

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellule/mL / $1,1-70 \times 10^6$ cellule/mL dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) è un prodotto a base di cellule autologhe geneticamente modificate contenente cellule T CD8+ e CD4+ purificate, in una composizione definita, trasdotte separatamente *ex vivo* usando un vettore lentivirale (LVV) incompetente per la replicazione che codifica per un recettore antigenico chimerico (CAR) anti-CD19 che comprende un dominio di legame con frammento variabile a catena singola (scFv) derivato da anticorpo monoclonale murino specifico per CD19 (mAb; FMC63), una porzione dell'endodominio co-stimolatorio 4-1BB, domini di segnalazione della catena CD3 zeta (ζ) e un recettore del fattore di crescita dell'epidermide troncato (EGFRt) non funzionale.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Breyanzi contiene cellule T vitali CAR-positivo (CAR+), costituite da una composizione definita dei componenti cellulari CD8+ e CD4+:

Componente cellulare CD8+

Ciascun flaconcino contiene lisocabtagene maraleucel a una concentrazione specifica per il lotto di cellule T autologhe geneticamente modificate per esprimere il recettore antigenico chimerico autologo anti-CD19 (cellule T vitali CAR+). Il medicinale è confezionato in uno o più flaconcini contenenti una dispersione cellulare di $5,1-322 \times 10^6$ cellule T vitali CAR+ ($1,1-70 \times 10^6$ cellule T vitali CAR+/mL) sospese in una soluzione crioconservante.

Ciascun flaconcino contiene 4,6 mL di componente cellulare CD8+.

Componente cellulare CD4+

Ciascun flaconcino contiene lisocabtagene maraleucel a una concentrazione specifica per il lotto di cellule T autologhe geneticamente modificate per esprimere il recettore antigenico chimerico autologo anti-CD19 (cellule T vitali CAR+). Il medicinale è confezionato in uno o più flaconcini contenenti una dispersione cellulare di $5,1-322 \times 10^6$ cellule T vitali CAR+ ($1,1-70 \times 10^6$ cellule T vitali CAR+/mL) sospese in una soluzione crioconservante.

Ciascun flaconcino contiene 4,6 mL di componente cellulare CD4+.

Per raggiungere la dose di Breyanzi può essere necessario utilizzare più di un flaconcino di ciascuno dei componenti cellulari CD8+ e/o CD4+. Il volume totale da somministrare e il numero di flaconcini richiesti possono differire per ciascun componente cellulare.

Le informazioni quantitative relative a ciascun componente cellulare del medicinale sono presentate nel rispettivo certificato di rilascio per l'infusione (RfIC) apposto all'interno del contenitore di spedizione. L'RfIC di ciascun componente include il volume totale da somministrare, il numero di

flaconcini necessari e il volume da somministrare da ciascun flaconcino, in base alla concentrazione di cellule T vitali CAR+ crioconservate.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 12,5 mg di sodio, 6,5 mg di potassio e 0,35 mL (7,5% v/v) di dimetilsolfossido per flaconcino (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione (infusione).

Dispersione da leggermente opaca a opaca, da incolore a giallo o giallo-brunastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Breyanzi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivato o refrattario, linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL) e linfoma follicolare di grado 3B (FL3B), dopo due o più linee di terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Breyanzi deve essere somministrato in un centro di trattamento qualificato.

La terapia con Breyanzi deve essere avviata sotto la direzione e supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento di neoplasie ematologiche e addestrato alla somministrazione e alla gestione di pazienti trattati con Breyanzi.

Prima dell'infusione di Breyanzi, devono essere disponibili almeno una dose di tocilizumab per paziente, da utilizzare in caso di sindrome da rilascio di citochine (CRS), e dispositivi di emergenza. Il centro di trattamento deve avere accesso a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea dei medicinali, prima dell'infusione devono essere disponibili idonee misure alternative a tocilizumab per trattare la CRS.

Posologia

Breyanzi è destinato esclusivamente ad uso autologo (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento consiste in una singola dose per infusione contenente una dispersione per infusione di cellule T vitali CAR+ in uno o più flaconcini.

La dose target è di 100×10^6 cellule T vitali CAR+ (in un rapporto target di 1:1 tra i componenti cellulari CD4+ e CD8+) in un intervallo di $44-120 \times 10^6$ cellule T vitali CAR+. Si rimanda al certificato di rilascio per l'infusione (RfIC) di accompagnamento per ulteriori informazioni relative alla dose.

La disponibilità di Breyanzi deve essere confermata prima di iniziare il regime di chemioterapia linfodepletiva.

I pazienti devono essere rivalutati clinicamente prima della somministrazione della chemioterapia linfodepletiva e di Breyanzi per garantire che non vi siano motivi per ritardare la terapia (vedere paragrafo 4.4).

Pre-trattamento (chemioterapia linfodepletiva)

Chemioterapia linfodepletiva a base di ciclofosfamide 300 mg/m²/die e fludarabina 30 mg/m²/die, somministrata per tre giorni per via endovenosa. Si rimanda alle informazioni per la prescrizione di fludarabina e ciclofosfamide per indicazioni sull'aggiustamento della dose in caso di compromissione renale.

Breyanzi deve essere somministrato da 2 a 7 giorni dopo il completamento della chemioterapia linfodepletiva.

