

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  Zellen/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  Zellen/ml Infusionsdispersion

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### 2.1 Allgemeine Beschreibung

Breyanzi (Lisocabtagen maraleucel) ist ein gegen CD19 gerichtetes, genetisch verändertes, autologes, zellbasiertes Produkt, bestehend aus aufgereinigten CD8+ und CD4+ T-Zellen in einer definierten Zusammensetzung, die separat mit einem replikationsunfähigen lentiviralen Vektor *ex vivo* transduziert wurden, und die einen Anti-CD19 chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren. Der CAR besteht aus einem variablen Einzelkettenfragment (*single-chain variable fragment*, scFv) als Bindedomäne, das von einem murinen CD19-spezifischen monoklonalen Antikörper (monoclonal antibody, mAb; FMC63) abgeleitet wurde, sowie aus der kostimulatorischen Endodomäne 4-1BB, der CD3-zeta ( $\zeta$ )-Kette als Signaldomäne und einem nicht funktionsfähigen, trunkierten epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFRt).

### 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Breyanzi enthält CAR-positive lebensfähige T-Zellen in einer definierten Zusammensetzung von CD8+- und CD4+-Zellkomponenten:

#### CD8+-Zellkomponente

Jede Durchstechflasche enthält Lisocabtagen maraleucel mit einer chargenabhängigen Konzentration von autologen T-Zellen, die genetisch verändert wurden, um einen chimären Anti-CD19-Antigenrezeptor zu exprimieren (CAR-positive lebensfähige T-Zellen). Das Arzneimittel ist in eine oder mehrere Durchstechflaschen verpackt, die eine Zelldispersion mit  $5,1-322 \times 10^6$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen ( $1,1-70 \times 10^6$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen/ml), suspendiert in einer Lösung mit Kryokonservierungsmittel enthalten.

Jede Durchstechflasche enthält 4,6 ml der CD8+-Zellkomponente.

#### CD4+-Zellkomponente

Jede Durchstechflasche enthält Lisocabtagen maraleucel mit einer chargenabhängigen Konzentration von autologen T-Zellen, die genetisch verändert wurden, um einen chimären Anti-CD19-Antigenrezeptor zu exprimieren (CAR-positive lebensfähige T-Zellen). Das Arzneimittel ist in eine oder mehrere Durchstechflaschen verpackt, die eine Zelldispersion mit  $5,1-322 \times 10^6$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen ( $1,1-70 \times 10^6$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen/ml), suspendiert in einer Lösung mit Kryokonservierungsmittel enthalten.

Jede Durchstechflasche enthält 4,6 ml der CD4+-Zellkomponente.

Um die Breyanzi-Dosis zu erreichen, kann jeweils mehr als eine Durchstechflasche der CD8+-Zellkomponente und/oder der CD4+-Zellkomponente notwendig sein. Das zu dosierende Gesamtvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen können bei jeder Zellkomponente unterschiedlich sein.

Die quantitativen Angaben für jede Zellkomponente des Arzneimittels, einschließlich der Anzahl der zu verwendenden Durchstechflaschen (siehe Abschnitt 6), sind der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (*Release for Infusion Certificate*, RfIC) im Deckel des für den Transport verwendeten Kryotransportbehälters zu entnehmen. Auf Grundlage der Konzentration der kryokonservierten CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen, beinhaltet die RfIC für jede Komponente das zu dosierende Gesamtvolumen, die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen und das aus jeder Durchstechflasche zu entnehmende Volumen.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 12,5 mg Natrium, 6,5 mg Kalium und 0,35 ml (7,5 % V/V) Dimethylsulfoxid pro Durchstechflasche (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Infusionsdispersion (Infusion).

Leicht opake bis opake, farblose bis gelbe oder bräunlich-gelbe Dispersion.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.

Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Breyanzi muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden.

Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und in der Anwendung von Breyanzi und im Management von mit Breyanzi behandelten Patienten geschult ist.

Für den Fall des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) müssen vor der Infusion von Breyanzi mindestens eine Dosis von Tocilizumab und eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis von Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (*shortages catalogue*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung des CRS zur Verfügung stehen.

#### Dosierung

Breyanzi ist für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einer oder mehreren Durchstechflaschen.

Die Zieldosis beträgt  $100 \times 10^6$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von  $44\text{--}120 \times 10^6$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen. Weitere Informationen zur Dosis sind der beigefügten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) zu entnehmen.

Die Verfügbarkeit von Breyanzi muss vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bestätigt werden.

Die Patienten sollten vor der Verabreichung der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und vor der Verabreichung von Breyanzi nochmals klinisch untersucht werden, um sicherzustellen, dass keine Gründe für eine Verzögerung der Therapie vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)*

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, bestehend aus Cyclophosphamid  $300 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$  und Fludarabin  $30 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ , wird über 3 Tage intravenös verabreicht. Für Informationen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion siehe die Fachinformationen von Fludarabin und Cyclophosphamid.

Breyanzi ist 2 bis 7 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion zu verabreichen.

Bei einer Verzögerung von mehr als 2 Wochen zwischen dem Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der Infusion von Breyanzi sollte der Patient vor der Infusion erneut mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Prämedikation*

Es wird 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Breyanzi eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin ( $25\text{--}50 \text{ mg}$  intravenös oder oral) oder mit einem anderen H1-Antihistaminikum empfohlen, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu reduzieren.

Die prophylaktische Anwendung von systemischen Kortikosteroiden sollte vermieden werden, da die Anwendung die Aktivität von Breyanzi beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Überwachung nach der Infusion*

- Die Patienten sollten in der ersten Woche nach der Infusion 2-3-mal auf Anzeichen und Symptome eines möglichen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte sollten bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS und/oder von neurologischen Ereignissen eine stationäre Behandlung in Erwägung ziehen.
- Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche liegt im Ermessen des Arztes; die Überwachung sollte für mindestens 4 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden.
- Die Patienten sollten angewiesen werden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe eines qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

#### Besondere Patientengruppen

*Patienten mit einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV)*

Es liegt keine klinische Erfahrung bei Patienten mit aktiver HIV-, HBV- oder HCV-Infektion vor.

Ein Screening auf HIV-, aktive HBV- und aktive HCV-Infektion muss vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung durchgeführt werden. Leukapherese-Material von Patienten mit aktiver HIV- oder aktiver HCV-Infektion wird für die Herstellung nicht akzeptiert (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Es liegt keine klinische Erfahrung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) vor.

#### *Ältere Patienten*

Bei Patienten im Alter von über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Breyanzi bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

### Art der Anwendung

Breyanzi darf nur intravenös angewendet werden.

#### *Zubereitung von Breyanzi*

Vor dem Auftauen der Durchstechflaschen ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patientenidentifikatoren auf dem Versandbehälter, Umkarton und auf der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) übereinstimmt. Ferner ist die Gesamtzahl der zu verwendenden Durchstechflaschen anhand der patientenspezifischen Informationen auf der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) zu bestätigen (siehe Abschnitt 4.4). Das Unternehmen muss unverzüglich kontaktiert werden, falls es Abweichungen zwischen den Etiketten und den Patientenidentifikatoren gibt.

#### *Anwendung*

- Verwenden Sie **KEINEN** leukozytendepletierenden Filter.
- Stellen Sie sicher, dass Tocilizumab oder – in dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist – geeignete alternative Behandlungen und die Notfallausrüstung vor der Infusion und während der Genesungsphase bereitstehen.
- Bestätigen Sie, dass die Identität des Patienten mit den Patientenidentifikatoren auf dem Spritzenetikett, das auf der jeweiligen Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) zu finden ist, übereinstimmt.
- Sobald die Komponenten von Breyanzi in die Spritzen aufgezogen worden sind, hat die Verabreichung so schnell wie möglich zu erfolgen. Die Gesamtzeit von der Entnahme aus der Gefrierlagerung bis zur Verabreichung an den Patienten darf 2 Stunden nicht überschreiten.

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Anwendung, Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und Beseitigung von Breyanzi, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gegenanzeigen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion müssen berücksichtigt werden.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung

des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufbewahrt werden.

### Autologe Anwendung

Breyanzi ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Breyanzi darf nicht angewendet werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

### Gründe für einen Aufschub der Behandlung

Aufgrund der Risiken, die mit der Breyanzi-Behandlung verbunden sind, sollte die Infusion aufgeschoben werden, wenn einer der folgenden Befunde bei einem Patienten vorliegt:

- Nicht abgeklungene, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (insbesondere pulmonale Ereignisse, kardiale Ereignisse oder Hypotonie), einschließlich jener, die nach vorangegangener Chemotherapie aufgetreten sind
- Aktive, unkontrollierte Infektionen oder entzündliche Erkrankungen
- Aktive Graft-versus-Host-Krankheit (*graft-versus-host disease*, GvHD)

Für den Fall einer Verzögerung der Breyanzi-Infusion siehe Abschnitt 4.2.

### Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Patienten, die mit Breyanzi behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden.

### Lymphom des zentralen Nervensystems (ZNS)

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Breyanzi bei Patienten mit primärem ZNS-Lymphom vor. Es liegt begrenzte klinische Erfahrung zur Anwendung von Breyanzi bei sekundärem ZNS-Lymphom vor (siehe Abschnitt 5.1).

### Vorangegangene Behandlung mit einer Anti-CD19-Therapie

Es liegt begrenzte klinische Erfahrung mit Breyanzi bei Patienten vor, die zuvor eine gegen CD19 gerichtete Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen nur begrenzte klinische Daten bei CD19-negativen Patienten vor, die mit Breyanzi behandelt wurden. Patienten mit einem immunhistochemisch negativen CD19-Status können trotzdem CD19 exprimieren. Die potenziellen Risiken und der Nutzen einer Behandlung von CD19-negativen Patienten mit Breyanzi sind dabei abzuwägen.

### Zytokin-Freisetzungssyndrom

Nach der Infusion von Breyanzi kann ein CRS, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Reaktionen, auftreten. Bei Patienten, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines großzelligen B-Zell-Lymphoms (LBCL) erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 4 Tage (Spanne: 1 bis 63 Tage, wobei die Obergrenze durch das Auftreten eines CRS ohne Fieber bei einem Patienten erreicht wurde). Bei Patienten, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien für das LBCL erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 4 Tage (Spanne: 1 bis 14 Tage). Weniger als die Hälfte aller mit Breyanzi behandelten Patienten entwickelten ein CRS beliebigen Grades (siehe Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien war eine hohe Tumorlast vor der Breyanzi-Infusion mit einer höheren CRS-Inzidenz assoziiert.

Zur Behandlung eines CRS nach der Infusion von Breyanzi wurden Tocilizumab und/oder ein Kortikosteroid angewendet (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Überwachung und Management des CRS*

Ein CRS sollte anhand des klinischen Bildes identifiziert werden. Die Patienten sollten hinsichtlich anderer Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie untersucht und behandelt werden.

Vor der Infusion von Breyanzi muss mindestens eine Dosis Tocilizumab pro Patient am Behandlungszentrum zur Verfügung stehen. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (*shortage catalogue*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum Zugang zu geeigneten alternativen Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung des CRS haben. Die Patienten sollten in der ersten Woche nach der Infusion von Breyanzi 2- bis 3-mal am qualifizierten Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden. Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche liegt im Ermessen des Arztes; die Überwachung sollte für mindestens 4 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten sollten, und sollten umgehend behandelt werden.

Bei dem ersten Anzeichen eines CRS sollte eine Behandlung mit supportiven Maßnahmen, Tocilizumab oder Tocilizumab und Kortikosteroiden gemäß Tabelle 1 eingeleitet werden. Nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden expandiert Breyanzi weiter (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten, bei denen ein CRS auftritt, ist die Herz- und Organfunktion bis zum Abklingen der Symptome engmaschig zu überwachen. Bei einem schweren oder lebensbedrohlichen CRS sind eine intensivmedizinische Überwachung und eine supportive Therapie in Erwägung zu ziehen.

Eine Untersuchung auf hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) ist bei Patienten mit schwerem oder nicht auf eine Behandlung ansprechendem CRS in Erwägung zu ziehen. Die Behandlung von HLH/MAS sollte gemäß den Leitlinien der jeweiligen Behandlungseinrichtung erfolgen.

Bei Verdacht auf eine neurologische Toxizität zeitgleich mit dem Auftreten des CRS erfolgt die Gabe von:

- Kortikosteroiden entsprechend der aggressiveren Intervention auf Basis der Schweregrade des CRS und der neurologischen Toxizität in den Tabellen 1 und 2
- Tocilizumab entsprechend dem CRS-Schweregrad in Tabelle 1
- Antikonvulsiva entsprechend dem Schweregrad der neurologischen Toxizität in Tabelle 2.

**Tabelle 1: Einstufung und Behandlungsleitfaden bei CRS**

<b>CRS-Schweregrad<sup>a</sup></b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Kortikosteroide<sup>b</sup></b>
<b>Schweregrad 1</b> Fieber	Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion symptomatisch behandeln.  Wenn die Symptome nach weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen, Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg) in Betracht ziehen.	Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion symptomatisch behandeln.  Wenn die Symptome nach weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen, Dexamethason 10 mg i.v. alle 24 Stunden in Betracht ziehen.

<b>CRS-Schweregrad<sup>a</sup></b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Kortikosteroide<sup>b</sup></b>
<b>Schweregrad 2</b> Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen auf diese an.  Fieber, Sauerstoffbedarf unter 40 % FiO <sub>2</sub> (inspiratorische Sauerstofffraktion) oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder einen Vasopressor in geringer Dosis anspricht, oder Organtoxizität Grad 2.	Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg).	Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12–24 Stunden in Betracht ziehen.  Wenn die Symptome nach weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12–24 Stunden verabreichen.
	Bei ausbleibender Besserung innerhalb von 24 Stunden oder bei schneller Progression, Anwendung von Tocilizumab wiederholen und Dosis und Häufigkeit von Dexamethason eskalieren (10–20 mg i.v. alle 6 bis 12 Stunden).  Tritt keine Besserung ein oder zeigt sich weiterhin eine rasche Progression, Dexamethason maximieren, bei Bedarf zu hochdosiertem Methylprednisolon 2 mg/kg wechseln. Nach 2 Dosen Tocilizumab alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen. 3 Dosen Tocilizumab innerhalb von 24 Stunden oder 4 Dosen insgesamt nicht überschreiten.	
<b>Schweregrad 3</b> Symptome erfordern eine aggressive Intervention und sprechen auf diese an.  Fieber, Sauerstoffbedarf größer oder gleich 40 % FiO <sub>2</sub> , oder Hypotonie, die einen hochdosierten oder mehrere Vasopressoren erfordert, oder Organtoxizität Grad 3 oder Transaminasenanstieg Grad 4.	Wie Schweregrad 2.	Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 Stunden verabreichen.
	Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein oder zeigt sich eine rasche Progression des CRS, ist die Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden zu steigern wie bei Schweregrad 2.	
<b>Schweregrad 4</b> Lebensbedrohliche Symptome.  Maschinelle Beatmung oder kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) erforderlich oder Organtoxizität Grad 4 (ausgenommen Transaminasenanstieg).	Wie Schweregrad 2.	Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden verabreichen.
	Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein oder zeigt sich eine rasche Progression des CRS, ist die Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden zu steigern wie bei Schweregrad 2.	

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

<sup>b</sup> Wenn eine Kortikosteroid-Behandlung begonnen wird, ist diese mit mindestens 3 Dosen fortzusetzen oder so lange, bis sich die Symptome vollständig zurückgebildet haben. Ein Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung ist zu erwägen.

### Neurologische Nebenwirkungen

Nach der Behandlung mit Breyanzi traten neurologische Toxizitäten, einschließlich des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), auf, die tödlich oder lebensbedrohlich sein können, einschließlich gleichzeitig mit einem CRS, nach dem Abklingen eines CRS oder ohne CRS. Bei Patienten, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses 8 Tage (Spanne: 1 bis 63 Tage) und bei Patienten, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses 9 Tage (Spanne: 1 bis 66 Tage). Die häufigsten neurologischen Symptome waren Enzephalopathie, Tremor, Aphasie, Delirium, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 4.8).

### Überwachung und Behandlung von neurologischen Toxizitäten

Die Patienten sollten während der ersten Woche nach der Infusion 2- bis 3-mal am qualifizierten Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizitäten überwacht werden. Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche liegt im Ermessen des Arztes; die Überwachung sollte für mindestens 4 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizitäten auftreten sollten, und sollten umgehend behandelt werden.

Wenn eine neurologische Toxizität vermutet wird, ist diese gemäß den Empfehlungen in Tabelle 2 zu behandeln. Andere Ursachen von neurologischen Symptomen, einschließlich vaskulärer Ereignisse, sollen ausgeschlossen werden. Eine intensivmedizinische supportive Therapie sollte für schwere oder lebensbedrohliche neurologische Toxizitäten bereitgestellt werden.

Wird bei einer neurologischen Toxizität gleichzeitig ein CRS vermutet, geben Sie:

- Kortikosteroiden entsprechend der aggressiveren Intervention auf Basis der Schweregrade des CRS und der neurologischen Toxizität in den Tabellen 1 und 2
- Tocilizumab entsprechend dem CRS-Schweregrad in Tabelle 1
- Antikonvulsiva entsprechend dem Schweregrad der neurologischen Toxizität in Tabelle 2.

