie (17%), neutropenie febrilă (5%) și infecții bacteriene (5%).

Pacienții cărora li s-au administrat două sau mai multe linii anterioare de terapie pentru LBCL
Reacțiile adverse descrise la acest punct au fost caracterizate la 384 de pacienți cărora li s-a administrat Breyanzi în 4 studii grupate (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, cohorta 1, 3 și 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] și OUTREACH [017007]).

Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad au fost neutropenie (68%), anemie (45%), SEC (38%), fatigabilitate (37%) și trombocitopenie (36%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost SEC (18%), infecție cu un agent patogen nespecificat (6%), pirexie (4%), encefalopatie (4%), neutropenie febrilă (4%), neutropenie (3%), trombocitopenie (3%), afazie (3%), boli infecțioase bacteriene (3%), tremor (3%), stare de confuzie (3%), anemie (2%) și hipotensiune arterială (2%).

Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3 sau mai mare au inclus neutropenie (64%), anemie (34%), trombocitopenie (29%), leucopenie (25%), limfopenie (9%), infecție cu un agent patogen nespecificat (8%) și neutropenie febrilă (8%).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe datele grupate provenite din 6 studii (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, cohorta 1, 2, 3 și 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003] și PILOT [017006]), la 561 de pacienți adulți, și din raportările după punerea pe piață, cu utilizare de doze cuprinse în intervalul 44-120 x 10⁶ celule T viabile CAR pozitive, cu LBCL R/R, definit ca DLBCL, HGBCL, PMBCL și FL3B, cărora li s-a administrat o doză de lisocabtagen maraleucel. Frecvențele reacțiilor adverse provenite din studiile clinice se bazează pe frecvențele evenimentelor adverse de toate cauzele, unde o proporție din evenimentele pentru o reacție adversă poate avea alte cauze.

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate mai jos. Aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3. Reacții adverse la medicament identificate în legătură cu Breyanzi

Aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvență	Reacția adversă
Infecții și infestări ^a	Foarte frecvente	Infecții cu agenți patogeni nespecificați Infecții bacteriene
	Frecvente	Infecții virale Infecții fungice

Aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvență	Reacția adversă
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	Tumori maligne secundare de origine limfocitară T
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Neutropenie Anemie Trombocitopenie Leucopenie Limfopenie
	Frecvente	Neutropenie febrilă Hipofibrinogenemie
	Mai puțin frecvente	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte frecvente	Sindrom de eliberare de citokine Hipogamaglobulinemie
	Mai puțin frecvente	Limfohistiocitoză hemofagocitară
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hipofosfatemie
	Mai puțin frecvente	Sindrom de liză tumorală
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Insomnie
	Frecvente	Delir ^b Anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee ^c Encefalopatie ^d Amețeală ^e Tremor ^f
	Frecvente	Afazie ^g Neuropatie periferică ^h Tulburare de vedere ⁱ Ataxie ^j Tulburare a gustului ^k Sindrom cerebelos ^l Tulburare cerebrovasculară ^m Crize convulsive ⁿ
	Mai puțin frecvente	Paralizie facială Edem cerebral
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom de neurotoxicitate asociat cu celulele imunitare efectoare*
Tulburări cardiace	Foarte frecvente	Tahicardie
	Frecvente	Aritmie ^o
	Mai puțin frecvente	Cardiomiopatie
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială
	Frecvente	Hipertensiune arterială Tromboză ^p
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse Dispnee ^q
	Frecvente	Revărsat pleural Hipoxie
	Mai puțin frecvente	Edem pulmonar
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață Diaree Constipație Durere abdominală Vărsături
	Frecvente	Hemoragie gastro-intestinală ^r

Aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvență	Reacția adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Afecțiuni renale acute ^s
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate Pirexie Edem ^t
	Frecvente	Frisoane
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Reacție legată de administrarea perfuziei

* Evenimentul nu a fost colectat sistematic în studiile clinice.

^a Infecțiile și infestările sunt grupate în funcție de termenul general de grup MedDRA

^b Delirul include agitație, delir, idei delirante, dezorientare, halucinații, halucinații vizuale, iritabilitate, stare de neliniște

^c Cefaleea include cefalee, migrenă, migrenă cu aură, cefalee de cauză sinusală

^d Encefalopatia include amnezie, tulburare cognitivă, stare de confuzie, tulburare de depersonalizare/ derealizare, nivel scăzut al conștiinței, tulburări de atenție, encefalopatie, aplatizare afectivă, letargie, leucoencefalopatie, pierdere a conștiinței, afectare a memoriei, afectare mentală, modificări ale stării mentale, paranoia, somnolență, stupeoare

^e Amețeala include amețeală, amețeală posturală, presincopă, sincopă

^f Tremorul include tremor esențial, tremor de intenție, tremor de repaus, tremor

^g Afazia include afazie, vorbire dezorganizată, disartrie, disfonie, vorbire lentă

^h Neuropatia periferică include polineuropatie demielinizantă, hiperestezie, hipoestezie, hiporeflexie, neuropatie periferică, parestezie, neuropatie periferică motorie, neuropatie periferică senzorială, pierdere a funcției senzoriale

ⁱ Tulburarea de vedere include orbire, orbire unilaterală, spasm al musculaturii oculare, midriază, nistagmus, vedere încețoșată, defect al câmpului vizual, afectare a vederii

^j Ataxia include ataxie, tulburări de mers

^k Tulburarea gustului include disgeuzie, tulburare a gustului

^l Sindromul cerebelos include tulburări de echilibru, disdiadocochinezie, dischinezie, dismetrie, perturbare a coordonării mână-ochi

^m Tulburarea cerebrovasculară include infarct cerebral, tromboză venoasă cerebrală, hemoragie intracraniană, accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu

ⁿ Crizele convulsive includ crize convulsive, status epilepticus

^o Aritmia include aritmie, fibrilație atrială, bloc atrioventricular complet, bloc atrioventricular de gradul II, tahicardie supraventriculară, tahicardie ventriculară

^p Tromboza include tromboză venoasă profundă, embolie, embolie venoasă, embolie pulmonară, tromboză, tromboză a venei cave, tromboză venoasă, tromboză venoasă la nivelul extremităților

^q Dispneea include insuficiență respiratorie acută, dispnee, dispnee de efort, insuficiență respiratorie.

^r Hemoragia gastro-intestinală include hemoragie gastrică, hemoragie gastrică ulceroasă, hemoragie gastro-intestinală, hematochezie, hemoragie gastro-intestinală inferioară, melenă, hemoragie rectală, hemoragie gastro-intestinală superioară

^s Afecțiunile renale acute includ afecțiuni renale acute, valori crescute ale creatininei în sânge, rată de filtrare glomerulară scăzută, insuficiență renală, afectare renală, afecțiuni renale

^t Edemul include edem generalizat, edem localizat, edem, edem genital, edem periferic, tumefiere periferică, edem scrotal, tumefiere.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindrom de eliberare de citokine

Pentru pacienții cărora li s-a administrat o linie anterioară de terapie pentru LBCL, SEC a apărut la 45% dintre pacienți, dintre care 1% au manifestat SEC de gradul 3 (fără evenimente letale). Durata mediană până la debut a fost de 4 zile (interval: de la 1 la 63 de zile, limita superioară atribuită debutului SEC, fără febră, fiind raportată la un singur pacient), iar durata mediană a SEC a fost de 4 zile (interval: de la 1 la 16 zile).

Manifestările cele mai frecvente ale SEC au inclus pirexie (44%), hipotensiune arterială (12%), frisoane (5%), hipoxie (5%), tahicardie (4%), cefalee (3%) și fatigabilitate (2%).

În studiile clinice, la 42 din 177 (24%) de pacienți s-a administrat tocilizumab și/sau un corticosteroid pentru SEC după administrarea perfuziei cu Breyanzi. La 18 (10%) pacienți s-a administrat numai tocilizumab, la 24 (14%) de pacienți s-au administrat tocilizumab și un corticosteroid și niciunui pacient nu i s-au administrat numai corticosteroizi.

Pentru pacienții cărora li s-au administrat două sau mai multe linii anterioare de terapie pentru LBCL, SEC a apărut la 38% dintre pacienți, dintre care 2% au manifestat SEC de gradul 3 sau 4 (sever sau care pune viața în pericol). Nu au existat evenimente letale. Dintre pacienții care au decedat după ce li s-a administrat Breyanzi, 4 au avut evenimente de SEC la momentul decesului. Durata mediană până la debut, indiferent de grad, a fost de 4 zile (interval: de la 1 la 14 zile), iar durata mediană a fost de 5 zile (interval: de la 1 la 17 zile).

Manifestările cele mai frecvente ale SEC au inclus pirexie (38%), hipotensiune arterială (18%), tahicardie (13%), frisoane (9%) și hipoxie (8%).

În studiile clinice, la 74 din 384 (19%) de pacienți s-a administrat tocilizumab și/sau un corticosteroid pentru SEC după administrarea perfuziei cu Breyanzi. La 37 (10%) de pacienți s-a administrat numai tocilizumab, la 29 (8%) s-au administrat tocilizumab și un corticosteroid și la 8 (2%) s-au administrat numai corticosteroizi. Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul.

Reacții adverse neurologice

Pentru pacienții cărora li s-a administrat o linie anterioară de terapie pentru LBCL, toxicitățile neurologice asociate cu celulele T CAR, evaluate de către investigator, s-au produs la 18% din pacienții cărora li s-a administrat Breyanzi, inclusiv de gradul 3 la 5% din pacienți (fără evenimente letale). Durata mediană până la debutul primului eveniment a fost de 8 zile (interval: de la 1 la 63 de zile); 97% din cazurile totale de toxicități neurologice s-au produs în primele 8 săptămâni de la perfuzia cu Breyanzi. Durata mediană a toxicităților neurologice a fost de 6 zile (interval: de la 1 la 89 de zile).

Cele mai frecvente toxicități neurologice au inclus encefalopatie (10%), tremor (8%), afazie (5%), amețeală (2%) și cefalee (1%).

Pentru pacienții cărora li s-au administrat două sau mai multe linii anterioare de terapie pentru LBCL, toxicitățile neurologice asociate cu celulele T CAR, evaluate de către investigator, s-au produs la 26% din pacienții cărora li s-a administrat Breyanzi, inclusiv de gradul 3 sau 4 la 10% din pacienți (fără evenimente letale). Durata mediană până la debutul primului eveniment a fost de 9 zile (interval: de la 1 la 66 de zile); 99% din cazurile totale de toxicități neurologice s-au produs în primele 8 săptămâni de la perfuzia cu Breyanzi. Durata mediană a toxicităților neurologice a fost de 10 zile (interval: de la 1 la 84 de zile).

Cele mai frecvente toxicități neurologice au inclus encefalopatie (18%), tremor (9%), afazie (8%), delir (7%), cefalee (4%), ataxie (3%) și amețeală (3%). De asemenea, la pacienții tratați cu Breyanzi au apărut crize convulsive (2%) și edem cerebral (0,3%). Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul toxicităților neurologice.

După punerea pe piață au fost raportate evenimente letale asociate ICANS.

Neutropenie febrilă și infecții

Neutropenia febrilă a fost observată la 7% din pacienți după administrarea Breyanzi cărora li s-a administrat o linie anterioară de terapie pentru LBCL și la 9% din pacienți după administrarea Breyanzi cărora li s-au administrat două sau mai multe linii anterioare de terapie.

Pentru pacienții cărora li s-a administrat o linie anterioară de terapie pentru LBCL, infecțiile (de toate gradele) au apărut la 25% dintre pacienți. Infecțiile de gradul 3 sau mai mare au apărut la 10% dintre pacienți. Infecțiile de gradul 3 sau mai mare cu un agent patogen nespecificat au apărut la 3% dintre pacienți, infecțiile bacteriene au apărut la 5%, iar infecțiile virale și fungice au apărut la 2% și, respectiv, niciunul dintre pacienți.

Pentru pacienții cărora li s-au administrat două sau mai multe linii anterioare de terapie pentru LBCL, infecțiile (de toate gradele) au apărut la 38% dintre pacienți. Infecțiile de gradul 3 sau mai mare au apărut la 12% dintre pacienți. Infecțiile de gradul 3 sau mai mare cu un agent patogen nespecificat au

apărut la 8% dintre pacienți, infecțiile bacteriene au apărut la 4% dintre pacienți, infecțiile virale și fungice au apărut la 1% dintre pacienți.

Infecțiile oportuniste (de toate gradele) au fost observate la 2% dintre cei 177 de pacienți tratați cu Breyanzi cărora li s-a administrat o linie anterioară de terapie pentru LBCL, infecțiile oportuniste de gradul 3 sau mai mare apărând la 1% dintre pacienți. Au fost observate infecții oportuniste (de toate gradele) la 3% dintre cei 384 de pacienți tratați cu Breyanzi cărora li s-au administrat două sau mai multe linii anterioare de terapie pentru LBCL, infecțiile oportuniste de gradul 3 sau mai mare apărând la 1% dintre pacienți.

Nu au fost raportate infecții letale în rândul celor 177 de pacienți tratați cu Breyanzi cărora li s-a administrat o linie anterioară de terapie pentru LBCL. Patru infecții letale au fost raportate în rândul celor 384 de pacienți tratați cu Breyanzi cărora li s-au administrat două sau mai multe linii anterioare de terapie pentru LBCL, în studiile grupate privind LBCL. Dintre acestea, 1 a fost raportată drept infecție oportunistă letală. Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul.

Citopenie prelungită

Pentru pacienții cărora li s-a administrat o linie anterioară de terapie pentru LBCL, citopeniile de gradul 3 sau mai mare prezente în Ziua 35 după administrarea Breyanzi au apărut la 35% din pacienți și au inclus trombocitopenie (28%), neutropenie (26%) și anemie (9%).