Qualora vi sia un ritardo superiore a 2 settimane tra il completamento della chemioterapia linfodepletiva e l'infusione di Breyanzi, il paziente deve essere nuovamente trattato con la chemioterapia linfodepletiva prima di ricevere l'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Pre-medicazione

Per ridurre al minimo il rischio di reazioni da infusione, il paziente deve essere pre-medicato con paracetamolo e difenidramina (25-50 mg per via endovenosa o orale) o un altro antistaminico H₁, circa 30-60 minuti prima dell'infusione di Breyanzi.

L'uso profilattico di corticosteroidi per via sistemica deve essere evitato in quanto potrebbe interferire con l'attività di Breyanzi (vedere paragrafo 4.4).

Monitoraggio dopo l'infusione

- Durante la prima settimana successiva all'infusione, i pazienti devono essere monitorati 2-3 volte per rilevare la comparsa di segni e sintomi di CRS, eventi neurologici e altre tossicità. I medici devono prendere in considerazione l'ospedalizzazione ai primi segni o sintomi di CRS e/o eventi neurologici.
- La frequenza di monitoraggio dopo la prima settimana è lasciata alla discrezione del medico e il monitoraggio deve essere proseguito per almeno 4 settimane dopo l'infusione.
- I pazienti devono essere istruiti a rimanere nelle vicinanze di un centro di trattamento qualificato per almeno 4 settimane dopo l'infusione.

Popolazioni speciali

Pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV) e virus dell'epatite C (HCV)

Non vi è alcuna esperienza clinica nei pazienti con infezione attiva da HIV, HBV o HCV.

Lo screening per l'infezione da HIV, HBV in fase attiva e HCV in fase attiva deve essere eseguito prima della raccolta delle cellule per la produzione. Per la produzione non sarà accettato materiale di leucaferesi proveniente da pazienti con infezione attiva da HIV o HCV (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Non vi è alcuna esperienza clinica nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina \leq 30 mL/min).

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti di età > 65 anni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Breyanzi nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Breyanzi è solo per uso endovenoso.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Per istruzioni dettagliate sulla preparazione, l'esposizione accidentale e lo smaltimento di Breyanzi, vedere paragrafo 6.6.

Preparazione di Breyanzi

Prima di scongelare i flaconcini, deve essere confermato che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi del paziente riportati sul contenitore di spedizione, sulla scatola esterna e sul certificato di rilascio per l'infusione (RfIC). I flaconcini non devono essere rimossi dalle scatole se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono a quelle del paziente da trattare. Qualora vi siano eventuali discrepanze fra le etichette e i dati identificativi del paziente, occorre contattare immediatamente l'azienda.

Somministrazione

- **NON** utilizzare un filtro per leucodeplezione.
- Assicurarsi che prima dell'infusione e durante il periodo di recupero siano disponibili tocilizumab oppure alternative idonee, nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea dei medicinali, e dispositivi di emergenza.
- Confermare che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi del paziente riportati sull'etichetta della siringa fornita sul rispettivo certificato di rilascio per l'infusione (RfIC).
- Dopo aver prelevato i componenti di Breyanzi nelle siringhe, procedere alla somministrazione con la massima tempestività. Il tempo totale intercorrente tra la rimozione dal confezionamento congelato e la somministrazione al paziente non deve superare le 2 ore.

Vedere paragrafo 6.6 per informazioni complete sulla procedura di somministrazione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Devono essere prese in considerazione le controindicazioni della chemioterapia linfodepletiva.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Devono essere applicati i requisiti di tracciabilità dei medicinali per la terapia cellulare avanzata. Per garantire la tracciabilità, il nome del prodotto, il numero di lotto e il nominativo del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni dopo la data di scadenza del prodotto.

Uso autologo

Breyanzi è destinato esclusivamente ad uso autologo e non deve essere somministrato in nessun caso ad altri pazienti. Breyanzi non deve essere somministrato se gli identificativi del paziente riportati sulle scatole, sui flaconcini e sul certificato di rilascio per l'infusione (RfIC) non corrispondono a quelli del paziente da trattare.

Motivi per ritardare il trattamento

A causa dei rischi associati al trattamento con Breyanzi, l'infusione deve essere ritardata se un paziente presenta una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- eventi avversi gravi irrisolti (soprattutto eventi polmonari, eventi cardiaci o ipotensione), compresi quelli insorti dopo le chemioterapie precedenti
- infezioni attive non controllate o malattie infiammatorie
- malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) in fase attiva.

In caso di infusione ritardata di Breyanzi, vedere paragrafo 4.2.

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con Breyanzi non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per trapianti.

Linfoma del sistema nervoso centrale (SNC)

Non vi è alcuna esperienza sull'uso di Breyanzi in pazienti affetti da linfoma primitivo del SNC. L'esperienza clinica sull'uso di Breyanzi nel linfoma secondario del SNC è limitata (vedere paragrafo 5.1).

Precedente trattamento con una terapia anti-CD19

L'esperienza clinica con Breyanzi in pazienti esposti a una precedente terapia diretta contro CD19 è limitata (vedere paragrafo 5.1).

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

In seguito all'infusione di Breyanzi si può verificare una CRS, comprese reazioni fatali o potenzialmente fatali; il tempo mediano di insorgenza è stato di 5 giorni (intervallo: da 1 a 14 giorni). Meno della metà dei pazienti trattati con Breyanzi ha manifestato un certo grado di CRS (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici, un elevato carico tumorale prima dell'infusione di Breyanzi si è associato a una più elevata incidenza di CRS.