**Tabelle 2: Einstufung und Behandlungsleitfaden bei neurologischer Toxizität (NT) / einschließlich ICANS**

Schweregrad der neurologischen Toxizität einschließlich Darstellung der Symptome <sup>a</sup>	Kortikosteroide und Antikonvulsiva
<p><b>Schweregrad 1*</b> Leicht oder asymptomatisch.</p> <p>oder</p> <p>ICE-Score 7-9<sup>b</sup></p> <p>oder</p> <p>Getrübter Bewusstseinszustand<sup>c</sup>: wacht spontan auf.</p>	<p>Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten.</p> <p>Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion beobachten.</p> <p>Wenn weniger als 72 Stunden nach der Infusion, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden für 2–3 Tage.</p>
<p><b>Schweregrad 2*</b> Moderat.</p> <p>oder</p> <p>ICE-Score 3-6<sup>b</sup></p> <p>oder</p> <p>Getrübter Bewusstseinszustand<sup>c</sup>: wacht auf Ansprache auf.</p>	<p>Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten.</p> <p>Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 Stunden für 2–3 Tage oder länger bei anhaltenden Symptomen. Bei einer Kortikosteroidexposition von insgesamt mehr als 3 Tagen ein Ausschleichen in Betracht ziehen.</p> <p>Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlimmert, die Dosis und/oder Häufigkeit von Dexamethason auf bis zu maximal 20 mg i.v. alle 6 Stunden erhöhen.</p> <p>Wenn nach weiteren 24 Stunden noch keine Besserung eintritt, die Symptome rasch fortschreiten oder lebensbedrohliche Komplikationen auftreten, Verabreichung von Methylprednisolon (2 mg/kg Aufsättigungsdosis, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf 4 Gaben pro Tag; innerhalb von 7 Tagen ausschleichen).</p>

<b>Schweregrad der neurologischen Toxizität einschließlich Darstellung der Symptome<sup>a</sup></b>	<b>Kortikosteroide und Antikonvulsiva</b>
<p><b>Schweregrad 3*</b> Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder Verlängerung des Aufenthalts; invalidisierend.</p> <p>oder</p> <p>ICE-Score 0-2<sup>b</sup> <i>wenn der ICE-Score 0 ist, der Patient aber aufweckbar ist (z. B. wach mit globaler Aphasie) und eine Beurteilung erfolgen kann.</i></p> <p>oder</p> <p>Getrübtter Bewusstseinszustand<sup>c</sup>: erwacht nur bei taktiler Reizung,</p> <p>Oder Krampfanfälle<sup>c</sup>, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeder klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet, oder</li> <li>• nicht-convulsive-Anfälle auf dem EEG, die bei Intervention abklingen,</li> </ul> <p>Oder erhöhter ICP<sup>c</sup>: fokales/lokales Ödem in der Neurobildgebung.</p>	<p>Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten.</p> <p>Behandlung mit Dexamethason 10 bis 20 mg i.v. alle 8 bis 12 Stunden. Kortikosteroide werden bei isolierten Kopfschmerzen Grad 3 nicht empfohlen.</p> <p>Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlimmert, auf Methylprednisolon eskalieren (Dosis und Häufigkeit wie bei Schweregrad 2).</p> <p>Bei Verdacht auf ein zerebrales Ödem, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosierte Methylprednisolon (1–2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen wie klinisch indiziert) und Cyclophosphamid 1,5 g/m<sup>2</sup> geben.</p>

Schweregrad der neurologischen Toxizität einschließlich Darstellung der Symptome <sup>a</sup>	Kortikosteroide und Antikonvulsiva
<p><b>Schweregrad 4*</b> Lebensbedrohlich.</p> <p>oder</p> <p>ICE-Score<sup>b</sup> 0</p> <p>oder</p> <p>Getrübter Bewusstseinszustand<sup>c</sup>, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Patient ist nicht aufweckbar oder benötigt starke oder sich wiederholende taktile Reize, um zu erwachen, oder</li> <li>• Stupor oder Koma,</li> </ul> <p>Oder Krampfanfälle<sup>c</sup>, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lebensbedrohlicher länger anhaltender Krampfanfall (&gt; 5 Minuten) oder</li> <li>• sich wiederholende klinische oder elektrische Anfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand,</li> </ul> <p>Oder motorische Befunde<sup>c</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tiefgreifende fokale motorische Schwäche wie z. B. Hemiparese oder Paraparese,</li> </ul> <p>Oder erhöhter ICP/Hirnödem<sup>c</sup>, mit Anzeichen/Symptomen wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diffuses Hirnödem in der Neurobildgebung oder</li> <li>• dezerebrale oder dekortikale Körperhaltung oder</li> <li>• Lähmung des VI. Hirnnervs oder</li> <li>• Papillenödem oder</li> <li>• Cushing-Triade.</li> </ul>	<p>Behandlung mit nicht sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten.</p> <p>Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden.</p> <p>Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlimmert, auf Methylprednisolon eskalieren (Dosierung und Häufigkeit wie bei Schweregrad 2).</p> <p>Bei Verdacht auf ein zerebrales Ödem, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1–2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen wie klinisch indiziert) und Cyclophosphamid 1,5 g/m<sup>2</sup> geben.</p>

EEG = Elektroenzephalogramm; ICE = Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*); ICP = intrakranieller Druck (*intracranial pressure*)

\* Einstufung nach NCI CTCAE oder ASTCT/ICANS

<sup>a</sup> Die Behandlung richtet sich nach dem schwerwiegendsten Ereignis, das nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen ist.

<sup>b</sup> Wenn der Patient aufweckbar ist und eine ICE-Beurteilung erfolgen kann, ist zu beurteilen: Orientierung (Orientierung bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); Benennung (Benennung von 3 Objekten, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); Befolgen von Anweisungen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie Ihre Augen und strecken Sie Ihre Zunge heraus“ = 1 Punkt); Schreiben (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt) und Aufmerksamkeit (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht aufweckbar und nicht in der Lage ist, eine ICE-Beurteilung durchzuführen (ICANS-Schweregrad 4) = 0 Punkte.

<sup>c</sup> Auf keine andere Ursache zurückzuführen.

### Infektionen und febrile Neutropenie

Breyanzi soll Patienten mit klinisch signifikanten aktiven Infektionen oder entzündlichen Erkrankungen nicht verabreicht werden. Nach Anwendung dieses Arzneimittels traten schwere – auch lebensbedrohliche oder tödliche – Infektionen auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten vor und nach der Anwendung auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Prophylaktische Antimikrobiotika sind gemäß den Standardleitlinien der Einrichtung zu verabreichen.

Nach der Behandlung mit Breyanzi wurde febrile Neutropenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), die mit einem CRS einhergehen kann. Bei einer febrilen Neutropenie ist auf eine Infektion zu untersuchen

und je nach medizinischer Indikation mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeitszufuhr und anderen supportiven Maßnahmen zu behandeln.

Patienten, die mit Breyanzi behandelt werden, können ein höheres Risiko für schwere/tödliche COVID-19-Infektionen haben. Die Patienten müssen auf die Bedeutung von Präventivmaßnahmen hingewiesen werden.

#### Virusreaktivierung

Bei immunsupprimierten Patienten kann es zur Virusreaktivierung (z. B. HBV, humanes Herpesvirus 6 [HHV-6]) kommen.

Manifestationen einer Virusreaktivierung können die Diagnose und eine angemessene Behandlung von CAR-T-Zell-bedingten unerwünschten Ereignissen erschweren und verzögern. Es sollten geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um diese Manifestationen von CAR-T-Zell-bedingten unerwünschten Ereignissen unterscheiden zu können.

Bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Therapien behandelt werden, kann eine HBV-Reaktivierung auftreten, die in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod führen kann. Bei Patienten mit HBV-Infektion in der Vorgeschichte wird eine prophylaktische antivirale Suppressionstherapie empfohlen, um eine HBV-Reaktivierung während und nach der Breyanzi-Therapie zu verhindern (siehe Abschnitt 5.1).

#### Serologische Tests

Ein Screening auf HBV, HCV und HIV ist vor der Entnahme der Zellen zur Herstellung des Arzneimittels durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Länger anhaltende Zytopenien

Nach der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der Behandlung mit Breyanzi können bei den Patienten über mehrere Wochen anhaltende Zytopenien auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Das Blutbild sollte vor und nach der Verabreichung von Breyanzi überwacht werden. Länger andauernde Zytopenien sind entsprechend den klinischen Leitlinien zu behandeln.

#### Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die mit Breyanzi behandelt werden, können eine B-Zell-Aplasie und eine daraus resultierende Hypogammaglobulinämie auftreten. Eine Hypogammaglobulinämie wurde bei Patienten, die mit Breyanzi behandelt wurden, sehr häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Immunglobulinspiegel sollten nach der Behandlung mit Breyanzi überwacht und gemäß den klinischen Leitlinien behandelt werden, einschließlich Vorkehrungen gegen Infektionen, Antibiotikaphylaxe und/oder Immunglobulin-Substitutionstherapie.

#### Sekundäres Malignom einschließlich mit T-Zell-Ursprung

Patienten, die mit Breyanzi behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. T-Zell-Malignome wurden nach der Behandlung von hämatologischen Malignomen mit einer auf BCMA oder CD19 gerichteten CAR-T-Zell-Therapie, einschließlich Breyanzi, berichtet. T-Zell-Malignome, einschließlich CAR-positiver Malignome, wurden innerhalb von Wochen und bis zu mehreren Jahren nach der Verabreichung einer auf CD19 oder BCMA gerichteten CAR-T-Zell-Therapie, berichtet. Es ist zu Todesfällen gekommen. Die Patienten sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Für den Fall, dass ein sekundäres Malignom mit T-Zell-Ursprung auftritt, sollte das Unternehmen kontaktiert werden, um Anweisungen zur Entnahme von Tumorproben zu Untersuchungszwecken zu erhalten.

### Tumorlysesyndrom (TLS)

Ein TLS kann bei Patienten, die CAR-T-Therapien erhalten, auftreten. Um das TLS-Risiko zu minimieren, sollten Patienten mit erhöhten Harnsäurespiegeln oder einer hohen Tumorlast vor der Infusion von Breyanzi Allopurinol oder eine alternative Prophylaxe erhalten. Anzeichen und Symptome eines TLS sind zu überwachen und entsprechend den klinischen Leitlinien zu behandeln.

### Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei der Infusion von Breyanzi können allergische Reaktionen auftreten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können auf Dimethylsulfoxid zurückzuführen sein.

### Übertragung eines Infektionserregers

Obwohl Breyanzi auf Sterilität und Mykoplasmen getestet wurde, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Breyanzi anwenden, sollten daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

### *Interferenz mit virologischen Tests*

Aufgrund begrenzter und kurzer Abschnitte identischer genetischer Informationen zwischen dem zur Herstellung von Breyanzi verwendeten lentiviralen Vektor und HIV kann das Ergebnis in einigen HIV-Nukleinsäuretests (*Nucleic Acid Test*, NAT) falschpositiv ausfallen.

### Vorherige Stammzelltransplantation (GvHD)

Wegen des potenziellen Risikos, dass Breyanzi eine GvHD verschlechtert, wird nicht empfohlen, dass Patienten, die nach einer allogenen Stammzelltransplantation an einer aktiven oder chronischen GvHD leiden, eine Behandlung mit Breyanzi erhalten.

### Langzeitnachbeobachtung

Die Patienten werden voraussichtlich in einem Register aufgenommen und über das Register an einer Nachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Breyanzi genauer zu beschreiben.

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 12,5 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mmol (oder 6,5 mg) Kalium pro Durchstechflasche. Dies ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter kontrollierter Kalium-Diät zu berücksichtigen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen beim Menschen durchgeführt.

### Monoklonale Antikörper, die gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor gerichtet sind (Anti-EGFR-mAbs)

Die langfristige Persistenz von CAR-T-Zellen könnte durch die anschließende Anwendung von Anti-EGFR-mAbs beeinflusst werden. Allerdings liegen nur begrenzte Informationen über die klinische Anwendung von Anti-EGFR-mAbs bei Patienten vor, die mit Breyanzi behandelt wurden.

## Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Breyanzi wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird für mindestens 6 Wochen vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Behandlung mit Breyanzi und bis zur immunologischen Wiederherstellung nach der Behandlung eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Vor Beginn der Breyanzi-Therapie muss bei gebärfähigen Frauen der Schwangerschaftsstatus mithilfe eines Schwangerschaftstests erhoben werden.

Informationen über die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung bei Patienten, die eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhalten, sind den Fachinformationen von Fludarabin und Cyclophosphamid zu entnehmen.

Die Expositionsdaten reichen nicht aus, um eine Empfehlung zur Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Breyanzi abzugeben.

#### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Lisocabtagen maraleucel bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Verabreichung an eine Schwangere für den Fötus schädlich sein kann (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist nicht bekannt, ob Lisocabtagen maraleucel potenziell auf den Fötus übergehen kann. Basierend auf dem Wirkmechanismus können die transduzierten Zellen, falls sie die Plazenta passieren, zu einer Schädigung des Fötus, einschließlich einer B-Zell-Lymphozytopenie, führen. Die Anwendung von Breyanzi bei Schwangeren oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird daher nicht empfohlen. Schwangere sollten hinsichtlich der potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden. Eine Schwangerschaft nach der Breyanzi-Therapie ist mit dem behandelnden Arzt zu besprechen.

Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Breyanzi behandelt worden sind, sollte die Untersuchung der Immunglobulinspiegel und der B-Zellen in Erwägung gezogen werden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lisocabtagen maraleucel in die Muttermilch oder auf das gestillte Kind übergeht. Stillende Frauen sollten über das potenzielle Risiko für das gestillte Kind informiert werden.

#### Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Lisocabtagen maraleucel auf die Fertilität vor.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Breyanzi kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Aufgrund des Potenzials von Breyanzi für neurologische Ereignisse, u. a. veränderter Gemütszustand oder Krampfanfälle, sollten Patienten, die Breyanzi erhalten, nach der Infusion von Breyanzi

mindestens 8 Wochen lang vom Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen absehen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

*Patienten, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten*

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden bei 177 Patienten, die eine Infusion mit Breyanzi erhielten, aus 3 gepoolten Studien, TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] und TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, Kohorte 2], festgestellt.

Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade waren Neutropenie (71 %), Anämie (45 %), CRS (45 %) und Thrombozytopenie (43 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren CRS (12 %), Neutropenie (3 %), bakterielle Infektionen (3 %), Infektionen mit einem nicht spezifizierten Erreger (3 %), Thrombozytopenie (2 %), febrile Neutropenie (2 %), Fieber (2 %), Aphasie (2 %), Kopfschmerzen (2 %), Verwirrtheitszustand (2 %), Lungenembolie (2 %), Anämie (1 %), Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt (1 %) und Tremor (1 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher waren Neutropenie (68 %), Thrombozytopenie (33 %), Anämie (31 %), Lymphopenie (17 %), Leukopenie (17 %), febrile Neutropenie (5 %) und bakterielle Infektionen (5 %).

*Patienten, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten*

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden bei 384 Patienten, die eine Infusion mit Breyanzi erhielten, aus 4 gepoolten Studien, TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, Kohorte 1, 3 und 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] und OUTREACH [017007], festgestellt.

Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade waren Neutropenie (68 %), Anämie (45 %), CRS (38 %), Ermüdung (37 %) und Thrombozytopenie (36 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren CRS (18 %), Infektion mit einem nicht spezifizierten Erreger (6 %), Fieber (4 %), Enzephalopathie (4 %), febrile Neutropenie (4 %), Neutropenie (3 %), Thrombozytopenie (3 %), Aphasie (3 %), bakterielle Infektionen (3 %), Tremor (3 %), Verwirrtheitszustand (3 %), Anämie (2 %) und Hypotonie (2 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher waren Neutropenie (64 %), Anämie (34 %), Thrombozytopenie (29 %), Leukopenie (25 %), Lymphopenie (9 %), Infektion mit einem nicht spezifizierten Erreger (8 %) und febrile Neutropenie (8 %).

### Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf den gepoolten Daten von 6 klinischen Studien (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, Kohorte 1, 2, 3 und 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003] und PILOT [017006]), bei 561 erwachsenen Patienten mit rezidiviertem/refraktärem (r/r) LBCL, definiert als DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die eine Dosis Lisocabtagen maraleucel innerhalb des Dosisbereichs von 44-120 x 10<sup>6</sup> CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen erhielten, und entsprechenden Berichten nach dem Inverkehrbringen. Die Nebenwirkungshäufigkeiten aus den klinischen Studien basieren auf den Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen jeglicher Ursache, bei denen ein Teil der für eine Nebenwirkung erfassten Ereignisse andere Ursachen haben kann.

Die berichteten Nebenwirkungen sind unten dargestellt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse gemäß MedDRA und nach Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt

definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$  bis  $< 1/100$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere geordnet.

**Tabelle 3. Nebenwirkungen, die bei Breyanzi beobachtet wurden**

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen <sup>a</sup>	Sehr häufig	Infektionen – Erreger nicht spezifiziert Bakterielle infektiöse Erkrankungen
	Häufig	Infektionserkrankungen durch Viren Infektionserkrankungen durch Pilze
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Sekundäres Malignom mit T-Zell-Ursprung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie Anämie Thrombozytopenie Leukopenie Lymphopenie
	Häufig	Febrile Neutropenie Hypofibrinogenämie
	Gelegentlich	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig	Zytokin-Freisetzungssyndrom Hypogammaglobulinämie
	Gelegentlich	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypophosphatämie
	Gelegentlich	Tumorlysesyndrom
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit
	Häufig	Delirium <sup>b</sup> Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen <sup>c</sup> Enzephalopathie <sup>d</sup> Schwindelgefühl <sup>e</sup> Tremor <sup>f</sup>
	Häufig	Aphasie <sup>g</sup> Periphere Neuropathie <sup>h</sup> Sehstörung <sup>i</sup> Ataxie <sup>j</sup> Geschmacksstörung <sup>k</sup> Kleinhirnsyndrom <sup>l</sup> Zerebrovaskuläre Erkrankung <sup>m</sup> Krampfanfall <sup>n</sup>
	Gelegentlich	Gesichtslähmung Hirnödem
	Nicht bekannt	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom <sup>*</sup>
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Tachykardie
	Häufig	Arrhythmie <sup>o</sup>
	Gelegentlich	Kardiomyopathie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypotonie
	Häufig	Hypertonie Thrombose <sup>p</sup>

<b>Systemorganklasse (SOC)</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten Dyspnoe <sup>q</sup>
	Häufig	Pleuraerguss Hypoxie
	Gelegentlich	Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit Diarrhoe Obstipation Abdominalschmerz Erbrechen
	Häufig	Gastrointestinalblutung <sup>r</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Akute Nierenschädigung <sup>s</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung Fieber Ödem <sup>t</sup>
	Häufig	Schüttelfrost
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

\* Ereignis wurde in klinischen Studien nicht systematisch erfasst.

<sup>a</sup> Infektionen und parasitäre Erkrankungen sind nach den übergeordneten MedDRA-Begriffen (*High Level Group Term*) gruppiert.

<sup>b</sup> Delirium umfasst Agitiertheit, Delirium, Wahn, Desorientiertheit, Halluzination, optische Halluzination, Reizbarkeit, Unruhe.

<sup>c</sup> Kopfschmerzen umfasst Kopfschmerzen, Migräne, Migräne mit Aura, Sinuskopfschmerzen.

<sup>d</sup> Enzephalopathie umfasst Amnesie, kognitive Störungen, Verwirrheitszustand, Depersonalisations-/Derealisationsstörung, getrübler Bewusstseinszustand, Aufmerksamkeitsstörungen, Enzephalopathie, flacher Affekt, Lethargie, Leukenzephalopathie, Bewusstseinsverlust, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, geistige Beeinträchtigung, veränderter Gemütszustand, Paranoia, Somnolenz, Stupor.

<sup>e</sup> Schwindelgefühl umfasst Schwindelgefühl, orthostatischer Schwindel, Präsynkope, Synkope.