Din numărul total de 177 de pacienți tratați în cadrul TRANSFORM, PILOT și TRANSCEND WORLD (cohorta 2) care au avut, în Ziua 35, rezultate de laborator care au confirmat prezența trombocitopeniei de gradul 3-4 (n = 50) sau a neutropeniei de gradul 3-4 (n = 26) sau a anemiei de gradul 3-4 (n = 15), pentru care au fost disponibile rezultate de laborator de urmărire pentru citopenie, durata mediană (min., max.) până la rezolvare (citopenie cu recuperare până la gradul 2 sau mai puțin) a fost, în zile, după cum urmează: trombocitopenie 31 de zile (4, 309); neutropenie 31 de zile (17, 339); și anemie 22 de zile (4, 64).

Pentru pacienții cărora li s-au administrat două sau mai multe linii anterioare de terapie pentru LBCL, citopeniile de gradul 3 sau mai mare prezente în Ziua 29 după administrarea Breyanzi au apărut la 38% din pacienți și au inclus trombocitopenie (31%), neutropenie (21%) și anemie (7%). Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul.

Din numărul total de 384 de pacienți tratați în cadrul TRANSCEND, TRANSCEND WORLD (Cohorta 1, 3 și 7), PLATFORM și OUTREACH care au avut, în Ziua 29, rezultate de laborator care au confirmat prezența trombocitopeniei de gradul 3-4 (n = 117) sau a neutropeniei de gradul 3-4 (n = 80) sau a anemiei de gradul 3-4 (n = 27), pentru care au fost disponibile rezultate de laborator de urmărire pentru citopenie, durata mediană (min., max.) până la rezolvare (citopenie cu recuperare până la gradul 2 sau mai puțin) a fost, în zile, după cum urmează: trombocitopenie 30 de zile (2, 329); neutropenie 29 de zile (3, 337) și anemie 15 zile (3, 78).

Hipogamaglobulinemie

Pentru pacienții cărora li s-a administrat o linie anterioară de terapie pentru LBCL, evenimente adverse de hipogamaglobulinemie au apărut la 7% dintre pacienți. Pentru pacienții cărora li s-au administrat două sau mai multe linii anterioare de terapie pentru LBCL, evenimente adverse de hipogamaglobulinemie au apărut la 11% dintre pacienți. Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul.

Imunogenitate

Breyanzi are potențialul de a induce apariția de anticorpi împotriva acestui medicament. Imunogenitatea umorală a Breyanzi a fost măsurată prin determinarea anticorpilor anti-CAR înainte și după administrare. La pacienții cărora li s-a administrat o linie anterioară de terapie pentru LBCL (TRANSFORM, PILOT și TRANSCEND WORLD, cohorta 2), au fost detectați anticorpi anti-terapeutici (ATA) preexistenți la 0,6% (1/169) dintre pacienți, iar ATA induși de tratament au fost detectați la 4% (7/168) dintre pacienți. În cadrul studiilor grupate pentru pacienții cărora li s-au

administrat două sau mai multe linii anterioare de terapie pentru LBCL (TRANSCEND și TRANSCEND WORLD, cohorta 1 și 3), au fost detectați ATA preexistenți la 9% (29/309) din pacienți, iar ATA induși de tratament sau potențați de tratament au fost detectați la 16% (48/304) din pacienți. Relațiile dintre statusul ATA și eficacitate, siguranță sau farmacocinetică nu au fost concludente, din cauza numărului limitat de pacienți cu ATA.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date din studiile clinice privind supradozajul cu Breyanzi.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01XL08

Mecanism de acțiune

Breyanzi este o imunoterapie cu celule autologe modificate genetic care țintește CD19, administrată sub forma unei compoziții definite, pentru reducerea variabilității dozei de celule T CD8+ și CD4+. CAR cuprinde un fragment variabil cu catenă unică (scFv) derivat dintr-un anticorp monoclonal FMC63 murin, regiunea îmbinării IgG4, domeniul transmembranar CD28, domeniul de costimulare 4-1BB (CD137) și domeniul de activare CD3 zeta. Semnalizarea CD3 zeta este esențială pentru inițierea activării celulelor T și activității antitumorale, în timp ce semnalizarea 4-1BB (CD137) crește expansiunea și persistența Breyanzi (vezi, de asemenea, pct. 5.2).

Legarea CAR la CD19 exprimat la suprafața celulelor tumorale și a celulelor B normale induce activarea și proliferarea celulelor T CAR, secreția citokinelor proinflamatorii și distrugerea citotoxică a celulelor țintă.

Eficacitate și siguranță clinică

TRANSFORM

Eficacitatea și siguranța Breyanzi au fost comparate cu standardul de îngrijire (SOC, *standard of care*), în cadrul unui studiu de fază 3, multicentric, randomizat, deschis, cu grupuri paralele, TRANSFORM (BCM-003), la pacienții adulți cu limfom non-Hodgkin cu celulă mare B, primar refractar la sau care a recidivat în decurs de 12 luni de la terapia inițială, care erau candidați pentru TCSH. Standardul de îngrijire a constat din imunochimioterapie de salvare urmată de chimioterapie cu doze mari (HDCT) și TCSH autolog. Studiul a inclus pacienți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) nespecificat altfel (NOS), LNH indolent *de novo* sau transformat, limfom cu celule B de grad înalt cu rearanjamente MYC și BCL2 și/sau BCL6 cu histologie DLBCL (limfom afectat dublu/triplu [DHL/THL]), limfom mediastinal primar cu celulă mare B (PMBCL), limfom cu celulă mare B bogat în celule T/histiocite (THRBCL) sau limfom folicular grad 3B (FL3B), conform clasificării OMS 2016. Studiul a inclus pacienți cu status de performanță ECOG ≤ 1, iar pacienții cu prezența unui limfom secundar la nivelul SNC au putut fi înrolați în studiul BCM-003 dacă raportul beneficiu/risc individual pentru pacient a fost considerat pozitiv de către investigator.

Au fost alese criterii de includere și excludere care să asigure funcționarea adecvată a organelor și valori ale hemoleucogramei adecvate pentru TCSH. Au fost excluși din studiu pacienții cu un

clearance al creatininei sub 45 ml/minut, cu valori serice ale alanin-aminotransferazei (ALT) de > 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) sau cu o fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) < 40% și cu numărul absolut de neutrofile (NAN) < $1,0 \times 10^9$ celule/l și trombocite < 50×10^9 celule/l în absența implicării medulare.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie Breyanzi, fie standardul de îngrijire. Randomizarea a fost stratificată în funcție de răspunsul la terapia de primă linie și indicele secundar de prognostic internațional ajustat în funcție de vârstă (sAAPI) (0 la 1 față de 2 la 3). Pacienților randomizați la Breyanzi urma să li se administreze chimioterapie cu limfodepleție constând din fludarabină 30 mg/m²/zi și ciclofosamidă 300 mg/m²/zi concomitent, timp de 3 zile, urmată de perfuzie cu Breyanzi la 2 până la 7 zile după finalizarea chimioterapiei cu limfodepleție.

În brațul cu Breyanzi, chimioterapia de legătură a fost permisă între afereză și începerea chimioterapiei cu limfodepleție cu 1 ciclu de imunochimioterapie (adică, rituximab, dexametazonă, citarabină și cisplatină [R-DHAP], rituximab, ifosfamidă, carboplatină și etopozidă [R-ICE] sau rituximab, gemcitabină, dexametazonă și cisplatină [R-GDP]). Tuturor pacienților randomizați în brațul cu standard de îngrijire urma să li se administreze 3 cicluri de imunochimioterapie de salvare (adică, R-DHAP, R-ICE sau R-GDP). Pacienții care au răspuns (răspuns complet [RC] și răspuns parțial [RP]) după 3 cicluri trebuiau să treacă la HDCT și TCSH autolog. Pacienților cărora li s-a administrat tratament cu standardul de îngrijire li s-a permis administrarea Breyanzi dacă nu au reușit să obțină RC sau RP după 3 cicluri de imunochimioterapie de salvare sau au înregistrat progresia bolii în orice moment sau dacă pacientul trebuia să înceapă un nou tratament din cauza preocupărilor referitoare la eficacitate.

Dintre cei 92 de pacienți randomizați la Breyanzi, la 58 (63%) s-a administrat terapie anticancer pentru controlul bolii (terapie de legătură), la 89 (97%) s-a administrat Breyanzi și la 1 (1%) pacient s-a administrat un medicament neconform. La 2 pacienți nu s-a administrat Breyanzi. Dintre acești 2 (2%) pacienți, la 1 (1%) nu s-a administrat Breyanzi din cauza unui eșec de fabricație, iar 1 (1%) pacient și-a retras consimțământul înainte de tratament. Doza mediană de Breyanzi a fost de $99,9 \times 10^6$ celule T viabile CAR pozitive (interval: $97-103 \times 10^6$ celule T viabile CAR pozitive).

Dintre cei 92 de pacienți randomizați la standardul de îngrijire, 91 (99%) de pacienți au început tratamentul. Un pacient (1%) și-a retras consimțământul înainte de a începe tratamentul. Patruzeci și trei (47%) de pacienți au finalizat tratamentul cu imunochimioterapie, HDCT și TCSH. La cincizeci și opt (63%) dintre pacienți s-a administrat Breyanzi după eșecul tratamentului cu standardul de îngrijire.

Analizele de eficacitate s-au bazat pe setul de analiză ITT (n = 184), care a fost definit drept toți pacienții randomizați într-un braț de tratament.

Durata mediană între leucafereză și momentul când medicamentul a devenit disponibil a fost de 26 de zile (interval: de la 19 la 84 de zile), iar durata mediană între leucafereză și perfuzie a fost de 36 de zile (interval: de la 25 la 91 de zile).

Tabelul 4 sintetizează caracteristicile inițiale ale pacienților și ale bolii în studiul TRANSFORM.

Tabelul 4: Caracteristicile inițiale demografice și ale bolii pentru TRANSFORM (setul de analiză cu intenție de tratament [ITT])

Caracteristică	Breyanzi (N = 92)	Standard de îngrijire (N = 92)
Vârstă mediană, ani (interval)	60,0 (20, 74)	58,0 (26, 75)
≥ 65 și < 75 ani, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥ 75 ani, n (%)	0	2 (2,2)
Sex, n (%)		
Masculin	44 (47,8)	61 (66,3)
Feminin	48 (52,2)	31 (33,7)

Caracteristică	Breyanzi (N = 92)	Standard de îngrijire (N = 92)
Status de performanță ECOG (la Selecție)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38)
Subtipul histologic al bolii, n (%)		
DLBCL, NOS	53 (57,6)	50 (54,3)
DLBCL transformat din limfom indolent	7 (7,6)	8 (8,7)
Limfom cu celule B de grad înalt ^a	22 (23,9)	21 (22,8)
PMBCL	8 (8,7)	9 (9,8)
FL3B	1 (1,1)	0
Limfom cu celulă mare B bogat în celule T/histiocite	1 (1,1)	4 (4,3)
Chimiorefractor ^a , n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Refractor ^b , n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Recidivant ^c , n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)
Prezență la nivelul SNC confirmată, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
Nu s-a obținut niciodată RC în urma terapiilor anterioare, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

^a Chimiorefractor este definit ca prezentând boală stabilă (BS) sau boală progresivă (BP) la ultima schemă care a inclus chimioterapie

^b Statusul a fost refractor dacă pacientul a avut BS, BP, RP sau RC cu recidivă înainte de 3 luni

^c Statusul a fost recidivant dacă pacientul a avut RC cu recidivă în sau după cel puțin 3 luni, dar nu mai mult de 12 luni.

Acest studiu a demonstrat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește criteriul final de evaluare primar al supraviețuirii fără evenimente (SFE) și criteriile finale de evaluare secundare cheie ale ratei de răspuns complet (RC) și supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) pentru pacienții randomizați la Breyanzi, comparativ cu standardul de îngrijire. Eficacitatea s-a bazat pe SFE, așa cum a fost stabilită de un comitet independent de analiză (CIA), folosind criteriile Lugano 2014 (Tabelul 5, Figura 1). SFE a fost definită ca durata de la randomizare până la deces din orice cauză, boală progresivă, eșecul obținerii RC sau RP până la 9 săptămâni post-randomizare (după 3 cicluri de imunochimioterapie de salvare și 5 săptămâni după perfuzia cu Breyanzi) sau începerea unei noi terapii antineoplazice atribuite problemelor de eficacitate, oricare dintre acestea survenea prima. La o analiză intermediară prespecificată la 80 % din fracțiunea de informații, cu durată mediană de urmărire în studiu de până la 6,2 luni (interval 0,9 până la 20 luni), Breyanzi a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFE, comparativ cu standardul de îngrijire (RR = 0,349 [ÎI 95%: 0,229, 0,530], valoarea p unilaterală < 0,0001). Valoarea p a fost comparată cu 0,012 din alfa alocat pentru analiza intermediară prespecificată. Breyanzi a demonstrat o îmbunătățire comparativ cu standardul de îngrijire în DLBCL (n = 60, RR: 0,357 [ÎI 95%: 0,204, 0,625]) și HGBCL (n = 22, RR: 0,413 [ÎI 95%: 0,189, 0,904]).

Rezultatele analizei primare ulterioare (prezentate în Tabelul 5 și Figura 1), cu o durată mediană de urmărire în studiu de 17,5 luni (interval 0,9 până la 37 luni), au fost în concordanță cu analiza intermediară.