Per gestire la CRS dopo l'infusione di Breyanzi sono stati utilizzati tocilizumab e/o corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio e gestione della CRS

La CRS deve essere identificata in base alla presentazione clinica. I pazienti devono essere valutati e trattati per altre cause di febbre, ipossia e ipotensione.

Prima dell'infusione di Breyanzi deve essere disponibile in loco almeno una dose di tocilizumab per paziente. Il centro di trattamento deve avere accesso a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea dei medicinali, il centro di trattamento deve poter disporre di idonee misure alternative a tocilizumab per trattare la CRS. Durante la prima settimana successiva all'infusione di Breyanzi, i pazienti devono essere monitorati, 2-3 volte, presso il centro di trattamento qualificato, per la comparsa di segni e sintomi di CRS. La frequenza del monitoraggio dopo la prima settimana è lasciata alla discrezione del medico e il monitoraggio deve essere proseguito per almeno 4 settimane dopo l'infusione. Deve essere consigliato ai pazienti di richiedere immediatamente cure mediche qualora, in qualsiasi momento, dovessero presentarsi segni e sintomi di CRS, che vanno trattati tempestivamente.

Al primo segno di CRS, deve essere avviato un trattamento con cure di supporto, tocilizumab o tocilizumab e corticosteroidi, come indicato nella Tabella 1. Breyanzi continua ad espandersi dopo la somministrazione di tocilizumab e corticosteroidi (vedere paragrafo 5.2).

I pazienti che presentano CRS devono essere attentamente monitorati per la funzionalità d'organo e per la funzionalità cardiaca fino alla risoluzione dei sintomi. In caso di CRS severa o potenzialmente fatale, devono essere presi in considerazione il monitoraggio in una unità di terapia intensiva e la terapia di supporto.

La valutazione per linfocitopenia emofagocitica/sindrome da attivazione dei macrofagi (HLH/MAS) deve essere presa in considerazione nei pazienti con CRS severa o non responsiva. Il trattamento per HLH/MAS deve essere somministrato secondo le linee guida istituzionali.

Se si sospetta una tossicità neurologica concomitante durante la CRS, somministrare:

- corticosteroidi in base all'intervento più aggressivo, a seconda del grado di CRS e di tossicità neurologica riportato nelle Tabelle 1 e 2
- tocilizumab in base al grado di CRS riportato nella Tabella 1
- farmaci anticonvulsivanti in base al grado di tossicità neurologica riportato nella Tabella 2.

Tabella 1. Linee guida per la classificazione e gestione della CRS

Grado della CRS^a	Tocilizumab	Corticosteroidi^b
Grado 1 Febbre	Se la CRS si manifesta 72 ore o più dopo l'infusione, somministrare un trattamento sintomatico. Se si manifesta meno di 72 ore dopo l'infusione, considerare la somministrazione di tocilizumab 8 mg/kg e.v. nell'arco di 1 ora (non superare gli 800 mg).	Se la CRS si manifesta 72 ore o più dopo l'infusione, somministrare un trattamento sintomatico. Se si manifesta meno di 72 ore dopo l'infusione, considerare la somministrazione di desametasone 10 mg e.v. ogni 24 ore.
Grado 2 I sintomi richiedono e rispondono ad un intervento moderato. Febbre, fabbisogno di ossigeno inferiore al 40% di frazione inspirata di ossigeno (FiO ₂) o ipotensione responsiva a fluidi o ad un vasopressore a basso dosaggio o tossicità d'organo di grado 2.	Somministrare tocilizumab 8 mg/kg e.v. nell'arco di 1 ora (non superare gli 800 mg).	Se la CRS si manifesta 72 ore o più dopo l'infusione, considerare la somministrazione di desametasone 10 mg e.v. ogni 12-24 ore. Se la CRS si manifesta meno di 72 ore dopo l'infusione, somministrare desametasone 10 mg e.v. ogni 12-24 ore.
	In assenza di miglioramento entro 24 ore o in caso di rapida progressione, ripetere tocilizumab e incrementare la dose e la frequenza di desametasone (10-20 mg e.v. ogni 6-12 ore). In assenza di miglioramento o in caso di progressione rapida persistente, massimizzare il desametasone e passare se necessario a metilprednisolone ad alte dosi alla dose di 2 mg/kg. Dopo 2 dosi di tocilizumab, prendere in considerazione agenti immunosoppressori alternativi. Non superare 3 dosi di tocilizumab nell'arco di 24 ore o 4 dosi in totale.	

Grado della CRS^a	Tocilizumab	Corticosteroidi^b
Grado 3 I sintomi richiedono e rispondono ad un intervento aggressivo. Febbre, fabbisogno di ossigeno pari o superiore al 40% di FiO ₂ o ipotensione che richiede vasopressori ad alto dosaggio o più vasopressori, o tossicità d'organo di grado 3 o transaminite di grado 4.	Come per grado 2.	Somministrare desametasone 10 mg e.v. ogni 12 ore.
	In assenza di miglioramento entro 24 ore o in caso di rapida progressione della CRS, intensificare l'uso di tocilizumab e corticosteroidi, come per grado 2.	
Grado 4 Sintomi potenzialmente fatali. Necessità di supporto ventilatorio o emodialisi veno-venosa continua (CVVHD) o tossicità d'organo di grado 4 (transaminite esclusa).	Come per grado 2.	Somministrare desametasone 20 mg e.v. ogni 6 ore.
	In assenza di miglioramento entro 24 ore o in caso di rapida progressione della CRS, intensificare l'uso di tocilizumab e corticosteroidi, come per grado 2.	