<sup>f</sup> Tremor umfasst essentieller Tremor, Intentionstremor, Ruhetremor, Tremor.

<sup>g</sup> Aphasie umfasst Aphasie, desorganisierte Sprache, Dysarthrie, Dysphonie, langsame Sprache.

<sup>h</sup> Periphere Neuropathie umfasst demyelinisierende Polyneuropathie, Hyperästhesie, Hypästhesie, Hyporeflexie, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Sinnesempfindungsverlust.

<sup>i</sup> Sehstörung umfasst Blindheit, einseitige Erblindung, Blicklähmung, Mydriasis, Nystagmus, verschwommenes Sehen, Gesichtsfelddefekt, Sehverschlechterung.

<sup>j</sup> Ataxie umfasst Ataxie, Gangstörung.

<sup>k</sup> Geschmacksstörung umfasst Dysgeusie, Geschmacksstörung.

<sup>l</sup> Kleinhirnsyndrom umfasst Gleichgewichtsstörung, Dysdiadochokinese, Dyskinesie, Dysmetrie, beeinträchtigte Hand-Augen-Koordination.

<sup>m</sup> Zerebrovaskuläre Erkrankung umfasst Hirninfarkt, zerebrale Venenthrombose, intrakranielle Blutung, transitorische ischämische Attacke.

<sup>n</sup> Krampfanfall umfasst Krampfanfall, Status epilepticus.

<sup>o</sup> Arrhythmie umfasst Arrhythmie, Vorhofflimmern, kompletter atrioventrikulärer Block, atrioventrikulärer Block zweiten Grades, supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie.

<sup>p</sup> Thrombose umfasst tiefe Venenthrombose, Embolie, venöse Embolie, Lungenembolie, Thrombose, Thrombose der Vena cava, Venenthrombose, Venenthrombose einer Extremität.

<sup>q</sup> Dyspnoe umfasst akute respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, respiratorische Insuffizienz.

<sup>r</sup> Gastrointestinalblutung umfasst Magenblutung, Blutung eines gastrointestinalen Ulkus, Gastrointestinalblutung, Hämatochezie, Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt, Meläna, Rektalblutung, Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich.

<sup>s</sup> Akute Nierenschädigung umfasst akute Nierenschädigung, erhöhtes Kreatinin im Blut, verminderte glomeruläre Filtrationsrate, Nierenversagen, Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Nierenschädigung.

<sup>t</sup> Ödem umfasst generalisiertes Ödem, lokalisiertes Ödem, Ödem, Ödem im Genitalbereich, peripheres Ödem, periphere Schwellung, Skrotumödem, Schwellung.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Zytokin-Freisetzungssyndrom*

Ein CRS trat bei 45 % der Patienten mit einer vorangegangenen Therapielinie für LBCL auf; bei 1 % der Patienten handelte es sich um ein CRS von Grad 3 (keine Ereignisse mit tödlichem Verlauf). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4 Tage (Spanne: 1 bis 63 Tage, wobei die Obergrenze durch das Auftreten eines CRS ohne Fieber bei einem Patienten erreicht wurde). Die mediane Dauer des CRS betrug 4 Tage (Spanne: 1 bis 16 Tage).

Die häufigsten Manifestationen eines CRS waren Fieber (44 %), Hypotonie (12 %), Schüttelfrost (5 %), Hypoxie (5 %), Tachykardie (4 %), Kopfschmerz (3 %) und Ermüdung (2 %).

In klinischen Studien erhielten 42 von 177 (24 %) Patienten nach der Infusion von Breyanzi Tocilizumab und/oder ein Kortikosteroid zur Behandlung des CRS. 18 (10 %) Patienten erhielten nur Tocilizumab, 24 (14 %) Tocilizumab und ein Kortikosteroid und kein Patient erhielt nur Kortikosteroide.

Bei Patienten, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten, trat ein CRS bei 38 % der Patienten auf, 2 % davon hatten ein CRS von Grad 3 oder 4 (schwer oder lebensbedrohlich). Es kam zu keinen tödlichen Verläufen. Von den Patienten, die nach der Behandlung mit Breyanzi verstarben, hatten 4 ein CRS, das bis zum Tod andauerte. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4 Tage (Spanne: 1 bis 14 Tage) und die mediane Dauer betrug 5 Tage (Spanne: 1 bis 17 Tage).

Die häufigsten Manifestationen des CRS waren Fieber (38 %), Hypotonie (18 %), Tachykardie (13 %), Schüttelfrost (9 %) und Hypoxie (8 %).

In den klinischen Studien erhielten 74 von 384 Patienten (19 %) Tocilizumab und/oder ein Kortikosteroid zur Behandlung eines CRS nach der Infusion von Breyanzi. Siebenunddreißig Patienten (10 %) erhielten nur Tocilizumab, 29 (8 %) erhielten Tocilizumab und ein Kortikosteroid und 8 (2 %) erhielten nur Kortikosteroide. Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

### *Neurologische Nebenwirkungen*

Bei Patienten, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten, traten CAR-T-Zell-assoziierte neurologische Toxizitäten nach der Beurteilung des Prüfarztes bei 18 % der Patienten auf, die Breyanzi erhielten, darunter auch Ereignisse von Grad 3 bei 5 % der Patienten (keine Ereignisse mit tödlichem Verlauf). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses betrug 8 Tage (Spanne: 1 bis 63 Tage); 97 % aller neurologischen Toxizitäten traten in den ersten 8 Wochen nach der Infusion von Breyanzi auf. Die mediane Dauer der neurologischen Toxizitäten betrug 6 Tage (Spanne: 1 bis 89 Tage).

Die häufigsten neurologischen Toxizitäten umfassten Enzephalopathie (10 %), Tremor (8 %), Aphasie (5 %), Schwindelgefühl (2 %) und Kopfschmerz (1 %).

Bei Patienten, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten, traten CAR-T-Zell-assoziierte neurologische Toxizitäten nach der Beurteilung des Prüfarztes bei 26 % der Patienten auf, die Breyanzi erhielten, darunter auch Ereignisse von Grad 3 oder 4 bei 10 % der Patienten (keine Ereignisse mit tödlichem Verlauf). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses betrug 9 Tage (Spanne: 1 bis 66 Tage); 99 % aller neurologischen Toxizitäten traten in den ersten 8 Wochen nach der Infusion von Breyanzi auf. Die mediane Dauer der neurologischen Toxizitäten betrug 10 Tage (Spanne: 1 bis 84 Tage).

Die häufigsten neurologischen Toxizitäten waren Enzephalopathie (18 %), Tremor (9 %), Aphasie (8 %), Delirium (7 %), Kopfschmerzen (4 %), Ataxie (3 %) und Schwindelgefühl (3 %). Krampfanfälle (2 %) und Zerebralödem (0,3 %) traten bei mit Breyanzi behandelten Patienten

ebenfalls auf. Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung von neurologischen Toxizitäten.

Es liegen Berichte über Ereignisse mit tödlichem Verlauf von ICANS nach dem Inverkehrbringen vor.

#### *Febrile Neutropenie und Infektionen*

Febrile Neutropenie wurde bei 7 % der Patienten, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten, nach der Behandlung mit Breyanzi beobachtet und bei 9 % der Patienten, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien erhielten.

Zu Infektionen (aller Schweregrade) kam es bei 25 % der Patienten, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten. Infektionen von Grad 3 oder höher traten bei 10 % der Patienten auf. Infektionen von Grad 3 oder höher mit einem nicht spezifizierten Erreger traten bei 3 % der Patienten auf, bakterielle Infektionen bei 5 % der Patienten, und Virus- sowie Pilzinfektionen traten bei 2 % der Patienten bzw. bei keinem Patienten auf.

Zu Infektionen (aller Schweregrade) kam es bei 38 % der Patienten, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten. Infektionen von Grad 3 oder höher traten bei 12 % der Patienten auf. Infektionen Grad 3 oder höher mit einem nicht spezifizierten Erreger traten bei 8 % der Patienten auf, bakterielle Infektionen bei 4 % der Patienten und Virus- sowie Pilzinfektionen traten bei 1 % der Patienten auf.

Opportunistische Infektionen (alle Schweregrade) wurden bei 2 % der 177 mit Breyanzi behandelten Patienten beobachtet, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten. Opportunistische Infektionen von Grad 3 oder höher traten bei 1 % der Patienten auf. Opportunistische Infektionen (aller Schweregrade) wurden bei 3 % der 384 mit Breyanzi behandelten Patienten beobachtet, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten, wobei opportunistische Infektionen von Grad 3 oder höher bei 1 % der Patienten auftraten.

Für keinen der 177 mit Breyanzi behandelten Patienten, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten, wurde eine tödliche Infektion beobachtet. Von den 384 Patienten, die in den gepoolten LBCL-Studien mit Breyanzi behandelt wurden und zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten, wurde von 4 tödlich verlaufenen Infektionen berichtet. Eine davon wurde als tödlich verlaufene opportunistische Infektion gemeldet. Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

#### *Länger andauernde Zytopenien*

Zytopenien von Grad 3 oder höher traten an Tag 35 nach Behandlung mit Breyanzi bei 35 % der Patienten auf, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten, und umfassten Thrombozytopenie (28 %), Neutropenie (26 %) und Anämie (9 %).

Von den insgesamt 177 Patienten, die in den Studien TRANSFORM, PILOT und TRANSCEND WORLD (Kohorte 2) behandelt wurden und deren Laborbefunde an Tag 35 eine Thrombozytopenie Grad 3–4 (n = 50) oder eine Neutropenie Grad 3–4 (n = 26) oder eine Anämie Grad 3–4 (n = 15) anzeigten und für die im Rahmen der Verlaufskontrolle Laborergebnisse zur Zytopenie vorlagen, wurden Ergebnisse für die mediane Zeit (Minimum; Maximum) bis zum Abklingen (Rückbildung der Zytopenie zu Grad 2 oder niedriger) wie folgt in Tagen angegeben: Thrombozytopenie 31 Tage (4; 309); Neutropenie 31 Tage (17; 339) und Anämie 22 Tage (4; 64).

Zytopenien von Grad 3 oder höher, die an Tag 29 nach der Gabe von Breyanzi vorlagen, traten bei 38 % der Patienten auf, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten, und umfassten Thrombozytopenie (31 %), Neutropenie (21 %) und Anämie (7 %). Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

Von den insgesamt 384 Patienten, die in den Studien TRANSCEND, TRANSCEND WORLD (Kohorte 1, 3 und 7), PLATFORM und OUTREACH behandelt wurden und deren Laborbefunde an Tag 29 eine Thrombozytopenie Grad 3–4 (n = 117), eine Neutropenie Grad 3–4 (n = 80) oder eine

Anämie Grad 3–4 (n = 27) anzeigten und für die zur Verlaufskontrolle Laborergebnisse der Zytopenie vorlagen, wurden Ergebnisse für die mediane Zeit (Minimum; Maximum) bis zum Abklingen (Rückbildung der Zytopenie zu Grad 2 oder niedriger) wie folgt in Tagen angegeben: Thrombozytopenie 30 Tage (2; 329); Neutropenie 29 Tage (3; 337) und Anämie 15 Tage (3; 78).

#### *Hypogammaglobulinämie*

Eine Hypogammaglobulinämie als unerwünschtes Ereignis trat bei 7 % der Patienten auf, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten. Eine Hypogammaglobulinämie als unerwünschtes Ereignis trat bei 11 % der Patienten, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten, auf. Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

#### Immunogenität

Breyanzi hat das Potenzial Antikörper gegen dieses Arzneimittel zu induzieren. Die humorale Immunogenität von Breyanzi wurde mittels Bestimmung von Anti-CAR-Antikörpern vor und nach der Verabreichung gemessen. Bei Patienten, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten (TRANSFORM, PILOT und TRANSCEND WORLD, Kohorte 2), wurden vorbestehende anti-therapeutische Antikörper (ATA) festgestellt, und zwar bei 0,6 % (1/169) der Patienten, sowie behandlungsinduzierte ATA bei 4 % (7/168) der Patienten. In den gepoolten Studien wurden bei 9 % (29/309) der Patienten, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL (TRANSCEND und TRANSCEND WORLD, Kohorte 1 und 3) erhielten, vorbestehende ATA nachgewiesen und behandlungsinduzierte oder durch die Behandlung verstärkte ATA wurden bei 16 % (48/304) der Patienten nachgewiesen. Der Zusammenhang zwischen dem ATA-Status und der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik ist aufgrund der begrenzten Patientenzahl mit ATA noch nicht geklärt.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung **über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.**

### **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien in Bezug auf eine Überdosierung von Breyanzi vor.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XL08

#### Wirkmechanismus

Breyanzi ist eine gegen CD19 gerichtete, genetisch modifizierte, autologe zelluläre Immuntherapie, die in einer definierten Zusammensetzung zur Verringerung der CD8+- und CD4+-T-Zell-Dosisvariabilität angewendet wird. Der CAR besteht aus einem vom murinen monoklonalen Antikörper FMC63 abgeleiteten variablen Einzelkettenfragment (single-chain variable fragment, scFv), einer IgG4-Hinge-Region, einer CD28-Transmembrandomäne, einer kostimulatorischen 4-1BB (CD137)-Domäne sowie einer CD3-zeta-Aktivierungsdomäne. Der CD3-zeta-Signalweg ist ausschlaggebend für die Initiierung der T-Zell-Aktivierung und die Antitumor-Aktivität, während die 4-1BB (CD137)-Signaldomäne die Expansion und Persistenz von Breyanzi fördert (siehe auch Abschnitt 5.2).

Die Bindung des CAR an das auf der Zelloberfläche von Tumorzellen und normalen B-Zellen exprimierte CD19 induziert die Aktivierung und Proliferation von CAR-T-Zellen, die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und die zytotoxische Abtötung der Zielzellen.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *TRANSFORM*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Breyanzi wurde gegenüber der Standardtherapie (*standard of care*, SOC) in einer randomisierten, offenen multizentrischen Phase-3-Studie mit Parallelgruppen, TRANSFORM (BCM-003), bei erwachsenen Patienten mit großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), verglichen, die auf die Erstlinientherapie refraktär waren oder innerhalb von 12 Monaten nach dieser Therapie rezidierten. Die Patienten waren Kandidaten für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT). Die SOC bestand in einer Salvage-Chemoimmuntherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie (HDCT) und autologer HSZT. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), das nicht anderweitig spezifiziert war (*not otherwise specified*, NOS), *De-novo*- oder transformiertem indolentem NHL, hochmalignem B-Zell-Lymphom mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie (Double-/Triple-Hit-Lymphom [DHL/THL]), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), T-Zell/Histiozyten-reichem großzelligem B-Zell-Lymphom (THRBC) oder follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) gemäß WHO-Klassifikation 2016. Die Studie schloss Patienten mit ECOG Performance-Status  $\leq 1$  ein, und Patienten mit sekundärem ZNS-Lymphom konnten in die Studie BCM-003 eingeschlossen werden, wenn das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten vom Prüferarzt als positiv eingestuft wurde.

Die Einschluss- und Ausschlusskriterien waren so gewählt, dass eine ausreichende Organfunktion und ein für eine HSZT angemessenes Blutbild gegeben waren. Ausgeschlossen von der Studie waren Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 45 ml/min, einem Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wert  $> 5$ -fach der Obergrenze des Normalbereichs (ULN) oder einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)  $< 40\%$  und einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC)  $< 1,0 \times 10^9$  Zellen/l sowie einer Thrombozytenzahl  $< 50 \times 10^9$  Zellen/l ohne Knochenmarksbeteiligung.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Breyanzi oder SOC randomisiert. Die Randomisierung war nach dem Ansprechen auf die Erstlinientherapie und dem sogenannten *Secondary Age Adjusted International Prognostic Index* (sAAIPI) (0 bis 1 versus 2 bis 3) stratifiziert. Die zu Breyanzi randomisierten Patienten erhielten eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, bestehend aus Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag und Cyclophosphamid 300 mg/m<sup>2</sup>/Tag gleichzeitig über 3 Tage, mit anschließender Breyanzi-Infusion 2 bis 7 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion.

Im Breyanzi-Arm war eine Bridging-Chemotherapie zwischen der Apherese und dem Beginn der Lymphozytendepletion mit 1 Zyklus Chemoimmuntherapie (d. h. Rituximab, Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin [R-DHAP], Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid [R-ICE] oder Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin [R-GDP]) erlaubt. Alle in den SOC-Arm randomisierten Patienten erhielten 3 Zyklen einer Salvage-Chemoimmuntherapie (d. h. R-DHAP, R-ICE oder R-GDP). Patienten, die nach 3 Zyklen auf die Behandlung ansprachen (komplettes Ansprechen [*complete response*, CR] und partielles Ansprechen [*partial response*, PR]) sollten mit der HDCT und autologen HSZT fortfahren. Bei den Patienten, welche die Standardtherapie erhielten, war eine Behandlung mit Breyanzi erlaubt, wenn sie nach 3 Zyklen Salvage-Chemoimmuntherapie kein komplettes oder partielles Ansprechen erzielten oder zu irgendeinem Zeitpunkt eine Krankheitsprogression zeigten oder wenn der Patient aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit eine neue Therapie beginnen musste.

Von den 92 zu Breyanzi randomisierten Patienten erhielten 58 (63 %) eine Anti-Krebstherapie zur Kontrolle der Erkrankung (Bridging-Therapie), 89 (97 %) erhielten Breyanzi und 1 (1 %) Patient erhielt ein nicht konformes Präparat. Zwei Patienten erhielten kein Breyanzi. Von diesen

2 (2 %) Patienten erhielt 1 (1 %) wegen eines Herstellungsfehlers kein Breyanzi und 1 (1 %) Patient zog vor der Behandlung seine Einwilligung zurück. Die mediane Dosis Breyanzi betrug  $99,9 \times 10^6$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen (Spanne:  $97-103 \times 10^6$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen).

Von den 92 zur SOC randomisierten Patienten begannen 91 (99 %) Patienten die Behandlung. Ein (1 %) Patient zog seine Einwilligung vor Behandlungsbeginn zurück. Dreiundvierzig (47 %) Patienten schlossen die Chemoimmuntherapie, HDCT und HSZT ab. 58 (63 %) Patienten wurden nach dem Versagen der Standardbehandlung mit Breyanzi weiterbehandelt.

Die Wirksamkeitsanalysen basieren auf dem ITT-Analyseset (n = 184), das definiert war als alle zu einem Behandlungsarm randomisierte Patienten.

Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Verfügbarkeit des Produktes betrug 26 Tage (Spanne: 19 bis 84 Tage) und die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion betrug 36 Tage (Spanne: 25 bis 91 Tage).