Tabelul 5: Studiul TRANSFORM: Rata de răspuns, supraviețuirea fără evenimente, supraviețuirea fără progresia bolii la pacienții cu LBCL recidivant sau refractor (setul de analiză ITT)

Rezultat ^a	Brațul cu Breyanzi (N = 92)	Brațul cu standard de îngrijire (N = 92)
Supraviețuirea fără evenimente, (luni)		
Număr de evenimente, n (%)	44 (47,8)	71 (77,2)
Mediană [ÎI 95%] ^b	NR (9,5, NR)	2,4 (2,2, 4,9)
Rată de risc [ÎI 95%] ^c	0,356 [0,243, 0,522]	

Rezultat ^a	Brațul cu Breyanzi (N = 92)	Brațul cu standard de îngrijire (N = 92)
Rata de răspuns complet		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
Bilateral [ÎÎ 95%]	[63,7, 82,5]	[33,2, 54,2]
Valoare p unilaterală ^{d,e}	<0,0001	
Supraviețuirea fără progresia bolii, (luni)		
Număr de evenimente, n (%)	37 (40,2)	52 (56,5)
Mediană [ÎÎ 95%] ^b	NR (12,6, NR)	6,2 (4,3, 8,6)
Rată de risc [ÎÎ 95%] ^c	0,400 [0,261, 0,615]	
Valoare p unilaterală ^{d,e}	<0,0001	
Supraviețuirea generală (SG), (luni)		
Număr de evenimente, n (%)	28 (30,4)	38 (41,3)
Mediană [ÎÎ 95%] ^b	NR (29,5, NR)	29,9 (17,9, NR)
Rată de risc [ÎÎ 95%] ^c	0,724 [0,443, 1,183]	

NR (*not reached*) = nu a fost atins; ÎI = interval de încredere.

^a Conform criteriilor Lugano, conform evaluării de către CIA.

^b Estimarea Kaplan-Meier

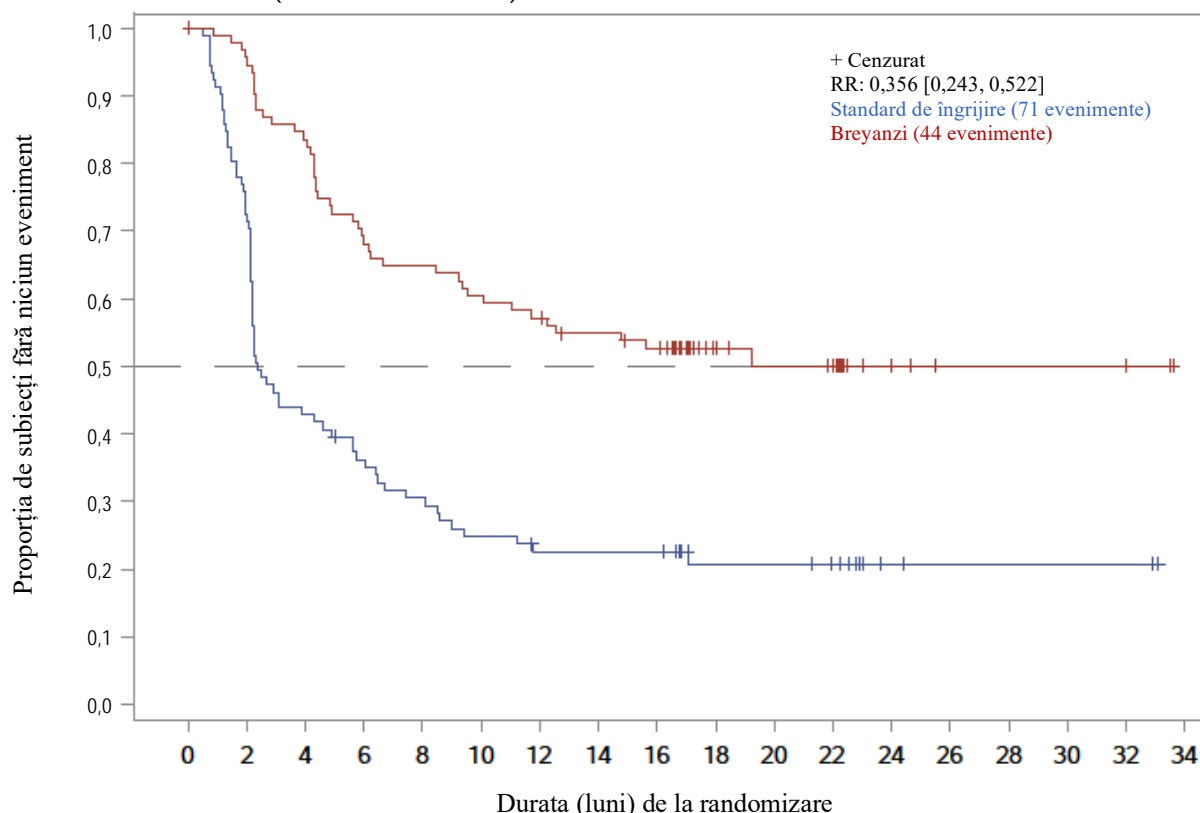
^c Pe baza unui model stratificat de riscuri proporționale Cox.

^d Valoarea p a fost comparată cu 0,021 din alfa alocat pentru analiza primară.

^e Testul Cochran-Mantel-Haenszel.

Dintre cei 92 de pacienți din brațul cu Breyanzi, 80 (68 RC, 12 RP) au avut un răspuns cu o rată globală de răspuns de 87 %.

Figura 1: Graficul Kaplan-Meier al supraviețuirii fără evenimente bazat pe evaluarea CIA (set de analiză ITT)



RR: Rată de risc (stratificată), valoare p (unilaterală)

TRANSCEND

Eficacitatea și siguranța Breyanzi au fost evaluate în cadrul unui studiu deschis, multicentric, cu un singur braț, denumit TRANSCEND (017001), efectuat la pacienți cu limfom non-Hodgkin (LNH) cu celule B, agresiv, recidivant sau refractar (R/R). Pacienții eligibili au avut vârsta ≥ 18 ani, au fost diagnosticați cu DLBCL R/R nespecificat (NOS, *not otherwise specified*), conform clasificării OMS 2008, inclusiv DLBCL cauzat de limfom indolent (transformat din limfom folicular, limfom de zonă marginală, leucemie limfocitară cronică/leucemie limfocitară cu celule mici, macroglobulinemie Waldenström sau altele) și limfom cu celule B de grad înalt, cu limfom mediastinal primar cu celulă mare B (PMBCL) și cu limfom folicular grad 3B (FL3B) și li se administraseră cel puțin 2 linii de terapie sau erau în perioada după transplantul cu celule stem hematopoietice autologe. Pacienții cu alte subtipuri de DLBCL nu au fost incluși în studiu iar raportul beneficiu-risc nu a fost stabilit. Studiul a inclus pacienți cu un status de performanță conform clasificării grupului estic de cooperare (ECOG) < 2 , un transplant prealabil cu celule stem hematopoietice (TCSH) autolog și/sau alogen și prezența unui limfom secundar la nivelul SNC. Pacienții cărora li se administrase anterior terapie țintită împotriva CD19 au fost eligibili cu condiția ca pozitivitatea CD19 să fie confirmată pe o biopsie tumorală în orice moment după terapia țintită împotriva CD19. Au fost excluși din studiu pacienții cu un clearance al creatininei sub 30 ml/minut, cu valori serice ale alanin-aminotransferazei de > 5 ori limita superioară a valorilor normale sau cu o fracție de ejecție a ventriculului stâng $< 40\%$.

Nu au existat cerințe minime pentru numărul de celule sanguine; pacienții au fost eligibili pentru înrolare în cazul în care, conform evaluării investigatorului, s-a considerat că funcția medulară este adecvată în vederea administrării chimioterapiei cu limfodepleție. Vezi Tabelul 6 pentru caracteristicile inițiale demografice și ale bolii.

Tratamentul a constatat în chimioterapie cu limfodepleție (LD), fludarabină 30 mg/m²/zi și ciclofosamidă 300 mg/m²/zi timp de 3 zile, urmată de administrarea Breyanzi, după 2 până la 7 zile.

Terapia antineoplazică pentru controlul bolii (terapie de legătură) a fost permisă între afereză și limfodepleție. Dintre cei 229 de pacienți tratați cu Breyanzi, la 137 (60 %) s-a administrat terapie antineoplazică pentru controlul bolii; tipul și durata terapiei de legătură au fost lăsate la latitudinea investigatorului.

Durata mediană între leucafereză și momentul când medicamentul a devenit disponibil a fost de 24 de zile (interval: de la 17 la 51 de zile). În plus, durata mediană între leucafereză și perfuzie a fost de 38,5 de zile (interval: de la 27 la 156 de zile).

Dintre cei 298 de pacienți care au fost supuși leucaferezei, pentru care Breyanzi a fost fabricat în intervalul de doză de $44-120 \times 10^6$ celule T viabile CAR pozitive, la 229 (77%) de pacienți s-a administrat Breyanzi, iar la 69 (23%) de pacienți nu s-a administrat Breyanzi. Dintre acești 69 de pacienți, în 27 (39%) de cazuri au existat eșecuri de fabricație, incluzând 2 pacienți la care nu s-a administrat Breyanzi și 25 de pacienți la care s-a administrat tratament cu medicament de investigație clinică care nu a îndeplinit specificațiile de eliberare. Alți patruzeci și doi (61%) de pacienți nu au fost tratați cu Breyanzi, cele mai frecvente motive fiind decesul ($n = 29$) sau complicațiile bolii ($n = 6$). La pacienții tratați cu o doză cuprinsă în intervalul de $44-120 \times 10^6$ celule T viabile CAR+, doza mediană de Breyanzi a fost de 87×10^6 celule T viabile CAR+.

Numărul pacienților care au putut fi evaluați în ceea ce privește eficacitatea a fost de 216 (setul de eficacitate). Treisprezece pacienți nu au putut fi evaluați în ceea ce privește eficacitatea, incluzând 10 pacienți care nu au avut boală confirmată cu tomografie cu emisie pozitronică (PET+) la momentul inițial sau care nu au avut confirmarea bolii cu PET+ după terapia antineoplazică pentru controlul bolii din partea Comisiei independente de analiză (CIA) și 3 din alte motive.

Tabelul 6 sintetizează caracteristicile inițiale ale pacienților și ale bolii în studiul TRANSCEND.

Tabelul 6: Caracteristicile inițiale demografice și ale bolii pentru TRANSCEND

Caracteristică	Toți pacienții supuși leucaferezei (N = 298)	Tratați cu Breyanzi (N = 229)
Vârstă mediană, ani (interval)	62,0 (18, 82)	62,0 (18, 82)
≥ 65 ani, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 ani, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Sex, n (%)		
Masculin	197 (66,1)	153 (66,8)
Feminin	101 (33,9)	76 (33,2)
TCSH anterior, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
TCSH autolog	100 (33,6)	84 (36,7)
TCSH alogen	11 (3,7)	8 (3,5)
Status de performanță ECOG (la Selecție)		
ECOG 0-1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
Subtipul histologic al bolii, n (%)		
DLBCL, NOS	142 (47,7)	117 (51,1)
DLBCL transformat din limfom indolent	87 (29,2)	60 (26,2)
Limfom cu celule B de grad înalt ^a	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Număr median de terapii anterioare (interval)	3 (1-12)	3 (1-8)
Chimiorefractor ^b , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Refractor ^c , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Recidivant ^d , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)

Caracteristică	Toți pacienții supuși leucaferezei (N = 298)	Tratați cu Breyanzi (N = 229)
Limfom secundar la nivelul SNC la momentul administrării perfuziei cu Breyanzi, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Nu s-a obținut niciodată RC în urma terapiilor anterioare, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

^a Rearanjamente MYC și BCL2 și/sau BCL6 cu histologie DLBCL.

^b Chimiorefractor este definit ca prezentând boală stabilă (BS) sau boală progresivă (BP) la ultima schemă care a inclus chimioterapie sau care a recidivat la < 12 luni după transplantul autolog de celule stem.

^c Statusul a fost refractor dacă pacientul a avut un răspuns mai slab decât răspunsul complet (RC) la ultima terapie anterioară.

^d Statusul a fost recidivant dacă pacientul a avut RC la ultima terapie anterioară.

Eficacitatea a fost evaluată pe baza criteriului final principal de evaluare, rata globală de răspuns (RGR), și pe baza criteriilor finale secundare de evaluare, care au inclus rata de RC, durata răspunsului (DR) așa cum a fost stabilită de o comisie independentă de analiză (Tabelul 7 și Figura 2). Durata mediană de urmărire în cadrul studiului a fost de 20,5 luni (cu interval cuprins între 0,2 și 60,9 luni).

Tabelul 7: Studiul TRANSCEND: Rata de răspuns, durata răspunsului (evaluare CIA)

	Toți pacienții supuși leucaferezei (N = 298)	Setul de eficacitate (N = 216)
Rata globală de răspuns^a, n (%) [Î 95%]	179 (60,1) [54,3, 65,7]	157 (72,7) [66,2, 78,5]
Răspuns complet, n (%) [Î 95%]	128 (43,0) [37,3, 48,8]	115 (53,2) [46,4, 60,0]
Răspuns parțial, n (%) [Î 95%]	51 (17,1) [13,0, 21,9]	42 (19,4) [14,4, 25,4]
Durata răspunsului (DR)^{a,b} (luni)	n = 179	n = 157
Mediană	16,8	20,5
[Î 95%] ^c	[8,0, NR]	[8,2, NR]
Interval	0,0, 34,3+	0,0, 34,3+
DR dacă răspunsul cel mai bun este RC^{a,b} (luni)	n = 128	n = 115
Mediană	26,1	26,1
[Î 95%] ^c	[23,1, NR]	[23,1, NR]
Interval	0,0, 34,3+	0,0, 34,3+

Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; CIA = Comisie independentă de analiză; KM = Kaplan-Meier; NR (*not reached*) = nu a fost atins

^a Conform criteriilor Lugano 2014, conform evaluării de către CIA.