^a Lee *et al* 2014.

^b Se si iniziano i corticosteroidi, si deve proseguire per almeno 3 dosi o fino alla risoluzione completa dei sintomi, e valutarne poi la riduzione graduale.

Reazioni avverse neurologiche

In seguito al trattamento con Breyanzi si sono verificate tossicità neurologiche, che possono essere gravi o potenzialmente fatali, incluse reazioni concomitanti con la CRS, dopo risoluzione della CRS o in assenza di CRS. Il tempo mediano alla comparsa del primo evento è stato di 9 giorni (intervallo: da 1 a 66 giorni). I sintomi neurologici più comuni hanno incluso encefalopatia, tremore, afasia, delirium, capogiro e cefalea (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio e gestione delle tossicità neurologiche

Nella prima settimana successiva all'infusione i pazienti devono essere monitorati 2-3 volte presso il centro di trattamento qualificato, per rilevare la comparsa di segni e sintomi di tossicità neurologiche. La frequenza del monitoraggio dopo la prima settimana è lasciata alla discrezione del medico e il monitoraggio deve essere proseguito per almeno 4 settimane dopo l'infusione. Ai pazienti deve essere consigliato di richiedere immediatamente cure mediche qualora, in qualsiasi momento, dovessero presentarsi segni e sintomi di tossicità neurologiche, che devono essere trattati tempestivamente.

Se si sospetta una tossicità neurologica, questa deve essere gestita in base alle raccomandazioni riportate nella Tabella 2. Devono essere escluse altre cause dei sintomi neurologici, inclusi eventi vascolari. In caso di tossicità neurologiche gravi o potenzialmente fatali, il paziente deve essere sottoposto ad una terapia intensiva di supporto.

Se si sospetta una CRS concomitante durante la tossicità neurologica, somministrare:

- corticosteroidi in base all'intervento più aggressivo a seconda del grado di CRS e di tossicità neurologica riportato nelle Tabelle 1 e 2
- tocilizumab in base al grado di CRS riportato nella Tabella 1
- farmaci anticonvulsivanti in base al grado di tossicità neurologica riportato nella Tabella 2.

Tabella 2. Linee guida per la classificazione e gestione delle tossicità neurologiche (TN)

Grado di tossicità neurologica^a	Corticosteroidi e farmaci anticonvulsivanti
Grado 1	<p>Iniziare una terapia con farmaci anticonvulsivanti non sedativi (ad esempio levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive.</p> <p>Se la tossicità si manifesta 72 ore o più dopo l'infusione, tenere il paziente sotto osservazione.</p> <p>Se si manifesta meno di 72 ore dopo l'infusione, somministrare desametasone 10 mg e.v. ogni 12-24 ore per 2-3 giorni.</p>
Grado 2	<p>Iniziare una terapia con farmaci anticonvulsivanti non sedativi (ad esempio levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive.</p> <p>Desametasone 10 mg e.v. ogni 12 ore per 2-3 giorni o più a lungo in caso di sintomi persistenti. Valutare la possibilità di ridurre gradualmente la dose in caso di esposizione totale ai corticosteroidi superiore a 3 giorni.</p> <p>In assenza di miglioramenti dopo 24 ore o in caso di peggioramento della tossicità neurologica, aumentare la dose e/o la frequenza di desametasone fino a un massimo di 20 mg e.v. ogni 6 ore.</p> <p>In assenza di miglioramenti dopo altre 24 ore, o in caso di sintomi in rapida progressione o complicanze potenzialmente fatali, somministrare metilprednisolone (dose di carico da 2 mg/kg, seguita da una dose di 2 mg/kg suddivisa in 4 somministrazioni giornaliere; ridurre gradualmente il dosaggio entro 7 giorni).</p>
Grado 3	<p>Iniziare una terapia con farmaci anticonvulsivanti non sedativi (ad esempio levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive.</p> <p>Desametasone 10-20 mg e.v. ogni 8-12 ore. L'uso di corticosteroidi non è raccomandato in casi isolati di cefalea di grado 3.</p> <p>In assenza di miglioramenti dopo 24 ore o in caso di peggioramento della tossicità neurologica, passare a metilprednisolone (dose e frequenza come per grado 2).</p> <p>Se si sospetta un edema cerebrale, prendere in considerazione l'iperventilazione e la terapia iperosmolare. Somministrare metilprednisolone ad alto dosaggio (1-2 g, ripetere ogni 24 ore se necessario; ridurre gradualmente il dosaggio se clinicamente indicato) e ciclofosfamide 1,5 g/m².</p>
Grado 4	<p>Iniziare una terapia con farmaci anticonvulsivanti non sedativi (ad esempio levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive.</p> <p>Desametasone 20 mg e.v. ogni 6 ore.</p> <p>In assenza di miglioramenti dopo 24 ore o in caso di peggioramento della tossicità neurologica, passare a metilprednisolone (dose e frequenza come per grado 2).</p> <p>Se si sospetta un edema cerebrale, prendere in considerazione l'iperventilazione e la terapia iperosmolare. Somministrare metilprednisolone ad alto dosaggio (1-2 g, ripetuto ogni 24 ore se necessario; ridurre gradualmente il dosaggio se clinicamente indicato) e ciclofosfamide 1,5 g/m².</p>

^a Criteri per la classificazione delle tossicità neurologiche secondo NCI-CTCAE v. 4.03.