Tabelle 4 fasst die Patienten- und Krankheitsmerkmale zur Baseline in der TRANSFORM-Studie zusammen.

**Tabelle 4: Demographische und krankheitsbezogene Merkmale für TRANSFORM zur Baseline (Intention-to-treat [ITT] Analyseset)**

Merkmals	Breyanzi (N = 92)	SOC (N = 92)
Medianes Alter, Jahre (Spanne)	60,0 (20; 74)	58,0 (26; 75)
≥ 65 bis < 75 Jahre, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥ 75 Jahre, n (%)	0	2 (2,2)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	44 (47,8)	61 (66,3)
Weiblich	48 (52,2)	31 (33,7)
ECOG-Performance-Status (bei Screening)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38)
Histologischer Subtyp der Erkrankung, n (%)		
DLBCL, NOS	53 (57,6)	50 (54,3)
DLBCL transformiert aus indolentem Lymphom	7 (7,6)	8 (8,7)
Hochmalignes B-Zell-Lymphom	22 (23,9)	21 (22,8)
PMBCL	8 (8,7)	9 (9,8)
FL3B	1 (1,1)	0
T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom	1 (1,1)	4 (4,3)
Chemorefraktär <sup>a</sup> , n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Refraktär <sup>b</sup> , n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Rezidiert <sup>c</sup> , n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)
Bestätigte ZNS-Beteiligung, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
Keine CR bei vorangegangenen Therapien, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

<sup>a</sup> Chemorefraktär ist definiert als stabile (*stable disease*, SD) oder progrediente Erkrankung (*progressive disease*, PD) nach dem letzten Chemotherapieregime.

<sup>b</sup> Der Status wurde als refraktär eingestuft, wenn der Patient eine SD, eine PD, ein PR oder CR mit Rezidiv vor Ablauf von 3 Monaten zeigte.

<sup>c</sup> Der Status wurde als rezidiert eingestuft, wenn der Patient ein CR erreicht hatte, und innerhalb von 3-12 Monaten ein Rezidiv auftrat.

Diese Studie zeigte statistisch signifikante Verbesserungen beim primären Endpunkt des ereignisfreien Überlebens (*event free survival*, EFS) und bei den wichtigsten sekundären Endpunkten der Rate des

kompletten Ansprechens (CR) und des progressionsfreien Überlebens (PFS), für Patienten, die zu Breyanzi im Vergleich zur Standardtherapie randomisiert wurden. Die Wirksamkeit basierte auf dem EFS, das von einer unabhängigen Prüfungskommission (*independent review committee*, IRC) anhand der Lugano-Kriterien von 2014 bestimmt wurde (Tabelle 5, Abbildung 1). Das EFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, bis zur Progression, dem Nichterreichen eines CR oder PR bis 9 Wochen nach der Randomisierung (nach 3 Zyklen Salvage-Chemoimmuntherapie und 5 Wochen nach der Breyanzi-Infusion) oder bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit, je nachdem was zuerst eintritt. In einer vordefinierten Interimsanalyse bei 80 % der Informationsfraktion (*information fraction*) mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 6,2 Monaten (Bereich 0,9 bis 20 Monate) während der Studie zeigte Breyanzi eine statistisch signifikante Verbesserung des EFS im Vergleich zum Standardtherapiearm (HR = 0,349 [95 %-KI: 0,229; 0,530], einseitiger p-Wert < 0,0001). Der p-Wert wurde mit 0,012 des zugewiesenen Alphas für die vordefinierte Interimsanalyse verglichen. Breyanzi zeigte eine Verbesserung im Vergleich zur Standardtherapie beim DLBCL (n = 60, HR: 0,357 [95 %-KI: 0,204; 0,625]) und HGBCL (n = 22, HR: 0,413 [95 %-KI: 0,189; 0,904]).

Die Ergebnisse der anschließenden primären Analyse (in Tabelle 5 und Abbildung 1 gezeigt), mit einem medianen Beobachtungszeitraum von 17,5 Monaten (Bereich 0,9 bis 37 Monate) während der Studie stimmten mit denen der Interimsanalyse überein.

**Tabelle 5: TRANSFORM-Studie: Ansprechrate, ereignisfreies Überleben, progressionsfreies Überleben bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem LBCL (ITT-Analyseset)**

Behandlungsergebnis <sup>a</sup>	Breyanzi-Arm (N = 92)	Standardtherapie-Arm (N = 92)
<b>Ereignisfreies Überleben, (Monate)</b>		
Anzahl der Ereignisse, n (%)	44 (47,8)	71 (77,2)
Median [95 %-KI] <sup>b</sup>	NE (9,5; NE)	2,4 (2,2; 4,9)
Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>c</sup>	0,356 [0,243; 0,522]	
<b>Rate des kompletten Ansprechens</b>		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
Zweiseitig [95 %-KI]	[63,7; 82,5]	[33,2; 54,2]
Einseitiger p-Wert <sup>d,e</sup>	< 0,0001	
<b>Progressionsfreies Überleben, (Monate)</b>		
Anzahl der Ereignisse, n (%)	37 (40,2)	52 (56,5)
Median [95 %-KI] <sup>b</sup>	NE (12,6; NE)	6,2 (4,3; 8,6)
Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>c</sup>	0,400 [0,261; 0,615]	
Einseitiger p-Wert <sup>d</sup>	< 0,0001	
<b>Gesamtüberleben (OS), (Monate)</b>		
Anzahl der Ereignisse, n (%)	28 (30,4)	38 (41,3)
Median [95 %-KI] <sup>b</sup>	NE (29,5; NE)	29,9 (17,9; NE)
Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>c</sup>	0,724 [0,443; 1,183]	

NE = nicht erreicht; KI = Konfidenzintervall.

<sup>a</sup> Nach den Lugano-Kriterien, beurteilt von einer unabhängigen Prüfungskommission.

<sup>b</sup> Kaplan-Meier-Schätzung

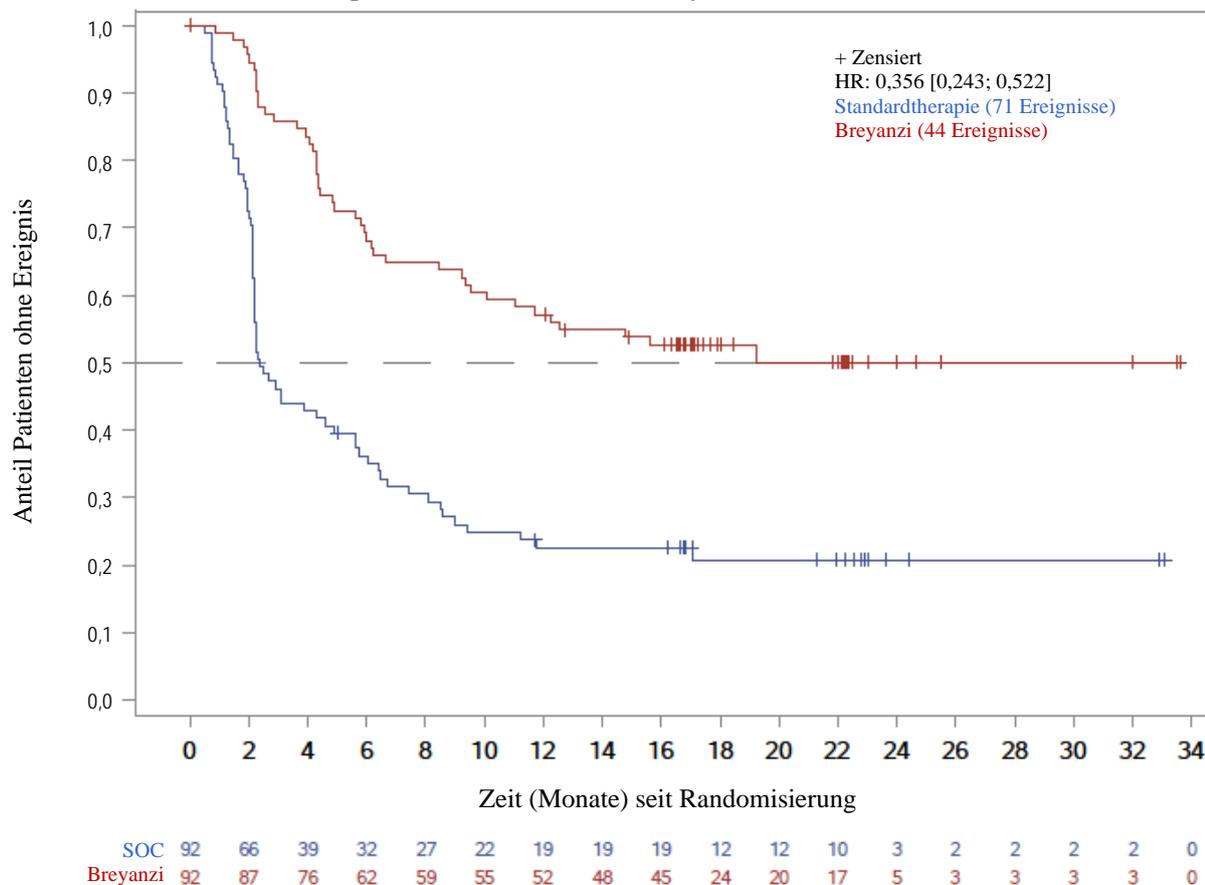
<sup>c</sup> Auf der Grundlage eines stratifizierten Proportional-Hazards-Modell nach Cox.

<sup>d</sup> Der p-Wert wurde mit 0,021 des zugewiesenen Alphas für die primäre Analyse verglichen.

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

Von den 92 Patienten im Breyanzi-Arm erreichten 80 (68 CR, 12 PR) ein Ansprechen mit einer Gesamtansprechrate von 87 %.

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens auf der Grundlage einer Beurteilung durch die IRC (ITT-Analyseset)**



HR: Hazard Ratio (stratifiziert), p-Wert (einseitig)

### TRANSCEND

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Breyanzi wurden in einer offenen, multizentrischen, einarmigen klinischen Studie, TRANSCEND (017001), bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) aggressivem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) untersucht. Geeignet waren Patienten  $\geq 18$  Jahre mit einem gemäß WHO-Klassifikation 2008 nicht anderweitig spezifizierten (NOS) r/r DLBCL, einschließlich einem aus indolentem Lymphom entstandenen DLBCL (transformiert aus einem folliculären Lymphom, Marginalzonenlymphom, einer chronischen lymphatischen Leukämie / einem kleinzelligen lymphozytischen Lymphom, Morbus Waldenström (Makroglobulinämie) oder andere) und einem hochmalignen B-Zell-Lymphom, einem primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) und einem folliculären Lymphom Grad 3B (FL3B), die mindestens 2 Therapielinien oder eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten hatten. Patienten mit anderen DLBCL-Subtypen wurden nicht in die Studie eingeschlossen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis wurde nicht bestimmt. Die Studie schloss Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status  $\leq 2$ , vorangegangener autologer und/oder allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) und sekundärer ZNS-Beteiligung des Lymphoms ein. Patienten mit einer vorangegangenen gegen CD19 gerichteten Therapie waren geeignet, sofern die CD19-Positivität durch eine Tumorbiopsie zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der gegen CD19 gerichteten Therapie bestätigt wurde. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min, einem Alanin-Aminotransferase-Wert  $> 5$ -fach der Obergrenze des Normalbereichs oder einer linksventrikulären Ejektionsfraktion  $< 40\%$  wurden von der Studie ausgeschlossen.

In Bezug auf das Blutbild bestanden keine Mindestanforderungen. Die Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn ihre Knochenmarkfunktion nach Einschätzung des Prüfarztes für eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion ausreichend war. Siehe Tabelle 6 für die demographischen und krankheitsbezogenen Baseline-Merkmale.

Die Behandlung bestand in einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LD), Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag und Cyclophosphamid 300 mg/m<sup>2</sup>/Tag für 3 Tage, gefolgt von Breyanzi 2 bis 7 Tage später.

Eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Bridging-Therapie) zwischen der Apherese und der Lymphozytendepletion war erlaubt. Von den 229 mit Breyanzi behandelten Patienten erhielten 137 (60 %) eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle; die Art und Dauer der Bridging-Therapie lagen im Ermessen des Prüfarztes.

Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Verfügbarkeit des Produkts betrug 24 Tage (Spanne: 17 bis 51 Tage). Zudem betrug die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion 38,5 Tage (Spanne: 27 bis 156 Tage).

Von den 298 Patienten, die leukapheresiert wurden, und für die Breyanzi innerhalb des Dosisbereichs von 44-120 x 10<sup>6</sup> CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen hergestellt wurde, erhielten 229 (77 %) Breyanzi und 69 (23 %) nicht. Bei 27 (39 %) dieser 69 Patienten war die Herstellung des Zellprodukts nicht erfolgreich, darunter 2 Patienten, die Breyanzi nicht erhielten, und 25 Patienten, die mit einem Prüfpräparat behandelt wurden, das die Freigabespezifikationen nicht erfüllte. Weitere 42 (61 %) Patienten wurden nicht mit Breyanzi behandelt. Die häufigsten Gründe dafür waren Tod des Patienten (n = 29) oder Krankheitskomplikationen (n = 6). Bei den Patienten, deren Behandlung innerhalb des Bereichs von 44-120 x 10<sup>6</sup> CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen lag, betrug die mediane Dosis von Breyanzi 87 x 10<sup>6</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen.

Für die Wirksamkeit waren 216 Patienten auswertbar (Analyseset für die Wirksamkeit). Nicht auswertbar für die Wirksamkeit waren 13 Patienten, darunter 10 Patienten, die zu Studienbeginn keine PET (Positronenemissionstomographie)-positive Erkrankung aufwiesen oder bei denen nach der Anti-Krebstherapie zur Kontrolle der Erkrankung keine PET-positive Erkrankung durch die unabhängige Prüfungskommission (Independent Review Committee, IRC) bestätigt wurde, sowie 3 Patienten aus anderen Gründen.

Tabelle 6 fasst die Patienten- und Krankheitsmerkmale zur Baseline der TRANSCEND-Studie zusammen.

**Tabelle 6: Demographische und krankheitsbezogene Merkmale für TRANSCEND zur Baseline**

<b>Merkmal</b>	<b>Alle leukapheresierten Patienten (N = 298)</b>	<b>Mit Breyanzi behandelte Patienten (N = 229)</b>
Medianes Alter, Jahre (Spanne)	62,0 (18, 82)	62,0 (18, 82)
≥ 65 Jahre, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 Jahre, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	197 (66,1)	153 (66,8)
Weiblich	101 (33,9)	76 (33,2)
Vorangegangene HSZT, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Autologe HSZT	100 (33,6)	84 (36,7)
Allogene HSZT	11 (3,7)	8 (3,5)
ECOG Performance-Status (bei Screening)		
ECOG 0–1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)

<b>Merkmal</b>	<b>Alle leukapheresierten Patienten (N = 298)</b>	<b>Mit Breyanzi behandelte Patienten (N = 229)</b>
Histologischer Subtyp der Erkrankung, n (%)		
DLBCL, NOS	142 (47,7)	117 (51,1)
DLBCL transformiert aus indolentem Lymphom	87 (29,2)	60 (26,2)
Hochmalignes B-Zell-Lymphom <sup>a</sup>	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Mediane Anzahl an Vortherapien (Spanne)	3 (1–12)	3 (1–8)
Chemorefraktär <sup>b</sup> , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Refraktär <sup>c</sup> , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Rezidiert <sup>d</sup> , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Sekundäres ZNS-Lymphom zum Zeitpunkt der Breyanzi-Infusion, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Unter Vortherapien nie ein CR erreicht, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

<sup>a</sup> MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie.

<sup>b</sup> Chemorefraktär ist definiert als stabile Erkrankung (SD) oder Krankheitsprogression (PD) nach dem letzten Behandlungsregime mit Chemotherapie oder Rezidiv < 12 Monate nach einer autologen Stammzelltransplantation.

<sup>c</sup> Der Status lautete refraktär, wenn der Patient kein komplettes Ansprechen (complete remission, CR) bei der letzten Vortherapie erreichte.

<sup>d</sup> Der Status lautete rezidiert, wenn der Patient ein komplettes Ansprechen (CR) bei der letzten Vortherapie erreichte.

Die Bewertung der Wirksamkeit erfolgte basierend auf dem primären Endpunkt, der Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR), und den sekundären Endpunkten, welche die CR-Rate und die Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) beinhalteten, durch eine unabhängige Prüfungskommission bestimmt (Tabelle 7 und Abbildung 2). Die mediane Nachbeobachtungsdauer im Rahmen der Studie betrug 20,5 Monate (Spanne 0,2 bis 60,9 Monate).

**Tabelle 7: TRANSCEND-Studie: Ansprechrte, Dauer des Ansprechens (Beurteilung durch die IRC)**

	<b>Alle leukapheresierten Patienten (N = 298)</b>	<b>Analyseset für die Wirksamkeit (N = 216)</b>
<b>Gesamtansprechrte<sup>a</sup>, n (%)</b> [95 %-KI]	179 (60,1) [54,3; 65,7]	157 (72,7) [66,2; 78,5]
Komplettes Ansprechen, n (%) [95 %-KI]	128 (43,0) [37,3; 48,8]	115 (53,2) [46,4; 60,0]
Partielles Ansprechen, n (%) [95 %-KI]	51 (17,1) [13,0; 21,9]	42 (19,4) [14,4; 25,4]
<b>Dauer des Ansprechens (DOR)<sup>a,b</sup> (Monate)</b>	n = 179	n = 157
Median	16,8	20,5
[95 %-KI] <sup>c</sup>	[8,0; NR]	[8,2; NR]
Spanne	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+
<b>DOR bei CR<sup>a,b</sup> als bestes Ansprechen (Monate)</b>	n = 128	n = 115
Median	26,1	26,1
[95 %-KI] <sup>c</sup>	[23,1; NR]	[23,1; NR]
Spanne	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+

KI = Konfidenzintervall; CR = komplettes Ansprechen; IRC = unabhängige Prüfungskommission; KM = Kaplan-Meier; NR = nicht erreicht

<sup>a</sup> Nach den Lugano-Kriterien von 2014, bewertet durch die IRC.

<sup>b</sup> Todesfälle nach Einleitung der Krebstherapie wurden als Ereignisse betrachtet.

<sup>c</sup> KM-Methode für 2-seitige 95 % KIs verwendet.