^b Decesele care au avut loc după inițierea terapiei antineoplazice au fost considerate evenimente.

^c S-a utilizat metoda KM pentru a se obține Î 95% bilaterale.

⁺ În curs.

Durata mediană până la răspuns (RC sau răspuns parțial [RP]) a fost de 1,0 luni (interval: 0,7 până la 8,9 luni). Durata mediană până la RC a fost de 1,0 luni (interval: 0,8 până la 12,5 luni). Duratele răspunsului au fost mai lungi la pacienții la care s-a înregistrat RC, comparativ cu pacienții pentru care RP a fost cel mai bun răspuns.

Șase pacienți cu limfom secundar la nivelul SNC au fost tratați și au putut fi evaluați în ceea ce privește eficacitatea în studiul TRANSCEND. La trei dintre acești șase pacienți s-a înregistrat RC; la 2 din 3 pacienți s-au înregistrat remisiuni cu durata de 23 de luni, care erau încă în curs la încheierea studiului. Profilul de siguranță al acestor pacienți cu limfom secundar la nivelul SNC a fost similar celui observat în cazul populației generale.

În setul de eficacitate, rezultatele RGR pentru PMBCL și FL3B au fost de 79% (11/14 pacienți), respectiv, de 100% (4/4 pacienți). Ratele de RC au fost de 50% pentru PMBCL și de 100% pentru FL3B. Profilul de siguranță a fost similar la nivelul acestor subtipuri.

În setul de eficacitate, rezultatele RGR pentru pacienții cu DLBCL transformat (t) de la limfom indolent anterior de LF, limfom cu celule marginale (LCM), leucemie limfocitară cronică/limfom cu limfocite mici (LLC/LLM) și macroglobulinemie Waldenstrom (MW) au fost 86% (38/44 pacienți), 43% (3/7 pacienți), 50% (2/4 pacienți) și, respectiv, 50% (1/2 pacienți). Ratele de RC au fost de 61,4% pentru LFt, 29% pentru LCMt, 25% pentru LLC/LLMt (sindromul Richter) și, respectiv, 0% pentru MW. Profilul de siguranță a fost similar la nivelul acestor subtipuri. Remisii durabile (adică DR \geq 12 luni) au fost observate la pacienți cu LFt și LCMt, cu toate acestea există experiență foarte limitată la pacienții cu LLC/LLMt (4 pacienți) și MWt (2 pacienți), la care s-au observat DR maxim de 2 și, respectiv, 5,3 luni. Profilul de siguranță a fost similar la nivelul acestor subtipuri.

În studiile clinice cu Breyanzi, 89 (39%) dintre cei 229 de pacienți din studiul TRANSCEND au avut vârsta de 65 de ani sau peste, iar 19 (8%) au avut vârsta de 75 de ani sau peste. Siguranța sau eficacitatea Breyanzi, observate la acești pacienți și la pacienții mai tineri, au fost similare.

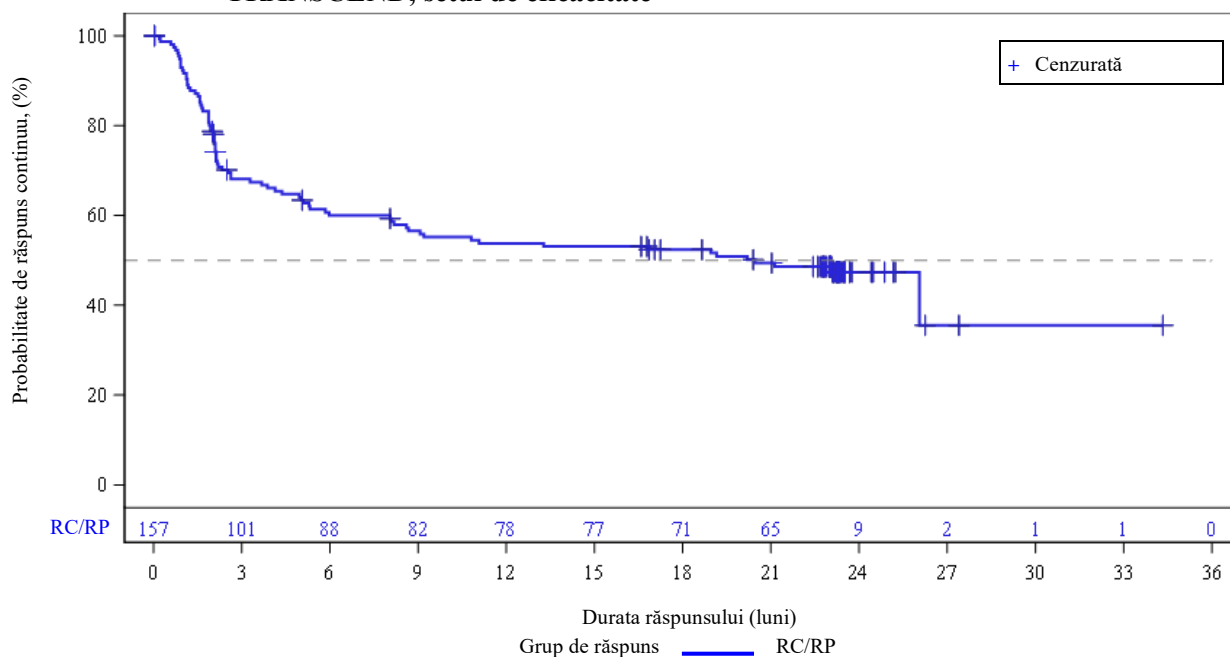
La unsprezece pacienți s-a administrat tratament prealabil ținut împotriva CD19, iar profilurile de eficacitate și siguranță au fost similare celor prezente la populația generală. Toți pacienții aveau expresia CD19 înainte de perfuzia cu Breyanzi.

Există experiență limitată privind administrarea Breyanzi la pacienții cu un status de performanță conform clasificării grupului estic de cooperare în oncologie (ECOG) de 2 înainte de afereză (4 pacienți) și TCSH alogen prealabil (8 pacienți).

Dintre cei 229 pacienți tratați cu Breyanzi, la majoritatea pacienților (n = 209) s-a administrat Breyanzi în intervalul de raport CD4:CD8 recomandat, cuprins între 0,8 și 1,2. Există experiență limitată privind administrarea Breyanzi în afara acestui interval de raport CD4:CD8 (n = 19 peste 1,2, n = 1 sub 0,8), ceea ce limitează interpretarea datelor la acest subgrup.

Dintre cei 115 pacienți care au înregistrat RC, la 82 (71%) remisiunea a durat cel puțin 6 luni, iar la 74 de pacienți (64%), remisiunea a durat cel puțin 12 luni.

Figura 2: Durata răspunsului la pacienții care au avut răspuns conform evaluării CIA, TRANSCEND, setul de eficacitate



RC = răspuns complet; RP = răspuns parțial.

Decesele care au avut loc după inițierea terapiei antineoplazice au fost considerate evenimente

Unsprezece pacienți cu antecedente de hepatită B sau hepatită C au fost tratați cu Breyanzi fără reactivarea hepatitei, iar în acest timp li s-a administrat terapie de supresie antivirală, conform recomandărilor clinice (vezi pct. 4.4).

TRANSCEND WORLD

TRANSCEND WORLD este un studiu de fază II, multicentric, cu un singur braț care se desfășoară în prezent. Scopul Cohortei 1 a acestui studiu este furnizarea experienței clinice privind utilizarea Breyanzi în Europa pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celulă mare B ca linia a treia de tratament sau ulterioară (3L+), definit ca DLBCL R/R (DLBCL NOS [*de novo*], LF transformat), cu limfom cu celule B de grad înalt cu rearanjamente MYC și BCL2 și/sau BCL6 cu histologie DLBCL și cu FL3B, conform clasificării OMS 2016. Pacienții tratați anterior cu terapie țintită împotriva CD19 au fost excluși din studiu. Vezi Tabelul 8 de mai jos pentru caracteristicile inițiale demografice și ale bolii.

Tabelul 8: Caracteristicile inițiale demografice și ale bolii pentru TRANSCEND WORLD (Cohorta 1)

Caracteristică	Toți pacienții supuși leucaferezei (N = 45)	Tratați cu Breyanzi (N = 36)
Vârstă mediană, ani (interval)	64,0 (26, 73)	61,5 (26,0, 72,0)
≥ 65 ani, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 ani, n (%)	0	0
Sex, n (%)		
Masculin	30 (66,7)	25 (69,4)
Feminin	15 (33,3)	11 (30,6)
TCSH anterior, n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
TCSH autolog	14 (31,1)	12 (33,3)
TCSH alogen	0	0
Status de performanță ECOG (la selecție)		
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)
Subtipul histologic al bolii, n (%)		
DLBCL, NOS	36 (80,0)	31 (86,1)
Limfom cu celule B de grad înalt ^a	7 (15,6)	4 (11,1)
PMBCL	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Chimiorefractor ^b , n (%)	37 (82,2)	29 (80,6)
Refractor ^c , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Recidivant ^d , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

^aRearanjamente MYC și BCL2/BCL6 cu histologie DLBCL.

^bChimiorefractor este definit ca prezentând boală stabilă (BS) sau boală progresivă (BP) la ultima schemă care a inclus chimioterapie sau care a recidivat la < 12 luni după transplantul autolog de celule stem.

^cStatusul a fost refractor dacă pacientul a avut un răspuns mai slab decât răspunsul complet (RC) la ultima terapie anterioară.

^dStatusul a fost recidivant dacă pacientul a avut RC la ultima terapie anterioară.

La momentul celei mai recente opriri a colectării datelor (28 octombrie 2021), 45 de pacienți din cohorta 1 efectuaseră leucafereza și 36 de pacienți fuseseră tratați cu Breyanzi, cu o perioadă de urmărire mediană de 15,8 luni. Durata mediană între leucafereza și momentul când medicamentul a devenit disponibil a fost de 29 de zile (interval: de la 24 la 38 de zile). În grupul tratat cu Breyanzi, RGR a fost de 61,1% (ÎI 95%: 43,5-76,9), iar rata de RC a fost de 33,3% (ÎI 95%: 18,6-51,0). Încărcătura bolii și datele demografice la momentul inițial au indicat caracteristici de boală avansată, agresivă. Profilul de siguranță al Breyanzi a fost similar celui aferent populației de siguranță grupate globale. Vezi pct. 4.8 pentru reacțiile adverse la medicament asociate cu lisocabtagen maraleucel.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Breyanzi la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul neoplasmelor cu celule B mature (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea perfuziei, Breyanzi a prezentat o expansiune inițială, urmată de o scădere biexponențială. În cadrul TRANSCEND, la pacienții cărora li s-au administrat două sau mai multe linii anterioare de terapie pentru LBCL, durata mediană a expansiunii maxime în sângele periferic a avut loc la 11 zile după prima perfuzie. Breyanzi a fost prezent în sângele periferic timp de până la 2 ani.

În rândul pacienților cărora li s-a administrat o linie anterioară de terapie pentru LBCL (TRANSFORM), valoarea C_{\max} mediană la respondenți ($N = 76$) și la non-respondenți ($N = 7$) a fost de 33 285 și, respectiv, 95 618 copii/ μg . Valoarea $ASC_{0-28\text{z}}$ mediană la respondenți și la non-respondenți a fost de 268 887 și, respectiv, 733 406 zile*copii/ μg .

În cadrul TRANSCEND, respondenții ($N = 150$) au înregistrat o valoare mediană a C_{\max} de 2,85 ori mai mare decât nerespondenții ($N = 45$) (33.766,0 comparativ cu 11.846,0 copii/ μg). Respondenții au înregistrat o valoare mediană a $ASC_{0-28\text{ zile}}$ de 2,22 ori mai mare decât nerespondenții (257.769,0 comparativ cu 116.237,3 zi*copii/ μg).

În cadrul TRANSCEND, pacienții cu vârsta < 65 de ani ($N = 145$) au înregistrat o valoare mediană a C_{\max} și a $ASC_{0-28\text{ zile}}$ de 2,93 și, respectiv, 2,35 ori mai mare comparativ cu pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani ($N = 102$, inclusiv 77 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani, 24 cu vârsta cuprinsă între 75 și 84 de ani și 1 pacient cu vârsta ≥ 85 de ani). Sexul și greutatea corporală nu au evidențiat relații clare cu C_{\max} și $ASC_{0-28\text{ zile}}$.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat analize de genotoxicitate și studii de carcinogenitate.

Studiile de expansiune *in vitro* de la donatori sănătoși și pacienți nu au evidențiat nicio dovadă de transformare și/sau imortalizare și nicio integrare preferențială în apropierea genelor de interes din celulele T ale Breyanzi.

Având în vedere natura produsului, nu s-au efectuat studii non-clinice privind fertilitatea, funcția de reproducere și dezvoltarea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Cryostor CS10
Clorură de sodiu
Gluconat de sodiu
Acetat de sodiu trihidrat
Clorură de potasiu
Clorură de magneziu
Albumină umană
N-acetil-DL-triptofan
Acid caprilic
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis, atunci când este păstrat în faza de vapori a azotului lichid

13 luni.

După decongelare

Medicamentul trebuie administrat imediat după decongelare. Perioadele și condițiile de păstrare în timpul utilizării nu trebuie să depășească 2 ore la temperatura camerei (15 °C-25 °C).

A nu se recongela.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Breyanzi trebuie păstrat și transportat congelat în faza de vapori a azotului lichid (≤ -130 °C) și trebuie să rămână congelat până când pacientul este pregătit pentru tratament, pentru a se asigura disponibilitatea celulelor viabile pentru administrare la pacient. Medicamentul decongelat nu trebuie recongelat.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după decongelare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Breyanzi este furnizat în flacoane de crioconservare din copolimer olefinic ciclic. Fiecare flacon de 5 ml conține 4,6 ml de dispersie celulară.