Infezioni e neutropenia febbrile

Breyanzi non deve essere somministrato a pazienti con un'infezione o una malattia infiammatoria in fase attiva clinicamente significativa. Infezioni gravi, incluse infezioni potenzialmente fatali o fatali, sono state riscontrate nei pazienti dopo aver ricevuto questo medicinale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per l'insorgenza di segni e sintomi di infezione prima e dopo la somministrazione e trattati adeguatamente. La profilassi antimicrobica deve essere somministrata secondo le linee guida istituzionali.

Dopo il trattamento con Breyanzi, sono stati riportati nei pazienti casi di neutropenia febbrile che può manifestarsi in concomitanza con la CRS (vedere paragrafo 4.8). In caso di neutropenia febbrile, l'infezione deve essere valutata e gestita con antibiotici ad ampio spettro, liquidi e altre cure di supporto se clinicamente indicato.

Riattivazione virale

Nei pazienti immunocompromessi può verificarsi una riattivazione virale (ad esempio, HBV, herpesvirus umano 6 [HHV-6]).

Le manifestazioni di riattivazione virale possono complicare e ritardare la diagnosi e il trattamento appropriato degli eventi avversi correlati alle cellule CAR-T. Devono essere eseguite valutazioni diagnostiche appropriate per consentire di differenziare queste manifestazioni dagli eventi avversi correlati alle cellule CAR-T.

Nei pazienti trattati con medicinali diretti contro le cellule B può manifestarsi la riattivazione dell'HBV, in alcuni casi con conseguente epatite fulminante, insufficienza epatica e decesso. Nei pazienti con anamnesi di HBV si raccomanda la profilassi con terapia antivirale soppressiva per prevenire la riattivazione dell'HBV durante e dopo la terapia con Breyanzi (vedere paragrafo 5.1).

Test sierologici

Lo screening per l'infezione da HBV, HCV e HIV deve essere eseguito prima della raccolta delle cellule per la produzione (vedere paragrafo 4.2).

Citopenie prolungate

I pazienti possono presentare citopenie per diverse settimane dopo la chemioterapia linfodepletiva e l'infusione di Breyanzi (vedere paragrafo 4.8). L'emocromo deve essere monitorato prima e dopo la somministrazione di Breyanzi. Le citopenie prolungate devono essere gestite in base alle linee guida cliniche.

Ipogammaglobulinemia

Nei pazienti che ricevono il trattamento con Breyanzi possono verificarsi episodi di aplasia delle cellule B che provocano ipogammaglobulinemia. L'ipogammaglobulinemia è stata osservata con frequenza molto comune nei pazienti trattati con Breyanzi (vedere paragrafo 4.8). I livelli delle immunoglobuline devono essere monitorati dopo il trattamento e gestiti secondo le linee guida cliniche, che prevedono anche precauzioni contro le infezioni, profilassi antibiotica e/o terapia sostitutiva a base di immunoglobuline.

Neoplasie secondarie maligne

I pazienti trattati con Breyanzi possono sviluppare neoplasie secondarie maligne. I pazienti devono essere monitorati a vita per l'insorgenza di neoplasie secondarie maligne. Qualora insorgesse una neoplasia secondaria maligna originata da cellule T, occorre contattare l'azienda per ottenere istruzioni sul prelievo di campioni tumorali da sottoporre ad analisi.

Sindrome da lisi tumorale (SLT)

La SLT può verificarsi nei pazienti trattati con terapie CAR-T. Per ridurre al minimo il rischio di SLT, i pazienti con livelli elevati di acido urico o elevato carico tumorale devono ricevere allopurinolo o una profilassi alternativa prima dell'infusione di Breyanzi. I segni e i sintomi della SLT devono essere monitorati e gestiti secondo le linee guida cliniche.

Reazioni di ipersensibilità

Con l'infusione di Breyanzi possono verificarsi reazioni allergiche. Dimetilsolfossido può causare reazioni di ipersensibilità gravi, inclusa l'anafilassi.

Interferenza con i test sierologici

L'HIV e il lentivirus impiegato per la produzione di Breyanzi presentano sequenze limitate e brevi di materiale genetico (RNA) identico. Pertanto, alcuni test commerciali che rilevano gli acidi nucleici dell'HIV potrebbero produrre risultati falsi positivi nei pazienti che hanno ricevuto Breyanzi. I pazienti che hanno ricevuto la terapia con Breyanzi non devono essere sottoposti a screening per l'HIV utilizzando un saggio basato su PCR.

Precedente trapianto di cellule staminali (GVHD)

Non è raccomandato che i pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali che presentano GVHD acuta o cronica in fase attiva ricevano il trattamento a causa del potenziale rischio che Breyanzi provochi un peggioramento della GVHD.

Follow-up a lungo termine

Per i pazienti è prevista l'iscrizione a un registro attraverso il quale saranno seguiti al fine di comprendere meglio la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Breyanzi.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 12,5 mg di sodio per flaconcino, equivalente allo 0,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene 0,2 mmol (o 6,5 mg) di potassio per flaconcino. Da tenere in considerazione in pazienti con ridotta funzionalità renale o in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione nell'uomo.

Anticorpi monoclonali diretti contro il recettore del fattore di crescita epidermico (mAb anti-EGFR)

La persistenza a lungo termine delle cellule CAR-T può essere influenzata dall'uso successivo di mAb anti-EGFR, ma attualmente non sono disponibili dati clinici.