+ Laufend.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen (CR oder partielles Ansprechen [partial response, PR]) betrug 1,0 Monate (Spanne: 0,7 bis 8,9 Monate). Die mediane Zeit bis zum CR betrug 1,0 Monate (Spanne: 0,8 bis 12,5 Monate). Die Dauer des Ansprechens war bei Patienten, die eine CR erreichten, länger als bei Patienten, deren bestes Ansprechen eine PR war.

In der TRANSCEND-Studie wurden sechs Patienten mit einem sekundären ZNS-Lymphom behandelt und waren im Hinblick auf die Wirksamkeit auswertbar. Drei dieser sechs Patienten erzielten ein CR; 2 von 3 Patienten hatten ein dauerhaftes Ansprechen über 23 Monate, das bei Abschluss der Studie noch anhielt. Das Sicherheitsprofil dieser Patienten mit sekundärem ZNS-Lymphom entsprach dem in der Gesamtpopulation beobachteten.

Im Analyseset für die Wirksamkeit betragen die ORR-Ergebnisse bei PMBCL und FL3B 79 % (11/14 Patienten) bzw. 100 % (4/4 Patienten). Die CR-Raten betragen 50 % für PMBCL und 100 % für FL3B. Das Sicherheitsprofil war über diese Subtypen hinweg konsistent.

Im Analyseset für die Wirksamkeit betragen die ORR-Ergebnisse bei Patienten mit DLBCL, das aus einem vorangegangenen indolenten Lymphom eines folliculären Lymphoms (FL), eines Marginalzonenlymphoms (MZL), einer chronischen lymphatischen Leukämie / einem kleinzelligen lymphozytischen Lymphom (CLL/SLL) und Morbus Waldenström (Waldenstrom macroglobulinemia, WM) transformierte (t), 86 % (38/44 Patienten), 43 % (3/7 Patienten), 50 % (2/4 Patienten) bzw. 50 % (1/2 Patienten). Die CR-Raten betragen 61,4 % für tFL, 29 % für tMZL, 25 % für tCLL/SLL (Richter-Transformation) und 0 % für tWM. Das Sicherheitsprofil war über diese Subtypen hinweg konsistent. Dauerhaftes Ansprechen (d. h. DOR  $\geq$  12 Monate) wurde bei Patienten mit tFL und tMZL beobachtet, es liegen jedoch nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit tCLL/SLL (4 Patienten) und tWM (2 Patienten) vor, bei denen maximale DORs von 2 bzw. 5,3 Monaten beobachtet wurden. Das Sicherheitsprofil war über diese Subtypen hinweg konsistent.

In der klinischen Studie zu Breyanzi waren 89 (39 %) der 229 Patienten in der TRANSCEND-Studie 65 Jahre oder älter und 19 (8 %) waren 75 Jahre oder älter. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Breyanzi, die bei diesen Patienten beobachtet wurde, war ähnlich wie bei jüngeren Patienten.

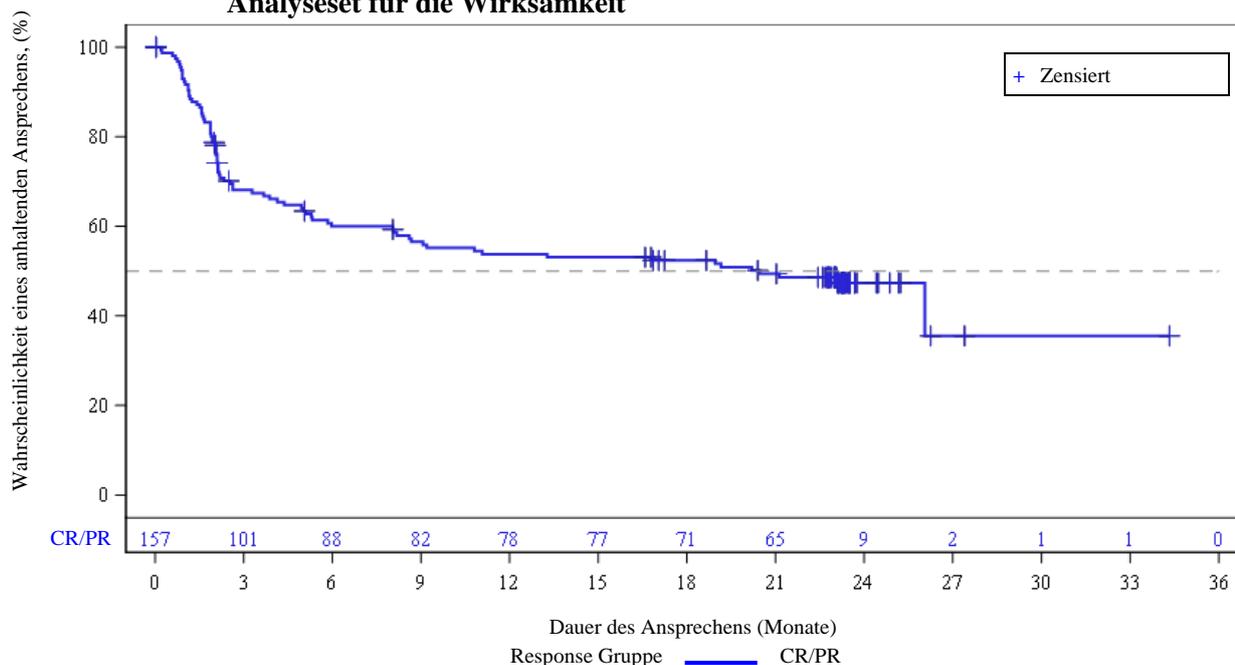
Elf Patienten waren mit einer gegen CD19 gerichteten Therapie vorbehandelt und zeigten ähnliche Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse wie die Gesamtpopulation. Alle Patienten wiesen vor der Breyanzi-Infusion eine CD19-Expression auf.

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Breyanzi bei Patienten mit einem ECOG Performance-Status von 2 vor der Apherese (4 Patienten) und bei Patienten mit vorangegangener allogener HSZT (8 Patienten) vor.

Von den 229 mit Breyanzi behandelten Patienten erhielten die meisten Patienten (n = 209) Breyanzi im empfohlenen CD4:CD8-Verhältnis von 0,8 bis 1,2. Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Breyanzi außerhalb dieser Spanne des CD4:CD8-Verhältnisses vor (n = 19 über 1,2; n = 1 unter 0,8), was daher die Interpretation der Daten in dieser Subgruppe einschränkt.

Von den 115 Patienten, die eine CR erreichten, hatten 82 (71 %) eine Remission von mindestens 6 Monaten Dauer und 74 (64 %) eine Remission von mindestens 12 Monaten Dauer.

**Abbildung 2: Dauer des Ansprechens von Respondern, beurteilt durch die IRC, TRANSCEND Analyseset für die Wirksamkeit**



CR = komplettes Ansprechen; PR = partielles Ansprechen.  
Todesfälle nach Einleitung der Krebsbehandlung wurden als Ereignisse betrachtet.

Elf Patienten mit anamnestisch bekannter Hepatitis B oder Hepatitis C wurden mit Breyanzi behandelt, ohne dass es zu einer Reaktivierung der Hepatitis kam. Diese Patienten erhielten eine antivirale Suppressionstherapie entsprechend den klinischen Leitlinien (siehe Abschnitt 4.4).

#### TRANSCEND WORLD

TRANSCEND WORLD ist eine noch laufende, einarmige, multizentrische Phase 2-Studie. Der Zweck ihrer Kohorte 1 besteht darin, klinische Erfahrung mit Breyanzi in Europa bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom ab der dritten Therapielinie (3L+) zu sammeln, definiert als r/r DLBCL (DLBCL NOS [de novo], transformiertes FL), hochmalignes B-Zell-Lymphom mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie und FL3B gemäß WHO-Klassifikation 2016. Patienten, die mit einer gegen CD19 gerichteten Therapie vorbehandelt waren, wurden ausgeschlossen. Die demographischen und krankheitsbezogenen Baseline-Merkmale sind in Tabelle 8 unten dargestellt.

**Tabelle 8: Demographische und krankheitsbezogene Merkmale in der TRANSCEND WORLD-Studie zur Baseline (Kohorte 1)**

Merkmals	Alle leukapheresierten Patienten (N = 45)	Mit Breyanzi behandelte Patienten (N = 36)
Medianes Alter, Jahre (Spanne)	64,0 (26; 73)	61,5 (26,0; 72,0)
≥ 65 Jahre, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 Jahre, n (%)	0	0
Geschlecht, n (%)		
Männlich	30 (66,7)	25 (69,4)
Weiblich	15 (33,3)	11 (30,6)
Vorangegangene HSZT, n (%)		
Autologe HSZT	14 (31,1)	12 (33,3)
Allogene HSZT	0	0

<b>Merkmal</b>	<b>Alle leukapheresierten Patienten (N = 45)</b>	<b>Mit Breyanzi behandelte Patienten (N = 36)</b>
ECOG Performance-Status (beim Screening)		
ECOG 0, n (%)	26 (57,8)	19 (52,8)
ECOG 1, n (%)	18 (40,0)	16 (44,4)
ECOG 2, n (%)	1 (2,2)	1 (2,8)
Histologischer Subtyp der Erkrankung, n (%)		
DLBCL, NOS	36 (80,0)	31 (86,1)
Hochmalignes B-Zell-Lymphom <sup>a</sup>	7 (15,6)	4 (11,1)
PMBCL	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Chemorefraktär <sup>b</sup> , n (%)	37 (82,2)	29 (80,6)
Refraktär <sup>c</sup> , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Rezidiert <sup>d</sup> , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

<sup>a</sup>MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie.

<sup>b</sup>Chemorefraktär ist definiert als stabile Erkrankung (SD) oder Krankheitsprogression (PD) nach dem letzten Behandlungsregime mit Chemotherapie oder Rezidiv < 12 Monate nach einer autologen Stammzelltransplantation.

<sup>c</sup>Der Status lautete refraktär, wenn der Patient weniger als ein komplettes Ansprechen (CR) bei der letzten Vortherapie erreichte.

<sup>d</sup>Der Status lautete rezidiert, wenn der Patient ein komplettes Ansprechen (CR) bei der letzten Vortherapie erreichte.

Zum Zeitpunkt des jüngsten Datenschnitts (28. Oktober 2021) waren 45 Patienten in Kohorte 1 leukapheresiert und 36 Patienten mit Breyanzi behandelt worden. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 15,8 Monate. Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Verfügbarkeit des Produkts betrug 29 Tage (Spanne: 24 bis 38 Tage). In der mit Breyanzi behandelten Gruppe betrug die ORR 61,1 % (95 %-KI: 43,5–76,9) und die CR-Rate betrug 33,3 % (95 %-KI: 18,6–51,0). Die Krankheitslast und die demographischen Daten zur Baseline deuteten auf eine fortgeschrittene, aggressive Krankheit hin. Das Sicherheitsprofil von Breyanzi entsprach dem der gesamten gepoolten Sicherheitspopulation. Siehe Abschnitt 4.8 zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Lisocabtagen maraleucel.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Breyanzi eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von reifen B-Zell-Neoplasien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach der Infusion zeigte Breyanzi zunächst eine Expansion, gefolgt von einem bi-exponentiellen Rückgang. In der TRANSCEND-Studie wurde bei Patienten mit zwei oder mehr vorangegangenen Therapielinien zur Behandlung eines LBCL die mediane Zeit zur maximalen Expansion im peripheren Blut 11 Tage nach der ersten Infusion erreicht. Breyanzi war für bis zu 2 Jahre im peripheren Blut nachweisbar.

Bei Patienten, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL (TRANSFORM) erhielten, lag die mediane  $C_{max}$  bei Respondern (N = 76) und Non-Respondern (N = 7) bei 33.285 bzw. 95.618 Kopien/ $\mu$ g. Die mediane  $AUC_{0-28d}$  bei Respondern und Non-Respondern lag bei 268.887 bzw. 733.406 Tag\*Kopien/ $\mu$ g.

In der TRANSCEND-Studie hatten Responder (N = 150) eine 2,85-fach höhere mediane  $C_{max}$  als Non-Responder (N = 45) (33.766,0 vs. 11.846,0 Kopien/ $\mu$ g). Responder hatten eine 2,22-fach höhere mediane  $AUC_{0-28d}$  als Non-Responder (257.769,0 vs. 116.237,3 Tag\*Kopien/ $\mu$ g).

In der TRANSCEND-Studie hatten Patienten < 65 Jahre (N = 145) eine 2,93-fach höhere mediane  $C_{max}$  und 2,35-fach höhere  $AUC_{0-28d}$  als Patienten  $\geq 65$  Jahre (N = 102, darunter 77 Patienten im Alter von 65 – 74 Jahren, 24 im Alter von 75 – 84 Jahren und 1 im Alter von  $\geq 85$  Jahren). Geschlecht und Körpergewicht standen in keinem eindeutigen Zusammenhang mit der  $C_{max}$  und der  $AUC_{0-28d}$ .

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es wurden keine Genotoxizitäts-Assays und Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

*In-vitro*-Expansionsstudien mit gesunden Spendern und Patienten ergaben keine Hinweise auf Transformation und/oder Immortalisierung sowie keine bevorzugte Integration in der Nähe wichtiger Gene in Breyanzi-T-Zellen.

Angesichts der Art des Produkts wurden keine nicht-klinischen Studien in Bezug auf Fertilität, Reproduktion und Entwicklung durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Cryostor CS10  
Natriumchlorid  
Natriumgluconat  
Natriumacetat-Trihydrat  
Kaliumchlorid  
Magnesiumchlorid  
Humanalbumin  
N-Acetyl-DL-Tryptophan  
Octansäure  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

In der ungeöffneten Durchstechflasche, wenn es in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff aufbewahrt wird

13 Monate.

Nach dem Auftauen

Das Arzneimittel sollte nach dem Auftauen sofort angewendet werden. Die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen während des Gebrauchs sollten 2 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C–25 °C) nicht überschreiten.

Nicht wieder einfrieren.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Breyanzi ist in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff ( $\leq -130$  °C) tiefgekühlt zu lagern und zu transportieren und muss im gefrorenen Zustand bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist,

um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Gabe an den Patienten zur Verfügung stehen. Aufgetautes Arzneimittel darf nicht wieder eingefroren werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Breyanzi wird in Durchstechflaschen aus Cyclo-Olefin-Copolymer zur Kryokonservierung bereitgestellt. Jede 5-ml-Durchstechflasche enthält 4,6 ml der Zelldispersion.

Die CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (CD8+-Zellkomponente oder CD4+-Zellkomponente) werden je nach Konzentration der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen im kryokonservierten Zellprodukt in Einzelkartons mit bis zu 4 Durchstechflaschen von jeder Komponente bereitgestellt.

Die Kartons mit der CD8+-Zellkomponente und der CD4+-Zellkomponente sind in einem einzelnen Umkarton enthalten.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

### Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

- Breyanzi muss innerhalb des Behandlungszentrums in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältern transportiert werden.
- Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige der Gesundheitsberufe müssen daher bei der Handhabung von Breyanzi angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Schutzhandschuhe, Schutzkleidung und Augenschutz tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

### Vorbereitung vor der Anwendung

#### *Vor dem Auftauen der Durchstechflaschen*

- Überprüfen Sie die Identität des Patienten durch Abgleich mit den Patientenidentifikatoren auf dem Versandbehälter.
- Breyanzi besteht aus CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen, die als getrennte CD8+- und CD4+-Zellkomponenten formuliert sind. Für jede Zellkomponente gibt es eine separate Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC). Lesen Sie die RfIC (im Versandbehälter innen angebracht) mit den Hinweisen zur Anzahl der benötigten Spritzen und zu dem zu verabreichenden Volumen der CD8+- und CD4+-Zellkomponenten (mit der RfIC werden Spritzenetiketten bereitgestellt).
- Bestätigen Sie den Infusionstermin im Voraus und legen Sie den Beginn des Auftauens von Breyanzi so, dass Breyanzi zur Infusion zur Verfügung steht, wenn der Patient bereit ist.

**Hinweis:** Sobald die Durchstechflaschen mit den CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (CD8+- und CD4+-Zellkomponenten) aus der Gefrierlagerung entnommen wurden, muss man sie vollständig auftauen lassen und die Zellen innerhalb von 2 Stunden verabreichen.

#### *Auftauen der Durchstechflaschen*

- Überprüfen Sie die Identität des Patienten durch Abgleich mit den Patientenidentifikatoren auf dem Umkarton und der beigefügten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC).
- Nehmen Sie den Karton mit der CD8+-Zellkomponente und den Karton mit der CD4+-Zellkomponente aus dem Umkarton.
- Öffnen Sie jeden inneren Karton und prüfen Sie die Durchstechflasche(n) visuell auf Schäden. Sollten Durchstechflaschen beschädigt sein, setzen Sie sich mit dem Unternehmen in Verbindung.
- Nehmen Sie die Durchstechflaschen vorsichtig aus den Kartons heraus, platzieren Sie sie auf eine Schutzunterlage und lassen Sie sie bei Raumtemperatur auftauen. Tauen Sie alle

Durchstechflaschen gleichzeitig auf. **Achten Sie darauf, die CD8+- und die CD4+-Zellkomponenten getrennt zu halten.**

#### *Zubereitung der Dosis*

- Abhängig von der Konzentration CAR-positiver lebensfähiger T-Zellen in jeder Komponente kann jeweils mehr als eine Durchstechflasche der CD8+- und der CD4+-Zellkomponente erforderlich sein, um eine Dosis herzustellen. Für jede gelieferte Durchstechflasche mit CD8+- oder CD4+-Zellkomponente soll eine separate Spritze vorbereitet werden.

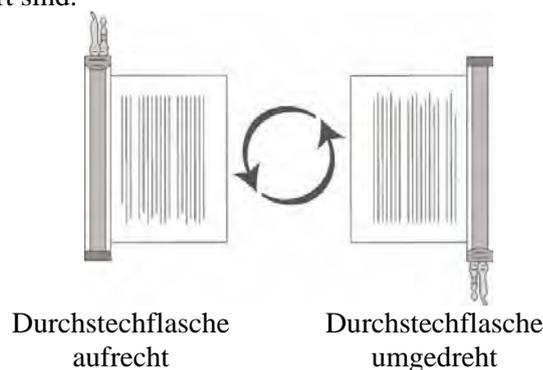
**Hinweis: Das aufzuziehende und zu infundierende Volumen kann für jede Komponente verschieden sein.**

- Jede 5-ml-Durchstechflasche enthält ein extrahierbares Gesamtvolumen von 4,6 ml an T-Zellen der CD8+- oder CD4+-Zellkomponente. Auf der beigefügten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) für jede Komponente ist das Volumen (ml) der Zellen angegeben, das in die Spritze aufgezogen werden muss. Verwenden Sie die kleinste erforderliche Spritze mit Luer-Lock-Spitze (1 ml bis 5 ml), um das spezifische Volumen aus jeder Durchstechflasche aufzuziehen. Eine 5-ml-Spritze sollte nicht für Volumina unter 3 ml verwendet werden.
- **Bereiten Sie zuerst die Spritze(n) für die CD8+-Zellkomponente vor.** Überprüfen Sie, dass die Patientenidentifikatoren auf dem Etikett der Spritze für die CD8+-Zellkomponente mit den Patientenidentifikatoren auf dem Etikett der Durchstechflasche der CD8+-Zellkomponente übereinstimmen. Kleben Sie die Spritzenetiketten für die CD8+-Zellkomponente auf die Spritze(n), bevor Sie das erforderliche Volumen in die Spritze(n) aufziehen.
- Wiederholen Sie diesen Vorgang für die CD4+-Zellkomponente.