Celulele T viabile CAR pozitive (componenta celulară CD8+ și componenta celulară CD4+) sunt ambalate în cutii de carton individuale care conțin până la 4 flacoane din fiecare componentă, în funcție de concentrația de celule T viabile CAR pozitive a medicamentului crioconservat.

Cutiile cu componentă celulară CD8+ și cu componentă celulară CD4+ sunt incluse într-o singură cutie secundară.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

- Breyanzi trebuie transportat în cadrul centrului de tratament în recipiente închise, care nu se pot sparge, etanșe la scurgeri.
- Acest medicament conține celule umane din sânge. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Breyanzi trebuie să ia măsurile adecvate de precauție (să poarte mănuși, îmbrăcăminte protectoare și protecție oculară), pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.

Prepararea înainte de administrare

Înainte de decongelarea flacoanelor

- Se confirmă faptul că identitatea pacientului corespunde cu identificatorii pacientului de pe recipientul în care s-a expedit medicamentul.
- Breyanzi conține celule T viabile CAR pozitive formulate sub formă de componente celulare CD8+ și CD4+ separate; pentru fiecare componentă celulară s-a emis un certificat de eliberare pentru perfuzie (CePI) separat. A se citi CePI (introdus în recipientul în care s-a expedit

medicamentul) pentru informații privind numărul de seringi necesare și la volumul componentelor celulare CD8+ și CD4+ care trebuie administrat (etichetele seringilor sunt furnizate împreună cu CePI).

- Se confirmă în avans ora perfuziei și se ajustează ora de începere a decongelării Breyanzi, astfel încât acesta să fie disponibil pentru perfuzie când pacientul este pregătit.

Notă: După ce flacoanele cu celule T viabile CAR pozitive (componentele celulare CD8+ și CD4+) sunt scoase din congelator, trebuie să se efectueze decongelarea până la capăt, iar celulele trebuie administrate în decurs de 2 ore.

Decongelarea flacoanelor

- Se confirmă faptul că identitatea pacientului corespunde cu identificatorii pacientului de pe cutia secundară și din certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI).
- Se scot cutia cu componenta celulară CD8+ și cutia cu componenta celulară CD4+ din cutia secundară.
- Se deschide fiecare cutie primară și se inspectează vizual flaconul (flacoanele) pentru a identifica eventualele deteriorări. În cazul în care flacoanele sunt deteriorate, se contactează compania.
- Se scot cu atenție flacoanele din cutii, se așează pe un suport protector cu rol de barieră și se decongelează la temperatura camerei. Se decongelează toate flacoanele în același timp. **Se asigură faptul că se păstrează separat componenta celulară CD8+ și componenta celulară CD4+.**

Pregătirea dozei

- În funcție de concentrația celulelor T viabile CAR pozitive pentru fiecare componentă, este posibil să fie necesar mai mult de un flacon din fiecare componentă celulară CD8+ și CD4+ pentru o doză completă. Se recomandă pregătirea unei seringi separate pentru fiecare flacon cu componentă celulară CD8+ sau CD4+ primit.

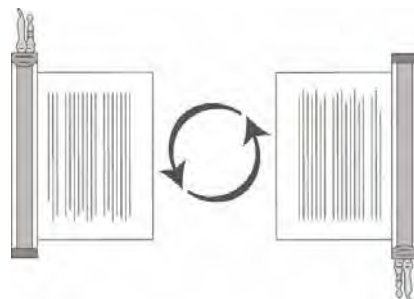
Notă: Volumul care urmează să fie extras și administrat prin perfuzie poate fi diferit pentru fiecare componentă.

- Fiecare flacon de 5 ml conține un volum total extractibil de 4,6 ml de celule T cu componentă celulară CD8+ sau CD4+. Certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI) pentru fiecare componentă indică volumul (în ml) de celule care trebuie extras în fiecare seringă. A se utiliza cea mai mică seringă cu vârf Luer-lock (de la 1 ml la 5 ml) necesară pentru a extrage volumul specificat din fiecare flacon. Nu se recomandă utilizarea unei seringi de 5 ml pentru volume mai mici de 3 ml.
- **Se pregătește mai întâi seringă (seringile) cu componenta celulară CD8+.** Se confirmă faptul că identificatorii pacientului de pe eticheta seringii cu componentă celulară CD8+ corespund cu identificatorii pacientului de pe eticheta flaconului cu componentă celulară CD8+. Se aplică etichetele pentru seringile cu componenta celulară CD8+ pe seringă (seringi) înainte de a extrage volumul necesar în seringă (seringi).
- Se repetă procesul pentru componenta celulară CD4+.

Notă: Este important să se asigure faptul că volumul extras din fiecare componentă celulară corespunde volumului specificat în certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI) aferent.

Extragerea volumului necesar de celule din fiecare flacon într-o seringă separată trebuie să se efectueze cu respectarea următoarelor instrucțiuni:

1. Se ține flaconul (flacoanele) decongelat(e) în poziție verticală și se răstoarnă ușor flaconul (flacoanele), pentru a amesteca medicamentul. Dacă se observă o aglomerare a medicamentului, se continuă răsturnarea flaconului (flacoanelor) până când aglomerarea se dispersează, iar celulele par să fie resuspendate uniform.

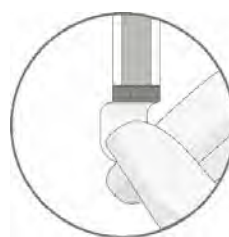
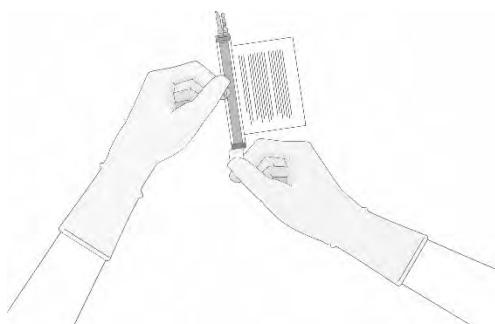


Flacon în poziție verticală

Flacon răsturnat

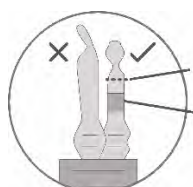
2. Se inspectează vizual flaconul (flacoanele) decongelat(e) pentru a identifica eventualele deteriorări sau scurgeri. A nu se utiliza dacă flaconul este deteriorat sau dacă aglomerările nu se dispersează; a se contacta compania. Lichidul din flacoane trebuie să fie ușor opac până la opac, incolor până la galben sau galben-marونی.
3. Se îndepărtează capacul de polialuminiu (dacă există) de la baza flaconului și se șterge septul cu un tampon cu alcool. Se lasă flaconul să se usuce la aer înainte de a continua.

NOTĂ: Absența capacului de polialuminiu nu afectează sterilitatea flaconului.

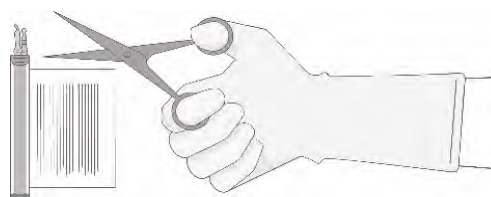


4. Se ține flaconul (flacoanele) în poziție verticală, se taie sigiliul de pe tubulatura aflată în partea superioară a flaconului imediat deasupra filtrului, pentru a deschide orificiul de admisie a aerului cu care este prevăzut flaconul.

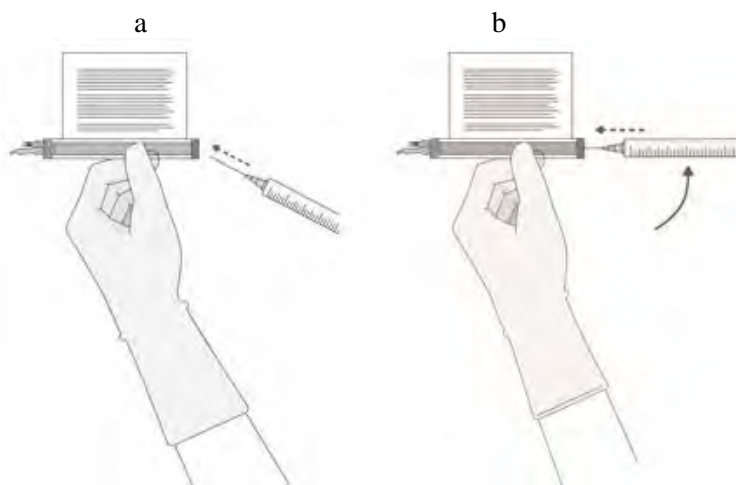
NOTĂ: A se lua măsuri de precauție cu privire la selectarea tubulaturii corecte, prevăzute cu filtru. Se taie NUMAI tubulatura prevăzută cu filtru.



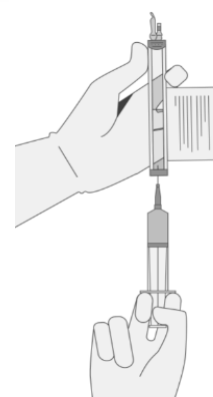
TĂIAȚI AICI
Filtru



5. Se poziționează un ac de calibrul 20 de 2,5-3,8 cm cu orificiul vârfului acului orientat în direcție opusă față de septul portului de recuperare.
 - a. Se introduce acul în sept sub un unghi de 45° - 60° pentru a perfora septul portului de recuperare.
 - b. Se mărește progresiv unghiul sub care este introdus acul, pe măsură ce acul pătrunde în flacon.



6. FĂRĂ a trage aer în seringă, se extrage lent volumul țintă (așa cum se specifică în certificatul de eliberare pentru perfuzie, CePI).



7. Înainte de a continua, se inspectează cu atenție seringă, pentru a identifica eventualele reziduuri. Dacă acestea există, se contactează compania.
8. Se asigură faptul că volumul de componentă celulară CD8+/CD4+ corespunde volumului specificat pentru componenta respectivă în certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI).

După ce s-a verificat volumul, se întoarce flaconul și seringă în poziție orizontală și se scoate seringă/acul din flacon.

Se desprinde cu grijă acul de seringă și se pune capacul seringii.



9. Flaconul este ținut în continuare în poziție orizontală și se așează la loc în cutia de carton, pentru a evita scurgerile din flacon.
10. Se elimină orice cantitate neutilizată de Breyanzi.

Administrare

Pentru informații suplimentare privind administrarea, vezi pct. 4.2.

- Se utilizează clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă pentru utilizare intravenoasă pentru a clăti întreaga tubulatură de perfuzie înainte și după administrarea fiecărei componente celulare CD8+ sau CD4+.
- Se administrează mai întâi componenta celulară CD8+. Volumul integral de componentă celulară CD8+ se administrează intravenos, cu o viteză de perfuzare de aproximativ 0,5 ml/minut, folosind cel mai apropiat port sau derivație în formă de Y.
- Dacă este necesară mai mult de o seringă pentru o doză completă de componentă celulară CD8+, se administrează volumul din fiecare seringă consecutiv, fără a lăsa să treacă timp între administrarea conținutului seringilor (cu excepția cazului în care există un motiv clinic care justifică amânarea administrării dozei, de exemplu, o reacție la perfuzie). După administrarea componentei celulare CD8+, se clătește tubulatura cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- Se administrează componenta celulară CD4+ imediat după încheierea administrării componentei celulare CD8+, parcurgând aceiași pași și utilizând aceeași viteză de perfuzare ca și în cazul componentei celulare CD8+. După administrarea componentei celulare CD4+, se clătește tubulatura cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), folosind suficientă soluție pentru a curăța tubulatura și întregul cateter intravenos. Durata administrării perfuziei variază; de obicei, aceasta este de sub 15 minute pentru fiecare componentă.

Măsuri care trebuie luate în caz de expunere accidentală

- În caz de expunere accidentală, trebuie respectate recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Breyanzi trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

- Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Breyanzi (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1631/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 4 aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanțelor biologice active

Juno Therapeutics Inc.
1522 217th Pl. SE
Bothell
WA 98021
Statele Unite ale Americii

Celgene Corporation
556 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
 - la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- ### **• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Elemente cheie:

Disponibilitatea tocilizumabului și calificarea centrului prin intermediul programului de distribuție controlată

DAPP se va asigura că spitalele și centrele asociate care distribuie/utilizează Breyanzi sunt calificate în conformitate cu programul agreat de distribuție controlată:

- asigurând acces imediat, la sediul în care se face administrarea, la 1 doză de tocilizumab per pacient înainte de administrarea perfuziei Breyanzi. Centrul de tratament trebuie, de asemenea, să aibă acces la o altă doză de tocilizumab, în interval de 8 ore de la administrarea fiecărei doze anterioare. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, DAPP se va asigura că la sediul în care se face administrarea sunt disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea SEC, în loc de tocilizumab.
- asigurând faptul că profesioniștii din domeniul sănătății (PDDS) implicați în tratarea unui pacient au finalizat programul educațional.

Program educațional

Înainte de lansarea Breyanzi în fiecare stat membru, DAPP trebuie să convină asupra conținutului și formatului materialelor educaționale împreună cu autoritatea națională competentă.