Vaccini vivi

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante o dopo il trattamento con Breyanzi non è stata studiata. La vaccinazione con vaccini contenenti virus vivi non è raccomandata per almeno 6 settimane prima dell'inizio della chemioterapia linfodepletiva, durante il trattamento con Breyanzi e fino al recupero immunitario dopo il trattamento.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

Prima di iniziare il trattamento con Breyanzi nelle donne in età fertile deve essere verificato lo stato di gravidanza mediante un test di gravidanza.

Si rimanda alle informazioni per la prescrizione di fludarabina e ciclofosfamide per informazioni sull'obbligo dell'uso di misure contraccettive efficaci da parte dei pazienti sottoposti a chemioterapia linfodepletiva.

Non vi sono sufficienti dati di esposizione per fornire una raccomandazione sulla durata della contraccezione in seguito al trattamento con Breyanzi.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di lisocabtagene maraleucel in donne in gravidanza non esistono. Non sono stati condotti studi sugli animali di tossicità riproduttiva e dello sviluppo per valutare se possa causare danni al feto quando somministrato a una donna in gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Non è noto se lisocabtagene maraleucel abbia il potenziale di essere trasferito al feto. In base al meccanismo d'azione, se le cellule trasdotte attraversano la placenta, possono causare tossicità fetale, compresa linfocitopenia delle cellule B. Pertanto, Breyanzi non è raccomandato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Le donne in stato di gravidanza devono essere informate sui potenziali rischi per il feto. Un'eventuale gravidanza dopo la terapia con Breyanzi deve essere discussa con il medico curante.

Nei neonati di madri trattate con Breyanzi deve essere presa in considerazione la misurazione dei livelli di immunoglobuline e di cellule B.

Allattamento

Non è noto se lisocabtagene maraleucel sia escreto nel latte materno o trasferito al neonato allattato al seno. Le donne in fase di allattamento devono essere informate del potenziale rischio per il neonato allattato al seno.

Fertilità

Non esiste alcun dato relativo all'effetto di lisocabtagene maraleucel sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Breyanzi può compromettere significativamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

A causa dei potenziali eventi neurologici, tra cui alterazione dello stato mentale o crisi convulsive con Breyanzi, i pazienti che ricevono Breyanzi devono astenersi dal guidare veicoli o usare macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi per almeno 8 settimane dopo l'infusione di Breyanzi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni di qualsiasi grado sono state neutropenia (67%), anemia (48%), CRS (39%), stanchezza (38%) e trombocitopenia (37%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono state CRS (17%), encefalopatia (11%), infezioni da patogeno non specificato (6%), neutropenia (4%), trombocitopenia (4%), afasia (4%), piressia (4%),

patologie infettive batteriche (4%), delirium (4%), tremore (4%), neutropenia febbrile (3%) e ipotensione (3%).

Le più comuni reazioni avverse di grado 3 o superiore hanno incluso neutropenia (63%), anemia (35%), trombocitopenia (29%), leucopenia (21%), infezioni da patogeno non specificato (9%) e neutropenia febbrile (8%).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse si basano sui dati aggregati di 4 studi (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] e OUTREACH [017007]), condotti su 314 pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B recidivato/refrattario (R/R), definito come DLBCL, PMBCL e FL3B, trattati nell'intervallo di dose 44-120 x 10⁶ cellule T vitali CAR+, che hanno ricevuto una dose di lisocabtagene maraleucel. Le frequenze delle reazioni avverse emerse negli studi clinici si basano sulle frequenze degli eventi avversi per tutte le cause, laddove una parte degli eventi che provocano una reazione avversa può avere altre cause.

Di seguito sono presentate le reazioni avverse che sono state segnalate. Queste reazioni sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3. Reazioni avverse al farmaco identificate con Breyanzi

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni ^a	Molto comune	Infezioni – patogeno non specificato Patologie infettive batteriche
	Comune	Patologie infettive virali Patologie infettive da funghi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Neutropenia Anemia Trombocitopenia Leucopenia
	Comune	Neutropenia febbrile Linfopenia Ipofibrinogenemia Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Molto comune	Sindrome da rilascio di citochine Ipogammaglobulinemia
	Non comune	Linfoistocitosi emofagocitica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipofosfatemia
	Non comune	Sindrome da lisi tumorale
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Insonnia Delirium ^b
	Comune	Ansia

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea ^c Encefalopatia ^d Capogiro ^e Tremore ^f
	Comune	Afasia ^g Neuropatia periferica ^h Disturbo visivo ⁱ Atassia ^j Disturbo del gusto ^k Sindrome cerebellare ^l Disturbo cerebrovascolare ^m Crisi convulsiva ⁿ
	Non comune	Paralisi facciale Edema cerebrale
Patologie cardiache	Molto comune	Tachicardia
	Comune	Aritmia ^o Cardiomiopatia
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione Ipertensione
	Comune	Trombosi ^p
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse Dispnea ^q
	Comune	Versamento della pleura Ipossia Edema polmonare
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea Stipsi Diarrea Dolore addominale Vomito
	Comune	Emorragia gastrointestinale ^r
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Lesione traumatica renale acuta ^s
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza Piressia Edema ^t
	Comune	Brividi
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune	Reazione correlata a infusione

^a Infezioni ed infestazioni sono raggruppate per termine dei gruppi di alto livello MedDRA

^b Delirium comprende agitazione, delirium, delusione, disorientamento, allucinazione, allucinazione visiva, irritabilità, irrequietezza