**Hinweis:** Es ist wichtig zu prüfen, dass das für jede Zellkomponente aufgezogene Volumen mit dem Volumen übereinstimmt, das auf der beigefügten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) angegeben ist.

Beim Aufziehen des erforderlichen Volumens der Zellen aus jeder Durchstechflasche in eine separate Spritze sind folgende Anweisungen zu beachten:

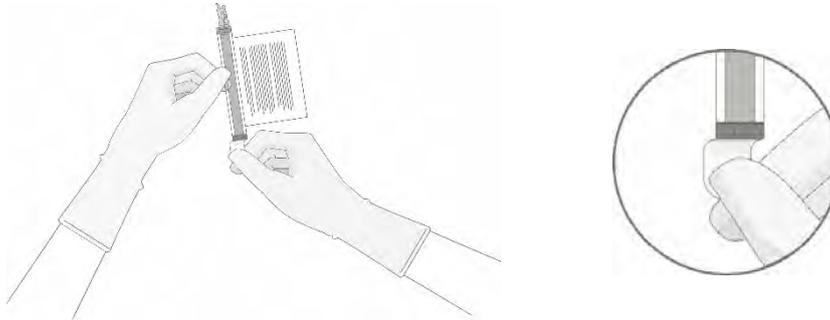
1. Halten Sie die aufgetaute(n) Durchstechflasche(n) aufrecht und drehen Sie die Durchstechflasche(n) vorsichtig um, damit sich das Zellprodukt mischt. Wenn Verklumpungen zu sehen sind, drehen Sie die Durchstechflasche(n) so lange um, bis sich die Verklumpungen aufgelöst haben und die Zellen gleichmäßig resuspendiert sind.



2. Prüfen Sie die aufgetaute(n) Durchstechflasche(n) visuell auf Schäden oder Undichtigkeit. Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn sie beschädigt ist oder sich darin enthaltene Verklumpungen nicht auflösen; wenden Sie sich bitte an das Unternehmen. Die Flüssigkeit in den Durchstechflaschen sollte leicht opak bis opak, farblos bis gelb oder bräunlich-gelb sein.

3. Entfernen Sie die Polyaluminiumabdeckung (sofern vorhanden) von der Unterseite der Durchstechflasche und reinigen Sie das Septum der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie es an der Luft trocknen bevor Sie Fortfahren.

**HINWEIS:** Das Fehlen der Polyaluminiumabdeckung beeinträchtigt die Sterilität der Durchstechflasche nicht.

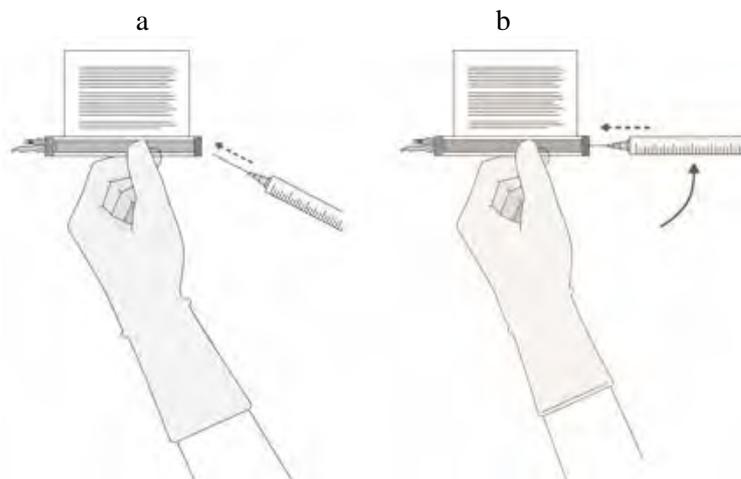


4. Halten Sie die Durchstechflasche(n) aufrecht und schneiden Sie die Versiegelung am Schlauch auf der Oberseite der Durchstechflasche direkt über dem Filter auf, um die Entlüftung der Durchstechflasche zu öffnen.

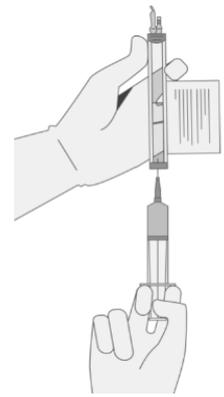
**HINWEIS:** Achten Sie sorgfältig darauf, den korrekten Schlauch mit dem Filter zu wählen. Schneiden Sie NUR den Schlauch mit dem Filter auf.



5. Halten Sie eine 20-Gauge-Nadel, 1–1½ Zoll, mit der Öffnung der Nadelspitze weg vom Septum des Entnahmeports.
- Führen Sie die Nadel in einem Winkel von 45°–60° in das Septum ein, um das Septum des Entnahmeports zu durchstoßen.
  - Vergrößern Sie den Winkel der Nadel allmählich, während Sie die Nadel in die Durchstechflasche schieben.



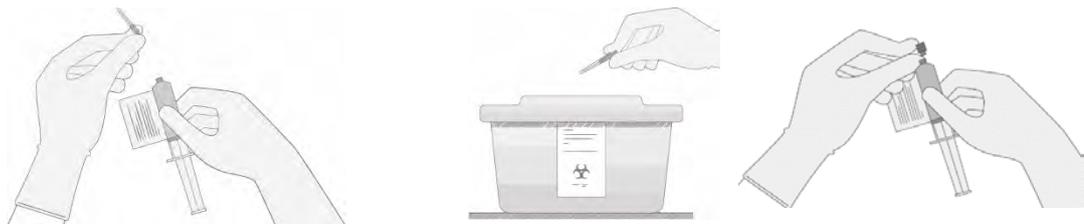
6. Ziehen Sie langsam das Zielvolumen (wie es in der beigefügten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) angegeben ist) OHNE Luft in die Spritze auf.



7. Kontrollieren Sie die Spritze sorgfältig auf Anzeichen von Verunreinigungen, bevor Sie fortfahren. Wenn Verunreinigungen vorhanden sind, wenden Sie sich an das Unternehmen.
8. Überprüfen Sie, dass das Volumen der CD8+/CD4+-Zellkomponente mit dem für die relevante Komponente in der beigefügten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) angegebenen Volumen übereinstimmt.

Wenn Sie das Volumen überprüft haben, halten Sie Durchstechflasche und Spritze horizontal und ziehen Sie die Spritze/Nadel aus der Durchstechflasche heraus.

Lösen Sie vorsichtig die Nadel von der Spritze und setzen Sie die Verschlusskappe auf die Spritze auf.



9. Halten Sie die Durchstechflasche weiterhin horizontal und legen Sie sie in den Karton zurück, damit keine Flüssigkeit aus der Durchstechflasche austritt.
10. Entsorgen Sie etwaige Reste von Breyanzi.

### Anwendung

Weitere Hinweise zur Anwendung sind Abschnitt 4.2 zu entnehmen.

- Spülen Sie alle Infusionsleitungen vor und nach jeder Anwendung der CD8+- oder CD4+-Zellkomponenten mit intravenöser Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).
- Verabreichen Sie die CD8+-Zellkomponente zuerst. Das gesamte Volumen der CD8+-Zellkomponente wird intravenös mit einer Infusionsgeschwindigkeit von etwa 0,5 ml/Minute über den nächstgelegenen Infusionsleitungsanschluss oder den Y-Verbinder (Huckepack-Verbinder) gegeben.
- Wenn mehr als eine Spritze erforderlich ist, um die vollständige Dosis der CD8+-Zellkomponente zu erzielen, verabreichen Sie die Volumina der einzelnen Spritzen direkt nacheinander, ohne zwischen den Gaben der Spritzeninhalte zu pausieren (es sei denn, es liegt ein klinischer Grund vor, der eine Unterbrechung der Dosisgabe erfordert, z. B. eine Infusionsreaktion). Nach Verabreichung der CD8+-Zellkomponente ist die Infusionsleitung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zu spülen.
- Verabreichen Sie die CD4+-Zellkomponente sofort, nachdem die Gabe der CD8+-Zellkomponente beendet ist. Beachten Sie die gleichen Schritte und verwenden Sie die gleiche Infusionsgeschwindigkeit wie sie oben für die CD8+-Zellkomponente beschrieben sind. Spülen Sie nach der Anwendung der CD4+-Zellkomponente die Infusionsleitung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %). Verwenden Sie eine ausreichende Menge

Natriumchlorid-Injektionslösung, um den Schlauch und den intravenösen Katheter in seiner ganzen Länge zu spülen. Die Dauer der Infusion kann variieren und beträgt in der Regel weniger als 15 Minuten pro Komponente.

#### Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition

- Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Breyanzi in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

#### Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

- Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Breyanzi in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1631/001

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. April 2022

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN  
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE  
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Celgene Corporation  
556 Morris Avenue  
Summit, New Jersey 07901  
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### • **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### • **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Kernelemente:

#### Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifizierung des Behandlungszentrums gemäß dem Programm für die kontrollierte Distribution

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass die Krankenhäuser und ihre zugehörigen Einrichtungen, die Breyanzi abgeben, gemäß dem vereinbarten Programm zur kontrollierten Distribution qualifiziert sind, indem:

- vor der Infusion von Breyanzi der unmittelbare Zugang zu einer Dosis Tocilizumab pro Patient am Zentrum sichergestellt wird. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis auch Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (*shortage catalogue*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss sichergestellt werden, dass geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung des CRS im Behandlungszentrum zur Verfügung stehen.
- das an der Behandlung eines Patienten beteiligte medizinische Fachpersonal das entsprechende Schulungsprogramm abgeschlossen hat.

#### Schulungsprogramm

Vor der Markteinführung von Breyanzi in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

#### Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal

Sämtliches medizinisches Fachpersonal, das voraussichtlich Breyanzi verschreibt, abgibt und verabreicht, soll einen Leitfaden für medizinisches Fachpersonal erhalten, mit Informationen über:

- die Identifizierung eines CRS und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen einschließlich ICANS;
- die Behandlung eines CRS und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen einschließlich ICANS;
- die angemessene Überwachung eines CRS und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen einschließlich ICANS;
- die Bereitstellung aller relevanten Informationen für Patienten;
- die Sicherstellung des unmittelbaren Zugangs am Zentrum zu einer Dosis Tocilizumab pro Patient vor der Infusion von Breyanzi. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis auch Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für

- Lieferengpässe (shortage catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss sichergestellt werden, dass geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung des CRS im Behandlungszentrum zur Verfügung stehen.
- das Risiko eines sekundären Malignoms mit T-Zell-Ursprung;
  - die Kontaktdaten für die Untersuchung von Tumorproben nach dem Auftreten eines sekundären Malignoms mit T-Zell-Ursprung;
  - die Langzeitnachbeobachtungsstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit und zur Bedeutung des Beitrags zu einer solchen Studie;
  - die korrekte und angemessene Meldung von Nebenwirkungen;
  - die Bereitstellung von detaillierten Anweisungen für die Vorgehensweise beim Auftauen.

#### Schulungsprogramm für Patienten

Alle Patienten, die Breyanzi erhalten, bekommen eine Patientenkarte, die folgende wichtige Hinweise enthält:

- Risiken von CRS und schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Breyanzi;
- Notwendigkeit, Symptome eines vermuteten CRS und einer vermuteten neurologischen Toxizität dem behandelnden Arzt unverzüglich zu berichten;
- Notwendigkeit, nach der Infusion von Breyanzi für mindestens 4 Wochen in der Nähe des Ortes zu bleiben, wo Breyanzi verabreicht wurde;
- Notwendigkeit, die Patientenkarte jederzeit bei sich zu tragen;
- eine Erinnerung an die Patienten, die Patientenkarte jedem medizinischen Fachpersonal zu zeigen, einschließlich in Notfallsituationen, und eine Mitteilung für das medizinische Fachpersonal, dass der Patient Breyanzi erhalten hat;
- Felder, um die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes und die Chargenbezeichnung zu erfassen.

#### • **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Zur weiteren Beurteilung der Konsistenz von Produktqualität und klinischen Ergebnissen soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Chargenanalyse und entsprechende klinische Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten von mindestens dreißig (30) Chargen des Breyanzi Endprodukts einreichen, welche zur Behandlung von Patienten verwendet wurden, die in einer nichtinterventionellen Studie eingeschlossen wurden, welche auf der Sekundärnutzung von Daten aus existierenden Registern nach einem vereinbarten Protokoll basiert. Basierend auf diesen Daten hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auch eine Beurteilung über die Notwendigkeit einer Überarbeitung der Spezifikationen für das Endprodukt abzugeben. Zwischenberichte sollen nach etwa 15 Chargen zur Verfügung gestellt und jegliche wesentlichen Out-of-Trend Ergebnisse sofort gemeldet werden.	Aktualisierte Zwischenberichte sind entsprechend dem RMP vorzulegen.  Abschlussbericht bis zum 31. Dezember 2026
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (post-authorisation safety study, PASS): Zur weiteren Charakterisierung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Breyanzi in den zugelassenen Indikationen führt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine prospektive Studie auf der Grundlage von Daten eines Registers nach einem vereinbarten Protokoll durch und legt die Ergebnisse vor.	Aktualisierte Zwischenberichte sind entsprechend dem RMP vorzulegen.  Abschlussbericht: Q4-2043

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Breyanzi 1,1 –  $70 \times 10^6$  Zellen/ml / 1,1 –  $70 \times 10^6$  Zellen/ml Infusionsdispersion  
Lisocabtagen maraleucel (CAR-positive lebensfähige T-Zellen)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Autologe menschliche T-Zellen, die mit einem lentiviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der für einen Anti-CD19 chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, und aus einer CD8+- und CD4+-Zellkomponente mit einer Konzentration von  $1,1-70 \times 10^6$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen/ml für jede Komponente bestehen.

Dieses Arzneimittel enthält Zellen menschlicher Herkunft.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Cryostor CS10, Natriumchlorid, Natriumgluconat, Natriumacetat-Trihydrat, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Humanalbumin, N-Acetyl-DL-Tryptophan, Octansäure, Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

##### Infusionsdispersion

Enthält 1 – 4 Durchstechflaschen mit CD8+-Zellkomponente und 1 – 4 Durchstechflaschen mit CD4+-Zellkomponente.

Inhalt: 4,6 ml Zelldispersion/Durchstechflasche.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung.

Nicht bestrahlen.

KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

Packungsbeilage und Bescheinigung der Freigabe für die Infusion vor der Anwendung beachten.

STOPP Vor der Infusion die Patienten-ID bestätigen.

**CD8+-Zellkomponente zuerst geben.**

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

**8. VERFALLDATUM**

	CD8+-Zellkomponente	CD4+-Zellkomponente
verwendbar bis		

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Dampfphase von flüssigem Stickstoff ( $\leq -130\text{ °C}$ ) tiefgekühlt aufbewahren und transportieren.  
Nicht wieder einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen.  
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1631/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

Patienten-ID verifizieren

**SEC:**

Vorname:

Nachname:

Geburtsdatum:

JOIN:

Aph-ID/DIN:

	CD8+-Zellkomponente	CD4+-Zellkomponente
Ch.-B.		

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend.

## ANGABEN AUF DEM INNEREN KARTON

### KARTON (CD8+-ZELLKOMPONENTE)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Breyanzi 1,1 –  $70 \times 10^6$  Zellen/ml / 1,1 –  $70 \times 10^6$  Zellen/ml Infusionsdispersion  
Lisocabtagen maraleucel (CAR-positive lebensfähige T-Zellen)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Autologe menschliche T-Zellen, die mit einem lentiviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der für einen Anti-CD19 chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert.

##### **CD8+-Zellkomponente**

Eine Durchstechflasche enthält  $5,1\text{--}322 \times 10^6$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen in 4,6 ml ( $1,1\text{--}70 \times 10^6$  Zellen/ml).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Cryostor CS10, Natriumchlorid, Natriumgluconat, Natriumacetat-Trihydrat, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Humanalbumin, N-Acetyl-DL-Tryptophan, Octansäure, Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen siehe Umkarton und Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

##### Infusionsdispersion

1–4 Durchstechflaschen CAR-positive lebensfähige T-Zellen (**CD8+-Zellkomponente**)

Inhalt: 4,6 ml Zelldispersion/Durchstechflasche.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung.

Nicht bestrahlen.

KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

Umkarton, Bescheinigung der Freigabe für die Infusion und Packungsbeilage vor der Anwendung beachten.

**1. CD8+ zuerst verabreichen.**

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Tiefgekühlt in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff ( $\leq -130\text{ °C}$ ) aufbewahren und transportieren.  
Nicht wieder einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1631/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

Patienten-ID verifizieren  
Vorname:  
Nachname:  
Geburtsdatum:  
JOIN:  
Aph-ID/DIN:  
Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend.

## ANGABEN AUF DEM INNEREN KARTON

### KARTON (CD4+-ZELLKOMPONENTE)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Breyanzi 1,1–70 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml / 1,1–70 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion  
Lisocabtagen maraleucel (CAR-positive lebensfähige T-Zellen)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Autologe menschliche T-Zellen, die mit einem lentiviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der für einen Anti-CD19 chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert.

##### **CD4+-Zellkomponente**

Eine Durchstechflasche enthält 5,1–322 × 10<sup>6</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen in 4,6 ml (1,1–70 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Cryostor CS10, Natriumchlorid, Natriumgluconat, Natriumacetat-Trihydrat, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Humanalbumin, N-Acetyl-DL-Tryptophan, Octansäure, Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen siehe Umkarton und Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

##### **Infusionsdispersion**

1–4 Durchstechflaschen CAR-positive lebensfähige T-Zellen (**CD4+-Zellkomponente**)

Inhalt: 4,6 ml Zelldispersion/Durchstechflasche.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung.

Nicht bestrahlen.

KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

Umkarton, Bescheinigung der Freigabe für die Infusion und Packungsbeilage vor der Anwendung beachten.