Programul educațional pentru PDDS

Toți PDDS despre care se preconizează că vor prescrie, distribui și administra Breyanzi vor avea la dispoziție un ghid pentru profesionistul din domeniul sănătății care va conține informații despre:

- identificarea SEC și a reacțiilor adverse neurologice grave, inclusiv ICANS;
- tratamentul SEC și al reacțiilor adverse neurologice grave, inclusiv ICANS;
- monitorizarea adecvată a SEC și a reacțiilor adverse neurologice grave, inclusiv ICANS;
- furnizarea tuturor informațiilor relevante pacienților;
- asigurarea accesului imediat, la sediul în care se face administrarea, la 1 doză de tocilizumab per pacient înainte de administrarea perfuziei Breyanzi. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la o altă doză de tocilizumab în interval de 8 ore de la administrarea fiecărei doze anterioare. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, se va asigura faptul că la sediul în care se face administrarea sunt disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea SEC;
- riscul de apariție de tumori maligne secundare de origine limfocitară T;
- detalii de contact pentru testarea probelor tumorale în urma apariției unei neoplazii secundare cu originea în celulele T;

- furnizarea informațiilor privind studiul de siguranță și eficacitate pe termen lung și importanța contribuțiilor la un astfel de studiu;
- asigurarea raportării reacțiilor adverse într-un mod adecvat și corespunzător;
- asigurarea furnizării informațiilor detaliate privind procedura de decongelare.

Programul educațional pentru pacient

Tuturor pacienților cărora li se administrează Breyanzi trebuie să li se furnizeze un card al pacientului care va conține următoarele mesaje cheie:

- riscurile de SEC și reacții adverse neurologice grave asociate cu Breyanzi;
- necesitatea de a raporta imediat medicului curant simptomele de SEC și neurotoxicitate suspectate;
- necesitatea de a rămâne în apropierea locului în care s-a administrat Breyanzi timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzia cu Breyanzi;
- necesitatea de a avea în permanență asupra sa cardul pentru pacient;
- o atenționare către pacienți de a prezenta cardul pentru pacient tuturor PDDS, inclusiv în situații de urgență și un avertisment către PDDS care indică faptul că pacientului i-a fost administrat Breyanzi;
- câmpuri pentru înregistrarea detaliilor de contact ale medicului care eliberează prescripția și numărului lotului.

• **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a evalua suplimentar consecvența calității medicamentului și a rezultatelor clinice, DAPP trebuie să prezinte o analiză a lotului și datele corespunzătoare privind siguranța și eficacitatea clinică a unui minim de treizeci (30) de loturi de produs finit Breyanzi utilizate pentru tratarea pacienților incluși într-un studiu non-intervențional bazat pe utilizarea secundară a datelor din registrele existente, conform unui protocol agreeat. Pe baza acestor date, DAPP trebuie să furnizeze și o evaluare a necesității unei revizuirii a specificațiilor produsului finit. Rapoartele intermediare trebuie furnizate după aproximativ 15 loturi și orice rezultate semnificative care se abat de la tendințe trebuie raportate imediat.	Rapoartele intermediare trebuie prezentate în conformitate cu PMS. Raport final până la 31 decembrie 2026
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SEPA): Pentru a caracteriza suplimentar siguranța și eficacitatea pe termen lung a Breyanzi în indicația aprobată, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu prospectiv pe baza datelor din registru, conform unui protocol aprobat.	Rapoarte intermediare care trebuie depuse în conformitate cu RMP. Raport final: T4-2043

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE SECUNDARĂ

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celule/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celule/ml dispersie perfuzabilă
lisocabtagen maraleucel (celule T viabile CAR pozitive)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Celule T autologe umane modificate genetic cu un vector lentiviral care codifică un receptor chimeric de antigen (CAR) anti-CD19, constând din componentele celulare CD8+ și CD4+ cu o concentrație de $1,1-70 \times 10^6$ celule T viabile CAR pozitive/ml pentru fiecare componentă.

Acest medicament conține celule de origine umană.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și Cryostor CS10, clorură de sodiu, gluconat de sodiu, acetat de sodiu trihidrat, clorură de potasiu, clorură de magneziu, albumină umană, N-acetil-DL-triptofan, acid caprilic, apă pentru preparate injectabile. [Vezi prospectul pentru informații suplimentare.](#)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

[Dispersie perfuzabilă](#)

Conține 1-4 flacoane cu componentă celulară CD8+ și 1-4 flacoane cu componentă celulară CD4+.
Conținut: 4,6 ml de dispersie celulară/flacon.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.

A nu se iradia.

NU utilizați un filtru pentru depleție leucocitară.

A se citi prospectul și certificatul de eliberare pentru perfuzie înainte de utilizare.

STOP: Confirmați identitatea pacientului înainte de perfuzie.

Administrați mai întâi componenta celulară CD8+.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

[A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.](#)

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare autologă

8. DATA DE EXPIRARE

	Componenta celulară CD8+	Componenta celulară CD4+
EXP		

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta congelat în faza de vapori a azotului lichid ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).

A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane.

Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1631/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Confirmați identitatea pacientului

SEC:

Prenume:

Nume:

Data nașterii:

JOIN:

ID/DIN Aph:

	Componenta celulară CD8+	Componenta celulară CD4+
Lot		

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE CUTIA PRIMARĂ

CUTIE (COMPONENTA CELULARĂ CD8+)

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celule/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celule/ml dispersie perfuzabilă
lisocabtagen maraleucel (celule T viabile CAR pozitive)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Celule T autologe umane modificate genetic cu un vector lentiviral care codifică un receptor chimeric de antigen (CAR) anti-CD19

Componenta celulară CD8+

Flaconul conține $5,1-322 \times 10^6$ celule T viabile CAR pozitive în 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ celule/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și Cryostor CS10, clorură de sodiu, gluconat de sodiu, acetat de sodiu trihidrat, clorură de potasiu, clorură de magneziu, albumină umană, N-acetil-DL-triptofan, acid caprilic, apă pentru preparate injectabile. Vezi cutia secundară și prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă

1-4 flacoane cu celule T viabile CAR pozitive (componenta celulară CD8+).

Conținut: 4,6 ml de dispersie celulară/flacon.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.

A nu se iradia.

NU utilizați un filtru pentru depleție leucocitară.

A se citi informațiile de pe cutia secundară, certificatul de eliberare pentru perfuzie și prospectul înainte de utilizare.

1. CD8+ A se administra primul

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare autologă

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta congelat în faza de vapori a azotului lichid ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).

A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1631/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Confirmați identitatea pacientului

Prenume:

Nume:

Data nașterii:

JOIN:

ID/DIN Aph:

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE CUTIA PRIMARĂ

CUTIE (COMPONENTA CELULARĂ CD4+)

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celule/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celule/ml dispersie perfuzabilă
lisocabtagen maraleucel (celule T viabile CAR pozitive)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Celule T autologe umane modificate genetic cu un vector lentiviral care codifică un receptor chimeric de antigen (CAR) anti-CD19

Componenta celulară CD4+

Flaconul conține $5,1-322 \times 10^6$ celule T viabile CAR pozitive în 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ celule/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și Cryostor CS10, clorură de sodiu, gluconat de sodiu, acetat de sodiu trihidrat, clorură de potasiu, clorură de magneziu, albumină umană, N-acetil-DL-triptofan, acid caprilic, apă pentru preparate injectabile. Vezi cutia secundară și prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă

1-4 flacoane cu celule T viabile CAR pozitive (componenta celulară CD4+).

Conținut: 4,6 ml de dispersie celulară/flacon.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.

A nu se iradia.

NU utilizați un filtru pentru depleție leucocitară.

A se citi informațiile de pe cutia secundară, certificatul de eliberare pentru perfuzie și prospectul înainte de utilizare.

2. CD4+ A se administra al doilea

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare autologă

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta congelat în faza de vapori a azotului lichid ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).

A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1631/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Confirmați identitatea pacientului

Prenume:

Nume:

Data nașterii:

JOIN:

ID/DIN Aph:

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI (COMPONENTA CELULARĂ CD8+)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celule/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celule/ml perfuzie
lisocabtagen maraleucel (celule T viabile CAR pozitive)
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

1. CD8+ A se administra primul

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Confirmați identitatea pacientului
Prenume:
Nume:
Data nașterii:
JOIN:
ID/DIN Aph:
Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

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

6. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru utilizare autologă

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI (COMPONENTA CELULARĂ CD4+)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celule-ml / $1,1-70 \times 10^6$ celule/ml perfuzie
lisocabtagen maraleucel (celule T viabile CAR pozitive)
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

2. CD4+ A se administra al doilea

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Confirmați identitatea pacientului
Prenume:
Nume:
Data nașterii:
JOIN:
ID/DIN Aph:
Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Componenta celulară CD4+ $5,1-322 \times 10^6$ celule/4,6 ml.

6. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru utilizare autologă

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE CERTIFICATUL DE ELIBERARE PENTRU PERFUZIE (CePI)**INCLUS ÎN FIECARE LIVRARE PENTRU UN PACIENT****1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI**

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celule/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celule/ml dispersie perfuzabilă
lisocabtagen maraleucel (celule T viabile CAR pozitive)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Celule T autologe umane modificate genetic cu un vector lentiviral care codifică un receptor chimeric de antigen (CAR) anti-CD19 constând din componente celulare CD8+ și CD4+ cu o concentrație de $1,1-70 \times 10^6$ celule T viabile CAR pozitive/ml pentru fiecare componentă.

3. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ ȘI DOZA DE MEDICAMENT

Dispersie perfuzabilă

1-4 flacoane celule T viabile CAR pozitive

Conținut: 4,6 ml de dispersie celulară/flacon.

Componenta celulară CD8+

Componenta celulară CD4+

Flaconul conține $5,1-322 \times 10^6$ celule T viabile CAR pozitive în 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ celule/ml).

Doza medicamentului:

A se vedea informațiile referitoare la medicament pentru instrucțiuni complete cu privire la doze.

Foaia de lucru pentru verificarea dozelor este furnizată la sfârșitul acestui Certificat de eliberare pentru perfuzie (CePI).

Doză	[câmp variabil] $\times 10^6$ celule T viabile CAR pozitive			
Concentrația celulelor T viabile CAR pozitive	[câmp variabil] $\times 10^6$ celule T viabile CAR pozitive/ml			
Volumul total pentru administrare	[câmp variabil] ml	Numărul de flacoane necesar:		[câmp variabil]
Volum de administrat din fiecare flacon	Primul flacon	[câmp variabil] ml	Al treilea flacon	[câmp variabil] ml sau <input type="checkbox"/> nu este cazul
	Al doilea flacon	[câmp variabil] ml sau <input type="checkbox"/> nu este cazul	Al patrulea flacon	[câmp variabil] ml sau <input type="checkbox"/> nu este cazul
Important: Utilizați o singură seringă pentru fiecare flacon. Asigurați-vă că se administrează prin perfuzie numai „Volumul de administrat din fiecare flacon”.				

Eticheta (etichetele) pentru seringă incluse în acest pachet

Volume de perfuzie pentru componenta celulară CD8+ pentru fiecare seringă și etichete pentru seringi

Volume de perfuzie pentru componenta celulară CD4+ pentru fiecare seringă și etichete pentru seringi

Notă: Utilizați o singură seringă pentru fiecare flacon. Asigurați-vă că se administrează prin perfuzie numai „volumul de administrat din fiecare flacon”.

Volumul primei seringi [câmp variabil] ml	<p>Aplicați aici eticheta pentru seringă nr. 1 cu componenta celulară CD8+</p> <p>Aplicați aici eticheta pentru seringă nr. 1 cu componenta celulară CD4+</p> <p>Desprindeți aici</p>
Volumul celei de-a doua seringi [câmp variabil] ml SAU ȘTERGEȚI	<p>Aplicați aici eticheta pentru seringă nr. 2 cu componenta celulară CD8+</p> <p>Aplicați aici eticheta pentru seringă nr. 2 cu componenta celulară CD4+</p> <p>Desprindeți aici</p>
Volumul celei de-a treia seringi [câmp variabil] ml SAU ȘTERGEȚI	<p>Aplicați aici eticheta pentru seringă nr. 3 cu componenta celulară CD8+</p> <p>Aplicați aici eticheta pentru seringă nr. 3 cu componenta celulară CD4+</p> <p>Desprindeți aici</p>
Volumul celei de-a patra seringi [câmp variabil] ml SAU ȘTERGEȚI	<p>Aplicați aici eticheta pentru seringă nr. 4 cu componenta celulară CD8+</p> <p>Aplicați aici eticheta pentru seringă nr. 4 cu componenta celulară CD4+</p> <p>Desprindeți aici</p>

4. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi informațiile referitoare la medicament înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

A nu se iradia.

NU utilizați un filtru pentru depleție leucocitară.

A se citi informațiile de pe cutia secundară, certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI) și prospectul înainte de utilizare.

5. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

PĂSTRAȚI ACEST DOCUMENT ȘI ȚINEȚI-L LA ÎNDEMÂNĂ ÎN MOMENTUL PREGĂTIRII PENTRU ADMINISTRAREA BREYANZI

Pentru a raporta orice preocupări sau dacă aveți întrebări, sunați la:

Anexați o copie a acestui formular la fișa medicală a pacientului.

Numai pentru utilizare autologă.

6. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta congelat în faza de vapori a azotului lichid ($\leq -130^{\circ}\text{C}$). A nu se recongela.

7. DATA DE EXPIRARE ȘI ALTE INFORMAȚII SPECIFICE LOTURILOR

Informații privind medicamentul

Fabricat de:	
Data fabricației:	
Data expirării:	

8. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

9. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Informații privind pacientul

Prenumele:		Numele:	
Data nașterii:		Lot:	
JOIN:		ID/DIN Aph:	
SEC:			

10. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

11. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1631/001

B. PROSPECTUL

Prospectul însoțitor: Informații pentru pacient

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celule/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celule/ml dispersie perfuzabilă
lisocabtagen maraleucel (celule T viabile receptor chimeric de antigen [CAR] pozitive)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da un card pentru pacient. Citiți-l cu atenție și respectați instrucțiunile pe care le conține.
- Arătați întotdeauna medicului sau asistentei medicale cardul pentru pacient la consultații sau dacă mergeți la spital.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Breyanzi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat Breyanzi
3. Cum se administrează Breyanzi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Breyanzi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Breyanzi și pentru ce se utilizează

Ce este Breyanzi

Breyanzi conține substanța activă lisocabtagen maraleucel, un tip de tratament numit „terapie cu celule modificate genetic”.