^c Cefalea include cefalea, emicrania, cefalea sinusale

^d Encefalopatia include amnesia, disturbo cognitivo, stato confusionale, depersonalizzazione/disturbo di derealizzazione, riduzione del livello di coscienza, alterazione dell'attenzione, encefalopatia, insensibilità affettiva, letargia, leucoencefalopatia, perdita di coscienza, compromissione della memoria, deterioramento mentale, alterazioni dello stato mentale, paranoia, sonnolenza, stupore

- ^e Capogiro include capogiro, presincope, sincope
- ^f Tremore include tremore essenziale, tremore intenzionale, tremore a riposo, tremore
- ^g Afasia include afasia, eloquio disorganizzato, disartria, disfonia, linguaggio lento
- ^h Neuropatia periferica include iperestesia, ipoestesia, iporefflessia, neuropatia periferica, parestesia, neuropatia motoria periferica, neuropatia sensoriale periferica, perdita sensoriale
- ⁱ Disturbo visivo include cecità, cecità monolaterale, paralisi dello sguardo, midriasi, nistagmo, visione offuscata, difetto del campo visivo, compromissione della visione
- ^j Atassia include atassia, alterazione dell'andatura
- ^k Disturbo del gusto include disgeusia, disturbo del gusto
- ^l Sindrome cerebellare include disturbo dell'equilibrio, disdiadococinesia, discinesia, dismetria, coordinazione occhio mano compromessa
- ^m Disturbo cerebrovascolare include infarto cerebrale, trombosi venosa cerebrale, emorragia intracranica, attacco ischemico transitorio
- ⁿ Crisi convulsiva include crisi convulsiva, stato epilettico
- ^o Aritmia include aritmia, fibrillazione atriale, blocco atrioventricolare completo, blocco atrioventricolare di secondo grado, tachicardia sopraventricolare, tachicardia ventricolare
- ^p Trombosi include trombosi venosa profonda, embolia, embolia polmonare, trombosi, trombosi della vena cava, trombosi venosa di un arto
- ^q Dispnea include insufficienza respiratoria acuta, dispnea, dispnea da sforzo, insufficienza respiratoria
- ^r Emorragia gastrointestinale include emorragia di ulcera gastrica, emorragia gastrointestinale, ematochezia, melena, emorragia rettale, emorragia del tratto gastrointestinale superiore
- ^s Lesione traumatica renale acuta include lesione traumatica renale acuta, creatinina ematica aumentata, velocità di filtrazione glomerulare ridotta, insufficienza renale, compromissione renale, traumatismo renale
- ^t Edema include edema generalizzato, edema localizzato, edema, edema genitale, edema periferico, tumefazione periferica, edema dello scroto, tumefazione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da rilascio di citochine

Casi di CRS si sono verificati nel 39% dei pazienti, che nel 3% dei casi hanno sviluppato una CRS di grado 3 o 4 (grave o potenzialmente fatale). Non sono stati registrati eventi fatali. Tra i pazienti che sono deceduti dopo aver ricevuto Breyanzi, 4 avevano un evento di CRS ancora in corso al momento del decesso. Il tempo di insorgenza mediano è stato di 5 giorni (intervallo: da 1 a 14 giorni) e la durata mediana è stata di 5 giorni (intervallo: da 1 a 17 giorni).

Le manifestazioni più comuni della CRS includevano ipertensione (37%), ipotensione (18%), tachicardia (13%), brividi (10%) e ipossia (9%). Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Negli studi clinici, 57 pazienti su 314 (18%) hanno ricevuto tocilizumab e/o un corticosteroide per la CRS dopo l'infusione di Breyanzi. Trentatré pazienti (11%) hanno ricevuto solo tocilizumab, 21 (7%) hanno ricevuto tocilizumab e un corticosteroide e 3 (1%) hanno ricevuto solo corticosteroidi.

Reazioni avverse neurologiche

Tossicità neurologiche associate alle cellule CAR-T valutate dallo sperimentatore sono state osservate nel 26% dei pazienti trattati con Breyanzi, compresi casi di grado 3 o 4 nel 10% dei pazienti (senza alcun evento fatale). Il tempo mediano alla comparsa del primo evento è stato di 9 giorni (intervallo: da 1 a 66 giorni); il 99% di tutte le tossicità neurologiche si sono manifestate nelle prime 8 settimane successive all'infusione di Breyanzi. La durata mediana delle tossicità neurologiche è stata di 10 giorni (intervallo: da 1 a 84 giorni).

Le tossicità neurologiche più comuni hanno incluso encefalopatia (17%), tremore (10%), afasia (9%), delirium (6%), atassia (4%), capogiro (3%) e cefalea (3%). Nei pazienti trattati con Breyanzi sono stati riportati anche casi di crisi convulsive (1%) ed edema cerebrale (0,3%). Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione delle tossicità neurologiche.

Neutropenia febbrile e infezioni

La neutropenia febbrile è stata osservata nel 9% dei pazienti dopo il trattamento con Breyanzi. Le infezioni (di tutti i gradi) hanno riguardato il 39% dei pazienti. Infezioni di grado 3 o superiore si sono verificate nel 12% dei pazienti. Infezioni di grado 3 o superiore da patogeno non specificato si sono verificate nel 9% dei pazienti, infezioni batteriche nel 4% dei pazienti, infezioni micotiche si sono verificate nell'1% dei pazienti e infezioni virali nello 0,6% dei pazienti.