##### **2. CD4+ als Zweites verabreichen.**

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICHY

Nur zur autologen Anwendung.

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Tiefgekühlt in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff ( $\leq -130$  °C) aufbewahren und transportieren.  
Nicht wieder einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1631/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

Patienten-ID verifizieren  
Vorname:  
Nachname:  
Geburtsdatum:  
JOIN:  
Aph-ID/DIN:  
Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE (CD8+-ZELLKOMPONENTE)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS UND ART DER ANWENDUNG**

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  Zellen/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  Zellen/ml Infusion  
Lisocabtagen maraleucel (CAR-positive lebensfähige T-Zellen)  
i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**1. CD8+ zuerst verabreichen.**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

Patienten-ID verifizieren  
Vorname:  
Nachname:  
Geburtsdatum:  
JOIN:  
Aph-ID/DIN:  
Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

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

**6. WEITERE ANGABEN**

Nur zur autologen Anwendung.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE (CD4+-ZELLKOMPONENTE)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS UND ART DER ANWENDUNG**

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  Zellen/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  Zellen/ml Infusion  
Lisocabtagen maraleucel (CAR-positive lebensfähige T-Zellen)  
i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**2. CD4+ als Zweites verabreichen.**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

Patienten-ID verifizieren  
Vorname:  
Nachname:  
Geburtsdatum:  
JOIN:  
Aph-ID/DIN:  
Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

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

**6. WEITERE ANGABEN**

Nur zur autologen Anwendung.

**ANGABEN AUF DER JEDER LIEFERUNG FÜR EINEN PATIENTEN BEILIEGENDEN BESCHEINIGUNG DER FREIGABE FÜR DIE INFUSION (*Release for Infusion Certificate, RfIC*)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  Zellen/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  Zellen/ml Infusionsdispersion  
 Lisocabtagen maraleucel (CAR-positive lebensfähige T-Zellen)

**2. WIRKSTOFF(E)**

Autologe menschliche T-Zellen, die mit einem lentiviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der für einen Anti-CD19 chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, und aus einer CD8+- und CD4+-Zellkomponente mit einer Konzentration von  $1,1-70 \times 10^6$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen/ml für jede Komponente bestehen.

**3. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEIT UND DOSIS DES ARZNEIMITTELS**

**Infusionsdispersion**

1-4 Durchstechflaschen mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen

Inhalt: 4,6 ml Zelldispersion/Durchstechflasche.

**CD8+-Zellkomponente**

**CD4+-Zellkomponente**

Die Durchstechflasche enthält  $5,1-322 \times 10^6$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen in 4,6 ml ( $1,1-70 \times 10^6$  Zellen/ml).

**Dosierung des Arzneimittels:**

Die vollständigen Dosierungshinweise sind der Produktinformation zu entnehmen. Das Arbeitsblatt zur Dosisverifizierung befindet sich am Ende dieser Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC).

<b>Dosis</b>	[veränderliches Feld] $\times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen			
<b>Konzentration CAR-positiver lebensfähiger T-Zellen</b>	[veränderliches Feld] $\times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/ml			
<b>Zu verwendendes Gesamtdosisvolumen</b>	[veränderliches Feld] ml	Erforderliche Anzahl an Durchstechflaschen:		[veränderliches Feld]
<b>Dosisvolumen aus jeder Durchstechflasche</b>	Erste Durchstechflasche	[veränderliches Feld] ml	Dritte Durchstechflasche	[veränderliches Feld] ml oder <input checked="" type="checkbox"/> n/a
	Zweite Durchstechflasche	[veränderliches Feld] ml oder <input checked="" type="checkbox"/> n/a	Vierte Durchstechflasche	[veränderliches Feld] ml oder <input checked="" type="checkbox"/> n/a
<b>Wichtig:</b> Eine Spritze pro Durchstechflasche verwenden. Darauf achten, dass nur das angegebene "Dosisvolumen aus jeder Durchstechflasche" infundiert wird.				

## Spritzenetikett(en) in dieser Packung enthalten

### **CD8+-Zellkomponenten-Infusionsvolumina pro Spritze und Spritzenetiketten** **CD4+-Zellkomponenten-Infusionsvolumina pro Spritze und Spritzenetiketten**

Hinweis: Nur eine Spritze pro Durchstechflasche verwenden. Darauf achten, dass nur das angegebene „Dosisvolumen aus jeder Durchstechflasche“ infundiert wird.

Erste Spritze Volumen [veränderliches Feld] ml	CD8+-Zellkomponente Spritze Nr. 1 Etikett hier anbringen CD4+-Zellkomponente Spritze Nr. 1 Etikett hier anbringen Hier abziehen
Zweite Spritze Volumen [veränderliches Feld] ml ODER LÖSCHEN	CD8+-Zellkomponente Spritze Nr. 2 Etikett hier anbringen CD4+-Zellkomponente Spritze Nr. 2 Etikett hier anbringen Hier abziehen
Dritte Spritze Volumen [veränderliches Feld] ml ODER LÖSCHEN	CD8+-Zellkomponente Spritze Nr. 3 Etikett hier anbringen CD4+-Zellkomponente Spritze Nr. 3 Etikett hier anbringen Hier abziehen
Vierte Spritze Volumen [veränderliches Feld] ml ODER LÖSCHEN	CD8+-Zellkomponente Spritze Nr. 4 Etikett hier anbringen CD4+-Zellkomponente Spritze Nr. 4 Etikett hier anbringen Hier abziehen

#### **4. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lesen Sie vor der Anwendung die Produktinformation.

Zur intravenösen Anwendung.

Nicht bestrahlen.

KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

Umkarton, Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) und Packungsbeilage vor der Anwendung beachten.

#### **5. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

BEWAHREN SIE DIESES DOKUMENT AUF UND HALTEN SIE ES BEI DER VORBEREITUNG DER ANWENDUNG VON BREYANZI ZUR VERFÜGUNG

Zur Meldung von Problemen oder bei Fragen wenden Sie sich bitte an:

Legen Sie eine Kopie dieses Formulars in der Krankenakte des Patienten ab.

Nur zur autologen Anwendung.

**6. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Tiefgekühlt in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff ( $\leq -130\text{ °C}$ ) aufbewahren und transportieren.  
Nicht wieder einfrieren.

**7. VERFALLDATUM UND ANDERE CHARGENSPEZIFISCHE ANGABEN**

Angaben zum Arzneimittel

Hersteller:	
Herstellungsdatum:	
verwendbar bis:	

**8. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.

**9. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

Angaben zum Patienten

Vorname:		Nachname:	
Geburtsdatum:		Ch.-B.:	
JOIN:		Aph-ID/DIN:	
SEC:			

**10. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**11. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1631/001

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### **Breyanzi 1,1–70 x 10<sup>6</sup> Zellen/ml / 1,1–70 x 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion** Lisocabtagen maraleucel (chimäre Antigenrezeptor [CAR] positive lebensfähige T-Zellen)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen eine Patientenkarte aushändigen. Lesen Sie diese Patientenkarte sorgfältig durch und befolgen Sie die Instruktionen darauf.
- Zeigen Sie die Patientenkarte bei jedem Arztbesuch und bei jeder Krankenhauseinweisung dem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Breyanzi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Breyanzi beachten?
3. Wie ist Breyanzi anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Breyanzi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Breyanzi und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist Breyanzi?**

Breyanzi enthält den Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel, eine Behandlung, die als „genetisch modifizierte (veränderte) Zelltherapie“ bezeichnet wird.

Breyanzi wird aus Ihren eigenen weißen Blutkörperchen hergestellt. Dazu wird Ihnen Blut abgenommen und die weißen Blutkörperchen werden von Ihrem Blut getrennt. Diese weißen Blutkörperchen werden an ein Labor geschickt, wo sie zur Herstellung von Breyanzi verändert werden.

##### **Wofür wird Breyanzi angewendet?**

Breyanzi wird zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Blutkrebsart angewendet, die als Lymphom bezeichnet wird und das lymphatische Gewebe betrifft. Sie führt zu einer unkontrollierten Vermehrung von weißen Blutkörperchen. Breyanzi wird angewendet bei:

- diffus großzelligem B-Zell-Lymphom
- hochmalignem B-Zell-Lymphom
- primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom
- follikulärem Lymphom Grad 3B

##### **Wie wirkt Breyanzi?**

- Breyanzi-Zellen wurden genetisch verändert, sodass sie die Lymphom-Zellen in Ihrem Körper erkennen können.

- Wenn diese Zellen wieder zurück in Ihr Blut eingebracht werden, können sie Lymphom-Zellen erkennen und diese angreifen.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Breyanzi beachten?

### **Breyanzi darf bei Ihnen nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Falls Sie vermuten, allergisch zu sein, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn Sie die Behandlung zur Reduzierung der weißen Blutkörperchen in Ihrem Blut (sie wird als Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bezeichnet) nicht erhalten können (siehe auch Abschnitt 3 „Wie ist Breyanzi anzuwenden?“).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

#### **Bevor Sie Breyanzi erhalten, sollten Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie**

- Lungen- oder Herzprobleme haben.
- einen niedrigen Blutdruck haben.
- eine Infektion oder eine andere entzündliche Erkrankung haben. Die Infektion muss behandelt werden, bevor Sie Breyanzi erhalten.
- in den letzten 4 Monaten eine Transplantation von Stammzellen einer anderen Person erhalten haben. Die transplantierten Zellen können Ihren Körper angreifen (Graft-versus-Host-Krankheit) und Symptome wie Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und blutigen Stuhl verursachen.
- bemerken, dass sich die Symptome Ihrer Krebserkrankung verschlechtern. Diese Symptome umfassen Fieber, Schwächegefühl, nächtliche Schweißausbrüche und plötzlichen Gewichtsverlust.
- Hepatitis B oder C hatten oder eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) haben.
- in den letzten 6 Wochen geimpft wurden oder planen, sich in den nächsten Monaten impfen zu lassen. Siehe Abschnitt **Lebendimpfstoffe** unten für weitere Informationen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Breyanzi bei Ihnen angewendet wird, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind).

Patienten, die mit Breyanzi behandelt werden, können neue Krebsarten entwickeln. Es liegen Berichte vor, dass Patienten nach der Behandlung mit Breyanzi und ähnlichen Arzneimitteln Krebs entwickelt haben, der von einer bestimmten Art weißer Blutkörperchen, die T-Zellen genannt werden, ausging. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen neue Schwellungen Ihrer Drüsen (Lymphknoten) oder Veränderungen Ihrer Haut, wie z. B. neue Hautausschläge oder Knötchen, auftreten.

### **Untersuchungen und Kontrollen**

#### **Bevor Sie Breyanzi erhalten, wird Ihr Arzt:**

- Ihre Lunge, Ihr Herz und Ihren Blutdruck überprüfen.
- Sie auf Anzeichen einer Infektion untersuchen; jede Infektion wird behandelt, bevor Sie Breyanzi erhalten.
- Sie auf Anzeichen einer „Graft-versus-Host“-Krankheit untersuchen, die nach der Transplantation von Stammzellen einer anderen Person auftreten kann.
- Ihr Blut auf Harnsäure untersuchen und die Zahl der Krebszellen in Ihrem Blut feststellen. Diese Untersuchungen werden zeigen, wie groß bei Ihnen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Tumorlysesyndroms ist. Sie erhalten gegebenenfalls Arzneimittel zur Vorbeugung gegen diese Erkrankung.
- prüfen, ob sich Ihre Krebserkrankung verschlechtert.
- Sie auf eine Hepatitis B und C sowie eine HIV-Infektion untersuchen.

### **Nachdem Sie Breyanzi erhalten haben**

- Wenn bei Ihnen bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, müssen Sie sofort Ihren Arzt oder das Pflegepersonal informieren, da Sie möglicherweise behandelt werden müssen. Siehe „Schwerwiegende Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4.
- Ihr Arzt wird Ihr Blutbild regelmäßig überprüfen, da sich die Anzahl der Blutzellen verringern kann.
- Bleiben Sie für mindestens 4 Wochen in der Nähe des Behandlungszentrums, in dem Sie Breyanzi erhalten haben. Siehe Abschnitte 3 und 4.
- Sie dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für Transplantationen spenden.

Sie werden gebeten, sich für einen Zeitraum von mindestens 15 Jahren in ein Register aufnehmen zu lassen, damit die Langzeitwirkungen von Breyanzi besser untersucht werden können.

### **Kinder und Jugendliche**

Breyanzi darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

### **Anwendung von Breyanzi zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, einschließlich rezeptfrei erhältlicher Arzneimittel.

Siehe Abschnitt 3 zu Hinweisen bezüglich der Arzneimittel, die Sie vor der Behandlung mit Breyanzi erhalten werden.

### **Arzneimittel, die Ihr Immunsystem beeinträchtigen**

Bevor Ihnen Breyanzi gegeben wird, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, falls Sie andere Arzneimittel einnehmen, die Ihr Immunsystem schwächen, wie z. B.:

- Kortikosteroide.

Diese Arzneimittel können die Wirkung von Breyanzi herabsetzen.

### **Andere Arzneimittel zur Krebstherapie**

Einige Krebsmittel könnten die Wirkung von Breyanzi herabsetzen. Ihr Arzt wird darüber entscheiden, ob Sie andere Krebstherapien benötigen.

### **Lebendimpfstoffe**

Sie dürfen bestimmte Impfstoffe, sogenannte Lebendimpfstoffe, nicht erhalten:

- in den 6 Wochen bevor Sie die kurze Chemotherapie (d. h. die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) zur Vorbereitung Ihres Körpers auf Breyanzi erhalten.
- während der Behandlung mit Breyanzi.
- nach der Behandlung, während Ihr Immunsystem sich erholt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Impfungen notwendig sind.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels oder vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion Ihren Arzt um Rat. Die Wirkungen von Breyanzi bei schwangeren oder stillenden Frauen sind nicht bekannt und Breyanzi kann möglicherweise Ihr ungeborenes oder gestilltes Kind schädigen.

- Wenn Sie nach der Behandlung mit Breyanzi schwanger werden oder glauben, dass Sie schwanger sein könnten, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- Sie erhalten vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest. Breyanzi sollte nur angewendet werden, wenn das Ergebnis zeigt, dass Sie nicht schwanger sind.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, ob eine Schwangerschaftsverhütung notwendig ist.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über das Thema Schwangerschaft, wenn Sie Breyanzi erhalten haben.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie dürfen für mindestens 8 Wochen nach der Behandlung kein Fahrzeug führen, keine Maschinen bedienen oder an Aktivitäten teilnehmen, die Ihre volle Aufmerksamkeit erfordern. Breyanzi kann Sie schläfrig machen, die Aufmerksamkeit beeinträchtigen oder Verwirrtheit und Anfälle (Krampfanfälle) verursachen.

### **Breyanzi enthält Natrium, Kalium und Dimethylsulfoxid (DMSO)**

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 12,5 mg Natrium (Hauptbestandteil von Koch-/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 0,6 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Pro Dosis können bis zu 8 Durchstechflaschen dieses Arzneimittels gegeben werden, die insgesamt 100 mg Natrium oder 5 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme enthalten.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 0,2 mmol (oder 6,5 mg) Kalium pro Dosis. Ihr Arzt wird diesen Kaliumgehalt berücksichtigen, wenn Ihre Nieren nur eingeschränkt arbeiten oder wenn Sie eine kontrollierte Kalium-Diät (Diät mit niedrigem Kaliumgehalt) einhalten müssen.

Dieses Arzneimittel enthält außerdem DMSO, das schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen kann.

## **3. Wie ist Breyanzi anzuwenden?**

### **Patientenkarte**

- Ihr Arzt wird Ihnen eine Patientenkarte aushändigen. Lesen Sie die darin enthaltenen Anweisungen aufmerksam durch und halten Sie sich daran.
- Zeigen Sie die Patientenkarte jedes Mal beim Arzt oder bei der medizinischen Fachkraft vor, wenn Sie dort einen Termin haben oder wenn Sie ins Krankenhaus gehen.

### **Blutentnahme zur Herstellung von Breyanzi aus Ihren weißen Blutzellen**

Breyanzi wird aus Ihren eigenen weißen Blutzellen hergestellt.

- Ihr Arzt wird etwas Blut mithilfe eines Schlauchs (Katheter) aus Ihrer Vene entnehmen. Ein Teil Ihrer weißen Blutzellen wird von Ihrem Blut getrennt und der Rest Ihres Blutes wird wieder in Ihren Körper zurückgeleitet. Dieser Prozess wird „Leukapherese“ genannt und kann 3 bis 6 Stunden dauern. Der Prozess muss eventuell wiederholt werden.
- Ihre weißen Blutzellen werden dann verschickt, um Breyanzi herzustellen.

### **Andere Arzneimittel, die Sie vor Breyanzi erhalten**

- Ein paar Tage vor der Anwendung von Breyanzi erhalten Sie eine kurze Chemotherapie. Diese dient der Entfernung Ihrer vorhandenen weißen Blutzellen.
- Kurz bevor Breyanzi verabreicht wird, erhalten Sie Paracetamol und ein Antihistaminikum. Damit soll das Risiko von Infusionsreaktionen und Fieber verringert werden.

### **Wie ist Breyanzi anzuwenden?**

- Ihr Arzt wird überprüfen, dass Breyanzi aus Ihrem eigenen Blut hergestellt wurde, indem er die Patienteninformationen auf den Etiketten des Arzneimittels mit Ihren Daten abgleicht.
- Breyanzi wird als Infusion (Tropf) über einen Schlauch in eine Vene verabreicht.
- Sie erhalten Infusionen mit CD8-positiven Zellen und sofort anschließend Infusionen mit CD4-positiven Zellen. Die Dauer der Infusion kann variieren und beträgt in der Regel weniger als 15 Minuten für jeden der 2 Zelltypen.

### **Nach der Anwendung von Breyanzi**

- Bleiben Sie für mindestens 4 Wochen in der Nähe des Behandlungszentrums, in dem Sie Breyanzi erhalten haben.
- Während der ersten Woche nach der Behandlung müssen Sie 2- bis 3-mal ins Behandlungszentrum kommen, damit Ihr Arzt prüfen kann, ob die Behandlung wirkt – und er Ihnen bei etwaigen Nebenwirkungen helfen kann. Siehe Abschnitte 2 und 4.