Breyanzi este fabricat din propriile dumneavoastră celule sanguine albe. Aceasta înseamnă că o parte din sângele dumneavoastră este recoltat și celule sanguine albe sunt separate și apoi trimise la un laborator unde pot fi modificate pentru a fabrica Breyanzi.

Pentru ce se utilizează Breyanzi

Breyanzi este utilizat pentru tratamentul adulților cu o formă de cancer al sângelui denumită limfom, care afectează țesutul limfatic și cauzează o creștere necontrolată a celulelor sanguine albe. Breyanzi este utilizat pentru:

- limfom difuz cu celulă mare B
- limfom cu celule B de grad înalt
- limfom mediastinal primar cu celulă mare B
- limfom folicular grad 3B.

Cum funcționează Breyanzi

- Celulele din Breyanzi au fost modificate genetic pentru a recunoaște celulele limfomului din organismul dumneavoastră.
- Atunci când aceste celule sunt reintroduse în sângele dumneavoastră, acestea pot recunoaște și ataca celulele limfomului.

2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat Breyanzi

Nu trebuie să vi se administreze Breyanzi:

- dacă sunteți alergic la oricare dintre componentele acestui medicament (enumerate la pct. 6). În cazul în care credeți că ați putea fi alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.
- dacă nu vi se poate administra un tratament numit chimioterapie cu limfodepleție, care reduce numărul de celule sanguine albe din sângele dumneavoastră (vezi, de asemenea, pct. 3, Cum se administrează Breyanzi).

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Breyanzi trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- aveți orice probleme cu plămânii sau cu inima
- aveți tensiune arterială mică
- aveți o infecție sau alte afecțiuni inflamatorii. Infecția va fi tratată înainte să vi se administreze Breyanzi
- vi s-a efectuat un transplant de celule stem de la o altă persoană în ultimele 4 luni – celulele transplantate vă pot ataca organismul (boala grefă-contra-gazdă), cauzând simptome precum erupția trecătoare pe piele, greața, vărsăturile, diareea și scaunele cu sânge
- observați că simptomele cancerului de care suferiți se înrăutățesc. Aceste simptome includ febră, senzație de slăbiciune, transpirații nocturne, scădere bruscă în greutate
- ați avut infecție cu virusul hepatitei B sau hepatitei C sau infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV)
- ați făcut un vaccin în ultimele 6 săptămâni sau intenționați să faceți unul în următoarele câteva luni. Vezi **Vaccinuri cu virusuri vii** mai jos pentru mai multe informații.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să vi se administreze Breyanzi.

Pacienții tratați cu Breyanzi pot dezvolta noi tipuri de cancer. După tratamentul cu Breyanzi și cu medicamente similare, au fost raportate cazuri de pacienți care au făcut cancer provenind de la un tip de globule albe numite limfocite T. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă constatați o nouă umflătură a glandelor (ganglionilor limfatici) sau modificări ale pielii, de exemplu noi erupții sau noduli.

Analize și examinări

Înainte de a vi se administra Breyanzi, medicul dumneavoastră:

- vă va verifica plămânii, inima și tensiunea arterială
- va căuta orice semne de infecție – orice infecție va fi tratată înainte de a vi se administra Breyanzi
- va căuta să depisteze semnele de boală grefă-contra-gazdă, care poate apărea după un transplant de celule stem de la altă persoană
- va verifica concentrația de acid uric din sângele dumneavoastră și numărul de celule canceroase din sângele dumneavoastră. Aceasta va indica dacă sunteți predispus să dezvoltați o afecțiune numită sindrom de liză tumorală. Vi se pot administra medicamente pentru a ajuta la prevenirea acestei afecțiuni
- va verifica dacă cancerul de care suferiți se agravează
- va verifica dacă există o infecție cu virusul hepatitei B sau hepatitei C sau infecție cu HIV.

După ce vi s-a administrat Breyanzi

- Dacă aveți anumite reacții adverse grave, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale, deoarece puteți avea nevoie de tratament. Vezi pct. 4 la „Reacții adverse grave”.

- Medicul dumneavoastră vă va verifica periodic numărul de celule sanguine, deoarece numărul acestora poate scădea.
- Rămâneți în apropierea centrului de tratament unde vi s-a administrat Breyanzi timp de cel puțin 4 săptămâni. Vezi pct. 3 și 4.
- Nu donați sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplant.

Vi se va cere să vă înrolați într-un registru timp de cel puțin 15 ani, pentru a înțelege mai bine efectele pe termen lung ale Breyanzi.

Copii și adolescenți

Breyanzi nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

Breyanzi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente luate fără prescripție medicală.

Vezi pct. 3 pentru informații despre medicamentele care vi se vor administra înainte de a utiliza Breyanzi.

Medicamente care vă afectează sistemul imunitar

Înainte de a vi se administra Breyanzi, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați orice medicamente care vă slăbesc sistemul imunitar, cum ar fi:

- corticosteroizi.

Acest lucru este necesar pentru că aceste medicamente pot reduce efectul Breyanzi.

Alte medicamente pentru tratarea cancerului

Unele medicamente anticanceroase pot reduce efectul Breyanzi. Medicul dumneavoastră va lua în considerare dacă aveți nevoie de alte tratamente pentru cancer.

Vaccinuri cu virusuri vii

Nu trebuie să vi se administreze anumite vaccinuri numite vaccinuri cu virusuri vii:

- în cele 6 săptămâni dinainte de a vi se administra cura scurtă de chimioterapie (numită chimioterapie cu limfodepleție) pentru a vă pregăti organismul pentru Breyanzi.
- în timpul tratamentului cu Breyanzi.
- după tratament, în timp ce sistemul dumneavoastră imunitar se recuperează.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă trebuie să vă vaccinați.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament sau chimioterapia cu limfodepleție. Efectele Breyanzi la femeile gravide sau care alăptează nu sunt cunoscute și acesta poate dăuna fătului sau nou-născutului alăptat.

- Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă după tratamentul cu Breyanzi, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Vi se va efectua un test de sarcină înainte de începerea tratamentului. Breyanzi trebuie administrat numai dacă rezultatul arată că nu sunteți gravidă.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre necesitatea contracepției.

Discutați despre sarcină cu medicul dumneavoastră dacă vi s-a administrat Breyanzi.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje și nu luați parte la activități care necesită vigilență timp de cel puțin 8 săptămâni după tratament. Breyanzi vă poate face să vă simțiți somnoros, poate reduce starea de conștiință și poate cauza confuzie și convulsii (crize convulsive).

Breyanzi conține sodiu, potasiu și dimetil sulfoxid (DMSO)

Acest medicament conține până la 12,5 mg sodiu (componenta principală a sării de bucătărie/de masă) per flacon. Aceasta este echivalentă cu 0,6% din maximumul recomandat pentru consumul zilnic de sodiu pentru un adult. Se pot administra până la 8 flacoane din acest medicament per doză, care conțin în total 100 mg sodiu sau 5% din maximumul recomandat pentru consumul zilnic de sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține până la 0,2 mmol (sau 6,5 mg) potasiu per doză. Medicul dumneavoastră va lua în considerare acest conținut de potasiu dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează corespunzător sau urmați o dietă cu conținut redus de potasiu.

Acest medicament conține și DMSO, care poate provoca reacții de hipersensibilitate severe.

3. Cum se administrează Breyanzi

Card pentru pacient

- Medicul dumneavoastră vă va da un card pentru pacient. Citiți-l cu atenție și urmați instrucțiunile pe care le conține.
- Arătați întotdeauna medicului sau asistentei medicale cardul pentru pacient la consultații sau dacă mergeți la spital.

Recoltarea de sânge pentru a fabrica Breyanzi din celulele dumneavoastră sanguine albe

Breyanzi este fabricat din propriile dumneavoastră celule sanguine albe

- Medicul dumneavoastră vă va recolta o parte din sânge introducând un tub (cateter) în venă. O parte dintre celulele dumneavoastră sanguine albe vor fi separate de sângele dumneavoastră. Restul sângelui dumneavoastră este reintrodus în organism. Aceasta se numește leucafereză și poate dura 3 până la 6 ore. Este posibil să fie necesar ca acest proces să fie repetat.
- Celulele dumneavoastră sanguine albe vor fi apoi trimise în alt loc pentru a fabrica Breyanzi.

Alte medicamente care vi se vor administra înainte de Breyanzi

- Cu câteva zile înainte de a vi se administra Breyanzi, vi se va administra o cură scurtă de chimioterapie. Aceasta are rolul de a elimina celulele sanguine albe existente.
- Cu puțin timp înainte de a vi se administra Breyanzi, vi se va da paracetamol și un medicament antihistaminic. Aceasta are rolul de a reduce riscul de reacții la perfuzie și febră.

Cum se administrează Breyanzi

- Medicul dumneavoastră va confirma faptul că Breyanzi a fost preparat din sângele dumneavoastră, verificând dacă informațiile despre identitatea pacientului de pe etichetele medicamentului corespund cu detaliile dumneavoastră.
- Breyanzi este administrat prin perfuzie (cu picătura) printr-un tub introdus în venă.
- Vi se vor administra perfuzii cu celule CD8 pozitive, urmate imediat de perfuzii cu celule CD4 pozitive. Durata perfuziei va fi variabilă, dar de obicei va fi sub 15 minute pentru fiecare dintre cele 2 tipuri de celule.

După administrarea Breyanzi

- Rămâneți în apropierea centrului de tratament unde vi s-a administrat Breyanzi timp de cel puțin 4 săptămâni.
- În prima săptămână după administrarea tratamentului, va trebui să reveniți la centrul de tratament de 2 până la 3 ori, astfel încât medicul dumneavoastră să poată verifica dacă

tratamentul funcționează – și pentru a vi se acorda ajutor în cazul în care manifestați orice reacții adverse. Vezi pct. 2 și 4.

Dacă omiteți o programare

Contactați medicul sau centrul de tratament cât mai curând pentru a face altă programare.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți-i imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse după ce vi se administrează Breyanzi:

- febră, frisoane sau tremurături, senzație de oboseală, bătăi rapide sau neregulate ale inimii, stare de confuzie și scurtare a respirației – acestea pot fi semne ale unei probleme grave numite sindrom de eliberare de citokine
- confuzie, reducere a vigilenței (scădere a nivelului de conștiență), dificultăți de vorbire sau vorbire neclară, tremurături (tremor), senzație de anxietate, senzație de amețeală și durere de cap – acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni numite sindrom de neurotoxicitate asociat cu celulele imunitare efectoare (ICANS) sau semne ale unor probleme ale sistemului nervos
- senzație de căldură, febră, frisoane sau tremurături – acestea pot fi semne de infecție
Infecțiile pot fi cauzate de:
 - număr redus al celulelor albe din sânge, care ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor sau
 - niveluri scăzute ale unor anticorpi denumiți imunoglobuline
- senzație de oboseală extremă, slăbiciune și scurtare a respirației – acestea pot fi semne ale numărului redus de celule sanguine roșii (anemie)
- sângerare sau apariție de vânătăi cu mai mare ușurință – acestea pot fi semne ale numărului redus de celule sanguine numite trombocite.

Spuneți-i imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus după ce vi se administrează Breyanzi, deoarece s-ar putea să aveți nevoie de tratament medical de urgență.

Alte reacții adverse posibile

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- dificultăți de somn
- tensiune arterială mică, inclusiv semne cum sunt amețeală, leșin sau modificări ale vederii
- tuse
- greață sau vărsături
- diaree sau constipație
- durere de stomac
- glezne, brațe, picioare și față umflate.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- probleme la păstrarea echilibrului sau la mers
- tensiune arterială mare, care poate include semne de durere de cap foarte puternică, transpirații sau dificultăți de somn
- modificări ale vederii
- modificări ale gustului
- accident vascular cerebral sau accidente vasculare cerebrale tranzitorii
- amorțeală sau furnicături la nivelul picioarelor sau mâinilor

- convulsii sau crize convulsive
- cheaguri de sânge sau probleme de coagulare a sângelui
- sângerări la nivelul intestinelor
- eliminarea unei cantități mai reduse de urină
- reacții la perfuzie – cum ar fi senzație de amețelă, febră și scurtare a respirației
- valori scăzute de fosfați în sânge
- niveluri scăzute de oxigen în sânge
- erupție trecătoare pe piele.

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- un nou tip de cancer care provine de la un tip de globule albe numite limfocite T (tumori secundare de origine limfocitară T)
- distrugerea rapidă a celulelor canceroase, ceea ce are drept rezultat eliminarea de produse reziduale toxice în sânge - un semn poate fi urina de culoare închisă cu simptome de greață sau durere în părțile laterale ale abdomenului
- afecțiune inflamatorie severă – simptomele pot include febră, erupție trecătoare pe piele, mărirea în dimensiuni a ficatului, splinei și ganglionilor limfatici
- slăbiciune a inimii care cauzează scurtare a respirației și umflarea gleznelor
- prezență de lichid în jurul plămânilor
- slăbiciune a mușchilor feței
- umflare la nivelul creierului.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Breyanzi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutii și pe eticheta flaconului după „EXP”.