### **Wenn Sie einen Behandlungstermin versäumen**

Rufen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt oder das Behandlungszentrum an, um einen weiteren Termin zu vereinbaren.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen nach der Behandlung mit Breyanzi auftritt:

- Fieber, Schüttelfrost oder Zittern, Müdigkeit, Herzrasen oder unregelmäßiger Herzschlag, Schwindelgefühl und Kurzatmigkeit – dies können Anzeichen einer schwerwiegenden Erkrankung sein, die als „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ bezeichnet wird.
- Verwirrtheit, verminderte Aufmerksamkeit (vermindertes Bewusstsein), Schwierigkeiten beim Sprechen oder undeutliche Aussprache, Zittern (Tremor), Angstgefühle, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen – dies können Symptome einer Erkrankung, die als Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) bezeichnet wird, oder Anzeichen für Störungen des Nervensystems sein.
- Hitzegefühl, Fieber, Schüttelfrost oder Frösteln – dies können Anzeichen einer Infektion sein. Infektionen können ausgelöst werden durch:
  - eine niedrige Zahl von weißen Blutkörperchen, die der Infektionsbekämpfung dienen, oder
  - eine niedrige Zahl von Antikörpern, die als „Immunglobuline“ bezeichnet werden.
- Starke Müdigkeit, Schwächegefühl und Kurzatmigkeit – dies können Anzeichen einer niedrigen Zahl von roten Blutkörperchen (Anämie) sein.
- Schnellere Neigung zu Blutungen oder zur Bildung blauer Flecke – dies können Anzeichen für eine niedrige Zahl von Blutzellen sein, die als Blutplättchen bezeichnet werden.

Wenn Sie irgendwelche der oben genannten Nebenwirkungen bemerken, nachdem Sie Breyanzi erhalten haben, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, da Sie möglicherweise dringend eine medizinische Behandlung benötigen.

### **Weitere mögliche Nebenwirkungen**

#### **Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen**

- Schlafstörungen
- Niedriger Blutdruck mit Anzeichen wie Schwindelgefühl, Ohnmacht oder Veränderungen der Sehkraft
- Husten
- Sich krank fühlen oder Erbrechen
- Durchfall oder Verstopfung
- Magenschmerzen
- Anschwellen von Knöcheln, Armen, Beinen und Gesicht.

### **Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen**

- Gleichgewichtsstörungen oder Gangstörungen
- Hoher Blutdruck mit Anzeichen wie sehr starken Kopfschmerzen, Schwitzen oder Schlafstörungen
- Sehveränderungen
- Geschmacksstörungen
- Schlaganfall oder leichte Schlaganfälle
- Taubheit oder Kribbeln in Füßen oder Händen
- Krämpfe oder Krampfanfälle (Anfälle)
- Blutgerinnsel oder Blutgerinnungsstörungen
- Darmblutungen
- Verminderte Urinausscheidung
- Infusionsreaktionen – wie Schwindelgefühl, Fieber und Kurzatmigkeit
- Niedriger Phosphatspiegel im Blut
- Niedriger Sauerstoffgehalt des Blutes
- Ausschlag.

### **Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen**

- Eine neue Krebsart, die von einer bestimmten Art weißer Blutkörperchen, die als T-Zellen bezeichnet werden, ausgeht (sekundäres Malignom mit T-Zell-Ursprung)
- Rascher Abbau von Krebszellen, der zur Freisetzung von toxischen Abbauprodukten in die Blutbahn führt – Anzeichen dafür können dunkler Urin mit Symptomen wie Übelkeit oder Schmerzen in der Magengegend sein
- Schwere Entzündung – Symptome können Fieber, Ausschlag sowie eine Schwellung von Leber, Milz und Lymphknoten sein
- Herzschwäche mit daraus resultierender Kurzatmigkeit und Anschwellen der Knöchel
- Flüssigkeitsansammlung um die Lunge
- Schwäche der Gesichtsmuskulatur
- Hirnschwellung.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Breyanzi aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf den Umkartons und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Tiefgekühlt in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff ( $\leq -130$  °C) lagern.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Breyanzi enthält**

- Der Wirkstoff ist: Lisocabtagen maraleucel. Jede Durchstechflasche mit 4,6 ml enthält eine Dispersion von CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (CD8-positiv Zellkomponente oder CD4-positiv Zellkomponente) mit einer Konzentration von  $1,1 \times 10^6$  bis  $70 \times 10^6$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen/ml für jede Zellkomponente. Es können je nach

Konzentration des kryokonservierten Arzneimittels bis zu 4 Durchstechflaschen von jeder der CD8-positiven oder CD4-positiven Zellkomponente erforderlich sein.

- Die sonstigen Bestandteile sind: Cryostor CS10 (enthält Dimethylsulfoxid oder DMSO), Natriumchlorid, Natriumgluconat, Natriumacetat-Trihydrat, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Humanalbumin, N-Acetyl-DL-Tryptophan, Octansäure, Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2 „Breyanzi enthält Natrium, Kalium und Dimethylsulfoxid (DMSO)“.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte menschliche Blutzellen.

### **Wie Breyanzi aussieht und Inhalt der Packung**

Breyanzi ist eine Zelldispersion zur Infusion. Sie wird in Durchstechflaschen als leicht opake bis opake, farblose bis gelbe oder bräunlich-gelbe Dispersion bereitgestellt. Jede Durchstechflasche enthält 4,6 ml Zelldispersion entweder der CD8-positiven oder der CD4-positiven Zellkomponente.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.**

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

---

### **Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor /während der Anwendung des Arzneimittels

Breyanzi muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruch sicheren und austrittssicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige der Gesundheitsberufe müssen daher bei der Handhabung von Breyanzi angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Schutzhandschuhe, Schutzkleidung und Augenschutz tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

## Vorbereitung vor der Anwendung

### *Vor dem Auftauen der Durchstechflaschen*

- Überprüfen Sie die Identität des Patienten durch Abgleich mit den Patientenidentifikatoren auf dem Versandbehälter.
- Breyanzi besteht aus CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen, die als getrennte CD8+- und CD4+-Zellkomponenten formuliert sind. Für jede Zellkomponente gibt es eine separate Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC). Lesen Sie die RfIC (im Versandbehälter innen angebracht) mit den Hinweisen zur Anzahl der benötigten Spritzen und zu dem zu verabreichenden Volumen der CD8+- und CD4+-Zellkomponenten (mit der RfIC werden Spritzenetiketten bereitgestellt).
- Bestätigen Sie den Infusionstermin im Voraus und legen Sie den Beginn des Auftauens von Breyanzi so, dass Breyanzi zur Infusion zur Verfügung steht, wenn der Patient bereit ist.

**Hinweis:** Sobald die Durchstechflaschen mit den CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (CD8+- und CD4+-Zellkomponenten) aus der Gefrierlagerung entnommen wurden, muss man sie vollständig auftauen lassen und die Zellen innerhalb von 2 Stunden verabreichen.

### *Auftauen der Durchstechflaschen*

- Überprüfen Sie die Identität des Patienten durch Abgleich mit den Patientenidentifikatoren auf dem Umkarton und der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC).
- Nehmen Sie den Karton mit der CD8+-Zellkomponente und den Karton mit der CD4+-Zellkomponente aus dem Umkarton.
- Öffnen Sie jeden inneren Karton und prüfen Sie die Durchstechflasche(n) visuell auf Schäden. Sollten Durchstechflaschen beschädigt sein, setzen Sie sich mit dem Unternehmen in Verbindung.
- Nehmen Sie die Durchstechflaschen vorsichtig aus den Kartons heraus, platzieren Sie sie auf eine Schutzunterlage und lassen Sie sie bei Raumtemperatur auftauen. Tauen Sie alle Durchstechflaschen gleichzeitig auf. **Achten Sie darauf, die CD8+- und die CD4+-Zellkomponente getrennt zu halten.**

### *Zubereitung der Dosis*

- Abhängig von der Konzentration CAR-positiver lebensfähiger T-Zellen in jeder Komponente kann jeweils mehr als eine Durchstechflasche der CD8+- und der CD4+-Zellkomponente erforderlich sein, um eine Dosis herzustellen. Für jede gelieferte Durchstechflasche mit CD8+- oder CD4+-Zellkomponente soll eine separate Spritze vorbereitet werden.

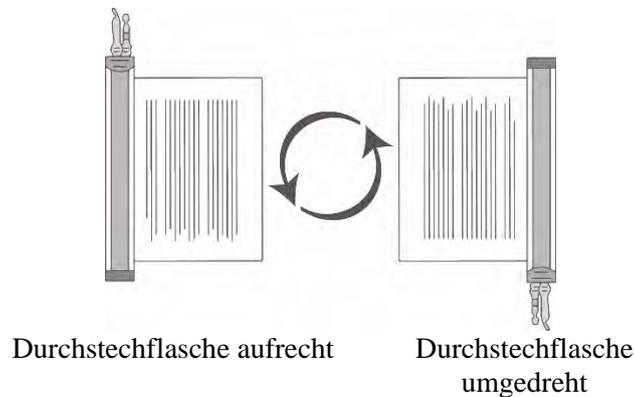
**Hinweis: Das aufzuziehende und zu infundierende Volumen kann für jede Komponente verschieden sein.**

- Jede 5-ml-Durchstechflasche enthält ein extrahierbares Gesamtvolumen von 4,6 ml an T-Zellen der CD8+- oder CD4+-Zellkomponente. Auf der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) für jede Komponente ist das Volumen (ml) der Zellen angegeben, das in die Spritze aufgezogen werden muss. Verwenden Sie die kleinste erforderliche Spritze mit Luer-Lock-Spitze (1 ml bis 5 ml), um das spezifische Volumen aus jeder Durchstechflasche aufzuziehen. Eine 5 ml-Spritze sollte nicht für Volumina unter 3 ml verwendet werden.
- **Bereiten Sie zuerst die Spritze(n) für die CD8+-Zellkomponente vor.** Überprüfen Sie, dass die Patientenidentifikatoren auf dem Etikett der Spritze für die CD8+-Zellkomponente mit den Patientenidentifikatoren auf dem Etikett der Durchstechflasche der CD8+-Zellkomponente übereinstimmen. Kleben Sie die Spritzenetiketten für die CD8+-Zellkomponente auf die Spritze(n), bevor Sie das erforderliche Volumen in die Spritze(n) aufziehen.
- Wiederholen Sie diesen Vorgang für die CD4+-Zellkomponente.

**Hinweis:** Es ist wichtig zu prüfen, dass das für jede Zellkomponente aufgezogene Volumen mit dem Volumen übereinstimmt, das auf der jeweiligen Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) angegeben ist.

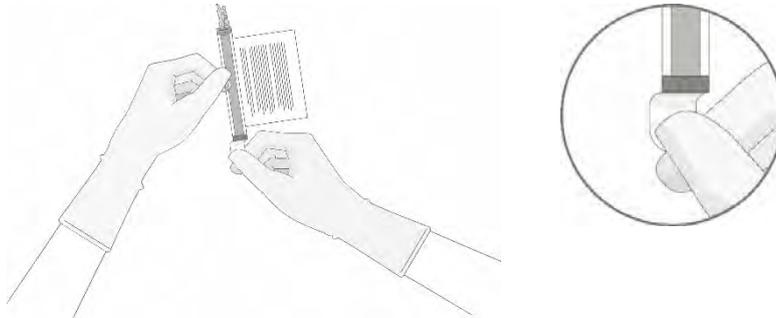
Beim Aufziehen des erforderlichen Volumens der Zellen aus jeder Durchstechflasche in eine separate Spritze sind folgende Anweisungen zu beachten:

1. Halten Sie die aufgetaute(n) Durchstechflasche(n) aufrecht und drehen Sie die Durchstechflasche(n) vorsichtig um, damit sich das Zellprodukt mischt. Wenn Verklumpungen zu sehen sind, drehen Sie die Durchstechflasche(n) so lange um, bis sich die Verklumpungen aufgelöst haben und die Zellen gleichmäßig resuspendiert sind.



2. Prüfen Sie die aufgetaute(n) Durchstechflasche(n) visuell auf Schäden oder Undichtigkeit. Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn sie beschädigt ist oder sich darin enthaltene Verklumpungen nicht auflösen; wenden Sie sich bitte an das Unternehmen. Die Flüssigkeit in den Durchstechflaschen sollte leicht opak bis opak, farblos bis gelb oder bräunlich-gelb sein.
3. Entfernen Sie die Polyaluminiumabdeckung (sofern vorhanden) von der Unterseite der Durchstechflasche und reinigen Sie das Septum der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie es an der Luft trocknen bevor Sie Fortfahren.

**HINWEIS:** Das Fehlen der Polyaluminiumabdeckung beeinträchtigt die Sterilität der Durchstechflasche nicht.

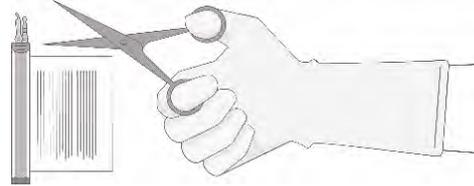


4. Halten Sie die Durchstechflasche(n) aufrecht und schneiden Sie die Versiegelung am Schlauch auf der Oberseite der Durchstechflasche direkt über dem Filter auf, um die Entlüftung der Durchstechflasche zu öffnen.

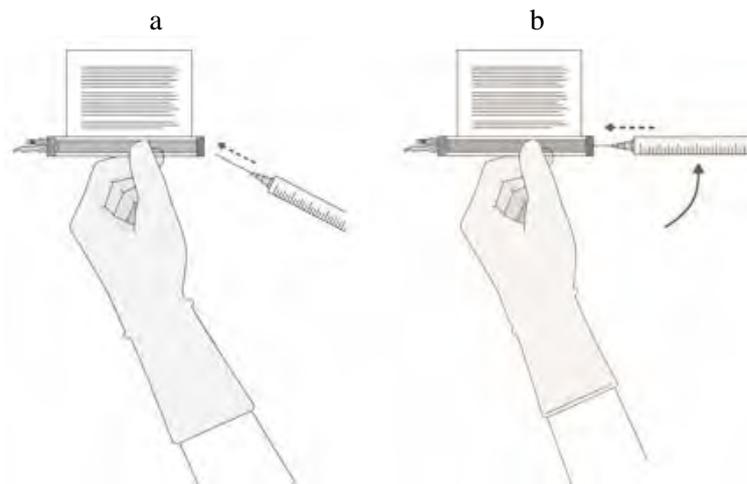
**HINWEIS:** Achten Sie sorgfältig darauf, den korrekten Schlauch mit dem Filter zu wählen. Schneiden Sie NUR den Schlauch mit dem Filter auf.



HIER AUFSCHNEIDEN  
*FILTER*



5. Halten Sie eine 20-Gauge-Nadel, 1–1½ Zoll, mit der Öffnung der Nadelspitze weg vom Septum des Entnahmeports.
- Führen Sie die Nadel in einem Winkel von 45°–60° in das Septum ein, um das Septum des Entnahmeports zu durchstoßen.
  - Vergrößern Sie den Winkel der Nadel allmählich, während Sie die Nadel in die Durchstechflasche schieben.



6. Ziehen Sie langsam das Zielvolumen (wie es in der beigefügten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion [RfIC] angegeben ist) OHNE Luft in die Spritze auf.



7. Kontrollieren Sie die Spritze sorgfältig auf Anzeichen von Verunreinigungen, bevor Sie fortfahren. Wenn Verunreinigungen vorhanden sind, wenden Sie sich an das Unternehmen.

- Überprüfen Sie, dass das Volumen der CD8<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>-Zellkomponente mit dem für die relevante Komponente in der beigegeführten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) angegebenen Volumen übereinstimmt.

Wenn Sie das Volumen überprüft haben, halten Sie Durchstechflasche und Spritze horizontal und ziehen Sie die Spritze/Nadel aus der Durchstechflasche heraus.

Lösen Sie vorsichtig die Nadel von der Spritze und setzen die Verschlusskappe auf die Spritze auf.



- Halten Sie die Durchstechflasche weiterhin horizontal und legen Sie sie in den Karton zurück, damit keine Flüssigkeit aus der Durchstechflasche austritt.
- Entsorgen Sie etwaige Reste von Breyanzi.

### Anwendung

- Verwenden Sie **KEINEN** leukozytendepletierenden Filter.
- Stellen Sie sicher, dass Tocilizumab und eine Notfallausrüstung vor der Infusion und während der Genesungsphase bereitstehen. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, stellen Sie sicher, dass geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung des CRS im Behandlungszentrum zur Verfügung stehen.
- Bestätigen Sie, dass die Identität des Patienten mit den Patientenidentifikatoren auf dem Spritzenetikett, das auf der jeweiligen Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) zu finden ist, übereinstimmt.
- Sobald die Komponenten von Breyanzi in die Spritzen aufgezogen worden sind, hat die Verabreichung so schnell wie möglich zu erfolgen. Die Gesamtzeit von der Entnahme von Breyanzi aus der Gefrierlagerung bis zur Verabreichung an den Patienten darf 2 Stunden nicht überschreiten.
- Spülen Sie alle Infusionsleitungen vor und nach jeder Anwendung der CD8<sup>+</sup>- oder CD4<sup>+</sup>-Zellkomponenten mit intravenöser Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).
- Verabreichen Sie die CD8<sup>+</sup>-Zellkomponente zuerst. Das gesamte Volumen der CD8<sup>+</sup>-Zellkomponente wird intravenös mit einer Infusionsgeschwindigkeit von etwa 0,5 ml/Minute über den nächstgelegenen Infusionsleitungsanschluss oder den Y-Verbinder (Huckepack-Verbinder) gegeben.
- Wenn mehr als eine Spritze erforderlich ist, um die vollständige Dosis der CD8<sup>+</sup>-Zellkomponente zu erzielen, verabreichen Sie die Volumina der einzelnen Spritzen direkt nacheinander, ohne zwischen den Gaben der Spritzeninhalte zu pausieren (es sei denn, es liegt ein klinischer Grund vor, der eine Unterbrechung der Dosisgabe erfordert, z. B. eine Infusionsreaktion). Nach Verabreichung der CD8<sup>+</sup>-Zellkomponente ist die Infusionsleitung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zu spülen.
- Verabreichen Sie die CD4<sup>+</sup>-Zellkomponente sofort, nachdem die Gabe der CD8<sup>+</sup>-Zellkomponente beendet ist. Beachten Sie die gleichen Schritte und verwenden Sie die gleiche Infusionsgeschwindigkeit wie sie oben für die CD8<sup>+</sup>-Zellkomponente beschrieben sind. Spülen Sie nach der Anwendung der CD4<sup>+</sup>-Zellkomponente die Infusionsleitung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %). Verwenden Sie eine ausreichende Menge Natriumchlorid-Injektionslösung, um den Schlauch und den intravenösen Katheter in seiner

ganzen Länge zu spülen. Die Dauer der Infusion kann variieren und beträgt in der Regel weniger als 15 Minuten pro Komponente.

#### Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition

Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Breyanzi in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

#### Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Breyanzi in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.