A se păstra congelat în faza de vapori a azotului lichid ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Breyanzi

- Substanța activă este lisocabtagen maraleucel. Fiecare flacon de 4,6 ml conține o dispersie de celule T viabile CAR pozitive (componentă celulară CD8 pozitivă sau componentă celulară CD4 pozitivă) cu o concentrație cuprinsă între $1,1 \times 10^6$ și 70×10^6 celule T viabile CAR pozitive/ml din fiecare componentă. Pot fi necesare până la 4 flacoane din fiecare dintre componentele celulare CD8 pozitivă sau CD4 pozitivă, în funcție de concentrația medicamentului crioconservat.
- Celelalte componente (excipienți) sunt Cryostor CS10 (conține dimetil sulfoxid sau DMSO), clorură de sodiu, gluconat de sodiu, acetat de sodiu trihidrat, clorură de potasiu, clorură de magneziu, albumină umană, N-acetil-DL-triptofan, acid caprilic, apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2, „Breyanzi conține sodiu, potasiu și dimetil sulfoxid (DMSO)”.

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic.

Cum arată Breyanzi și conținutul ambalajului

Breyanzi este o dispersie celulară perfuzabilă. Acesta este furnizat în flacoane umplute cu dispersie ușor opacă până la opacă, incoloră până la galbenă sau galben-maronie. Fiecare flacon conține 4,6 ml de dispersie celulară, fie pentru componenta celulară CD8 pozitivă, fie pentru componenta celulară CD4 pozitivă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului**

Breyanzi trebuie transportat în cadrul centrului de tratament în recipiente închise, care nu se pot sparge, etanșe la scurgeri.

Acest medicament conține celule umane din sânge. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Breyanzi trebuie să ia măsurile adecvate de precauție (să poarte mănuși, îmbrăcăminte protectoare și protecție oculară), pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.

Prepararea înainte de administrare***Înainte de decongelarea flacoanelor***

- Confirmați că identitatea pacientului corespunde cu identificatorii pacientului de pe recipientul în care s-a expedit medicamentul.
- Breyanzi conține celule T viabile CAR pozitive formulate sub formă de componente celulare CD8+ și CD4+ separate; pentru fiecare componentă celulară s-a emis un certificat de eliberare pentru perfuzie (CePI) separat. Citiți CePI (introdus în recipientul în care s-a expedit produsul) pentru informații privind numărul de seringi de care veți avea nevoie și la volumul componentelor celulare CD8+ și CD4+ care trebuie administrat (etichetele seringilor sunt furnizate împreună cu CePI).

- Confirmați în avans ora perfuziei și ajustați ora de începere a decongelării Breyanzi, astfel încât acesta să fie disponibil pentru perfuzie când pacientul este pregătit.

Notă: După ce flacoanele de celule T viabile CAR pozitive (componentele celulare CD8+ și CD4+) sunt scoase din congelator, trebuie să se efectueze decongelarea până la capăt, iar celulele trebuie administrate în decurs de 2 ore.

Decongelarea flacoanelor

- Confirmați faptul că identitatea pacientului corespunde cu identificatorii pacientului de pe cutia secundară și de pe certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI).
- Îndepărtați cutia cu componenta celulară CD8+ și cutia cu componenta celulară CD4+ din cutia secundară.
- Deschideți fiecare cutie primară și inspectați vizual flaconul (flacoanele) pentru a identifica eventualele deteriorări. În cazul în care flacoanele sunt deteriorate, contactați compania.
- Îndepărtați cu atenție flacoanele din cutii, așezați-le pe un suport protector cu rol de barieră și decongealați-le la temperatura camerei. Decongealați toate flacoanele în același timp. **Asigurați-vă că păstrați separat componenta celulară CD8+ și componenta celulară CD4+.**

Pregătirea dozei

- În funcție de concentrația celulelor T viabile CAR pozitive pentru fiecare componentă, este posibil să fie necesar mai mult de un flacon din fiecare componentă celulară CD8+ și CD4+ pentru o doză completă. Se recomandă pregătirea unei seringi separate pentru fiecare flacon de componentă celulară CD8+ sau CD4+ primit.

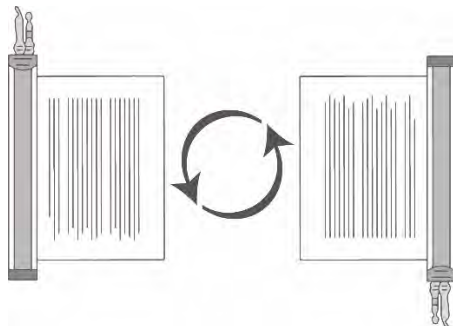
Notă: Volumul care urmează să fie extras și administrat prin perfuzie poate fi diferit pentru fiecare componentă.

- Fiecare flacon de 5 ml conține un volum total extractibil de 4,6 ml de celule T cu componentă celulară CD8+ sau CD4+. În CePI pentru fiecare componentă se indică volumul (în ml) de celule care trebuie extras în fiecare seringă. Utilizați cea mai mică seringă cu vârf Luer-lock (de la 1 ml la 5 ml) necesară pentru a extrage volumul specificat din fiecare flacon. Nu se recomandă utilizarea unei seringi de 5 ml pentru volume mai mici de 3 ml.
- **Pregătiți mai întâi seringă (seringile) cu componenta celulară CD8+.** Confirmați faptul că identificatorii pacientului de pe eticheta seringii cu componentă celulară CD8+ corespund cu identificatorii pacientului de pe eticheta flaconului cu componentă celulară CD8+. Aplicați etichetele pentru seringile cu componenta celulară CD8+ pe seringă (seringi) înainte de a extrage volumul necesar în seringă (seringi).
- Repetați procesul pentru componenta celulară CD4+.

Notă: Este important să vă asigurați că volumul extras din fiecare componentă celulară corespunde volumului specificat în certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI).

Extragerea volumului necesar de celule din fiecare flacon într-o seringă separată trebuie să se efectueze cu respectarea următoarelor instrucțiuni:

1. Țineți flaconul (flacoanele) decongelat(e) în poziție verticală și răsturnați ușor flaconul (flacoanele) pentru a amesteca medicamentul. Dacă observați că există o aglomerare a medicamentului, continuați să răsturnați flaconul (flacoanele) până când aglomerarea se dispersează, iar celulele par să fie resuspendate uniform.

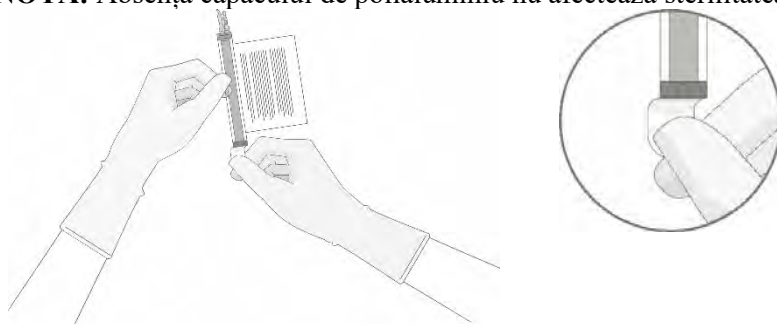


Flacon în poziție verticală

Flacon răsturnat

2. Inspectați vizual flaconul (flacoanele) decongelat(e) pentru a identifica eventualele deteriorări sau scurgeri. A nu se utiliza dacă flaconul este deteriorat sau dacă aglomerările nu se dispersează; contactați compania. Lichidul din flacoane trebuie să fie ușor opac până la opac, incolor până la galben sau galben-maroniu.
3. Îndepărtați capacul de polialuminiu (dacă există) de la baza flaconului și ștergeți septul cu un tampon cu alcool. Lăsați flaconul să se usuce la aer înainte de a continua.

NOTĂ: Absența capacului de polialuminiu nu afectează sterilitatea flaconului.

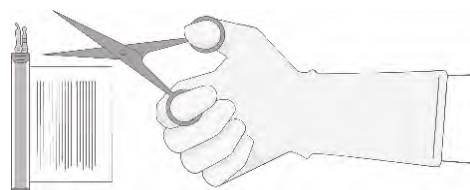


4. Țineți flaconul (flacoanele) în poziție verticală, tăiați sigiliul de pe tubulatura aflată în partea superioară a flaconului imediat deasupra filtrului, pentru a deschide orificiul de admisie a aerului cu care este prevăzut flaconul.

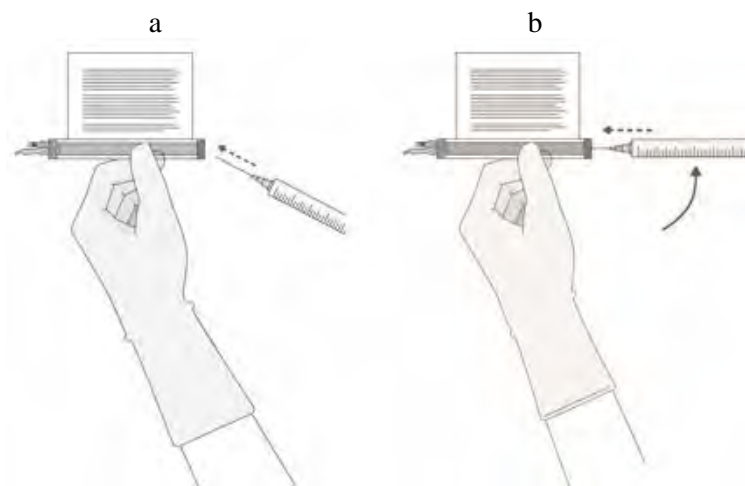
NOTĂ: Aveți grijă să selectați tubulatura corectă prevăzută cu filtru. Tăiați NUMAI tubulatura prevăzută cu filtru.



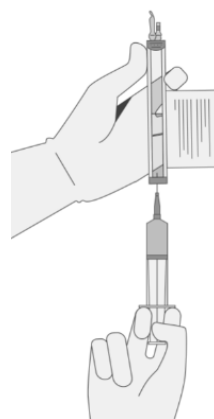
TĂIAȚI AICI
Filtru



5. Țineți un ac de calibrul 20 de 2,5-3,8 cm cu orificiul vârfului acului orientat în direcție opusă față de septul portului de recuperare.
- Introduceți acul în sept sub un unghi de 45° - 60° pentru a perfora septul portului de recuperare.
 - Măriți progresiv unghiul sub care a fost introdus acul, pe măsură ce acul pătrunde în flacon.



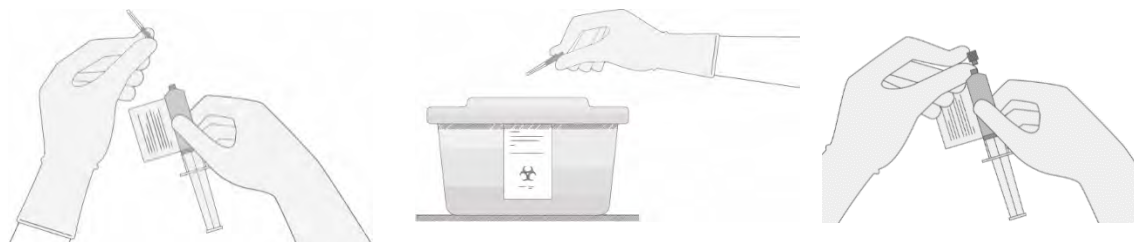
6. FĂRĂ să trageți aer în seringă, extrageți încet volumul țintă (așa cum se specifică în Certificatul de eliberare pentru perfuzie [CePI]).



7. Înainte de a continua, inspectați cu atenție seringă, pentru a identifica eventualele reziduuri. Dacă acestea există, contactați compania.
8. Asigurați-vă că volumul de componentă celulară CD8+/CD4+ corespunde volumului specificat pentru componenta respectivă în certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI).

După ce ați verificat volumul, întoarceți flaconul și seringă în poziție orizontală și scoateți seringă/acul din flacon.

Desprindeți cu grijă acul de seringă și puneți capacul seringii.



9. Continuați să țineți flaconul în poziție orizontală și așezați-l la loc în cutia de carton, pentru a evita scurgerile din flacon.
10. Eliminați orice cantitate neutilizată de Breyanzi.

Administrare

- **NU** utilizați un filtru pentru depleție leucocitară.
- Asigurați-vă că sunt disponibile tocilizumab și echipament de urgență înainte de perfuzie și în timpul perioadei de recuperare. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, se va asigura faptul că la sediul în care se face administrarea sunt disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea SEC, în loc de tocilizumab.
- Confirmați că identitatea pacientului corespunde cu identificatorii pacientului de pe eticheta seringii furnizate împreună cu CePI corespunzător.
- Odată ce Breyanzi a fost extras în seringi, administrați cât mai curând posibil. Durata totală de la scoaterea Breyanzi din congelator până la administrare nu trebuie să depășească 2 ore.
- Utilizați soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru utilizare intravenoasă pentru a clăti întreaga tubulatură de perfuzie înainte și după administrarea fiecărei componente celulare CD8+ sau CD4+.
- Administrați mai întâi componenta celulară CD8+. Volumul integral de componentă celulară CD8+ se administrează intravenos, cu o viteză de perfuzare de aproximativ 0,5 ml/minut, folosind cel mai apropiat port sau derivație în formă de Y.
- Dacă este necesară mai mult de o seringă pentru o doză completă de componentă celulară CD8+, administrați volumul din fiecare seringă consecutiv, fără a lăsa să treacă timp între administrarea conținutului seringilor (cu excepția cazului în care există un motiv clinic care justifică amânarea administrării dozei, de exemplu, o reacție la perfuzie). După administrarea componentei celulare CD8+, clătiți tubulatura cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- Administrați componenta celulară CD4+ imediat după încheierea administrării componentei celulare CD8+, parcurgând aceiași pași și utilizând aceeași viteză de perfuzare ca și în cazul componentei celulare CD8+. După administrarea componentei celulare CD4+, clătiți tubulatura cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), folosind suficientă soluție pentru a curăța tubulatura și întregul cateter intravenos. Durata administrării perfuziei variază; de obicei, aceasta este de sub 15 minute pentru fiecare componentă.

Măsuri care trebuie luate în caz de expunere accidentală

În caz de expunere accidentală, trebuie respectate recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Breyanzi trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Breyanzi (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.