Infezioni opportunistiche (di tutti i gradi) sono state osservate nel 4% dei 314 pazienti trattati con Breyanzi negli studi aggregati sul DLBCL, con infezioni opportunistiche di grado 3 o superiore che si sono verificate nel 2% dei pazienti.

Sono state riferite quattro infezioni fatali tra i 314 pazienti trattati con Breyanzi negli studi accorpati sul DLBCL. Uno di questi casi è stato segnalato come infezione opportunistica fatale. Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Citopenie prolungate

Citopenie di grado 3 o superiore presenti al giorno 29 dalla somministrazione di Breyanzi hanno riguardato il 39% dei pazienti e hanno incluso trombocitopenia (31%), neutropenia (20%) e anemia (6%). Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Dei 275 pazienti totali trattati negli studi TRANSCEND e TRANSCEND WORLD (coorte 1 e coorte 3) che al giorno 29 presentavano ai risultati di laboratorio trombocitopenia di grado 3-4 (n = 88) o neutropenia di grado 3-4 (n = 60) o anemia di grado 3-4 (n = 18) e per i quali erano disponibili i risultati di laboratorio di follow-up sulla citopenia, il tempo mediano (min, max) alla risoluzione (citopenia tornata a un grado 2 o inferiore) è stato il seguente (espresso in giorni): trombocitopenia 41 giorni (5, 328); neutropenia 29 giorni (2, 336); e anemia 33 giorni (3, 150).

Ipogammaglobulinemia

L'ipogammaglobulinemia ha interessato il 12% dei pazienti. Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Immunogenicità

Breyanzi ha il potenziale di indurre anticorpi contro questo medicinale. Negli studi TRANSCEND e TRANSCEND WORLD, l'immunogenicità umorale di Breyanzi è stata misurata mediante determinazione degli anticorpi anti-CAR prima e dopo la somministrazione. Negli studi aggregati, anticorpi pre-esistenti diretti contro la terapia (ATA) sono stati rilevati nel 9% dei pazienti (29/309); ATA indotti dal trattamento o amplificati dal trattamento sono stati rilevati nel 15% dei pazienti (46/304). I risultati relativi alla relazione tra stato degli ATA ed efficacia, sicurezza o farmacocinetica non sono stati conclusivi a causa del numero limitato di pazienti con ATA.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati emersi in studi clinici relativi al sovradosaggio con Breyanzi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: **non ancora assegnato**

Meccanismo d'azione

Breyanzi è una terapia a base di cellule T CD8+ e CD4+ autologhe geneticamente modificate dirette contro le cellule CD19, che viene somministrata come composizione definita al fine di ridurre la variabilità della dose. Il CAR è costituito da un frammento variabile a catena singola (scFV) derivato da anticorpo monoclonale murino FMC63, la regione cerniera delle IgG4, il dominio transmembrana di CD28, il dominio co-stimolatorio 4-1BB (CD137) e il dominio di attivazione CD3 zeta. Le vie di segnalazione di CD3 zeta sono cruciali nell'avviare l'attivazione delle cellule T e l'attività antitumorale, mentre le vie di segnalazione di 4-1BB (CD137) potenziano l'espansione e la persistenza di Breyanzi (vedere anche paragrafo 5.2).

Il legame tra CAR e CD19 espresso sulla superficie delle cellule tumorali e delle normali cellule B induce l'attivazione e la proliferazione delle cellule CAR-T, il rilascio di citochine pro-infiammatorie e la soppressione citotossica delle cellule bersaglio.

Efficacia e sicurezza clinica

TRANSCEND

L'attività antitumorale e la sicurezza di Breyanzi sono state valutate in uno studio in aperto, multicentrico, a braccio singolo denominato TRANSCEND (017001), condotto su pazienti con linfoma non Hodgkin (NHL) a cellule B aggressivo recidivato o refrattario (R/R). I pazienti eleggibili avevano ≥ 18 anni e presentavano DLBCL R/R non altrimenti specificato (NAS) secondo la classificazione dell'OMS del 2008, inclusi DLBCL derivante da linfoma indolente (trasformato a partire da linfoma follicolare, linfoma della zona marginale, leucemia linfocitica cronica/leucemia linfocitica a piccole cellule, macroglobulinemia di Waldenström o altro) e linfoma a cellule B ad alto grado; linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL) e linfoma follicolare di grado 3B (FL3B), che avevano ricevuto almeno 2 linee di terapia o dopo trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche. I pazienti con altri sottotipi di DLBCL non sono stati inclusi nello studio e il rapporto beneficio/rischio non è stato stabilito. Lo studio ha incluso pazienti con performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 , precedente trapianto autologo e/o allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) e presenza di linfoma del SNC secondario. I pazienti che avevano ricevuto una precedente terapia diretta contro CD19 erano eleggibili a condizione che la positività a CD19 fosse stata confermata da una biopsia tumorale eseguita in qualsiasi momento dopo la terapia diretta contro CD19. Lo studio ha escluso i pazienti con valori di clearance della creatinina inferiori a 30 mL/min, di alanina aminotransferasi > 5 volte il limite superiore della norma o di frazione di eiezione ventricolare sinistra $< 40\%$.

Non erano previsti requisiti minimi per la conta ematica; erano eleggibili all'arruolamento i pazienti che lo sperimentatore riteneva avessero una funzione midollare adeguata a ricevere la chemioterapia linfodepletiva. Per i dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale, vedere la Tabella 4.

Il trattamento ha previsto la chemioterapia linfodepletiva (LD), fludarabina 30 mg/m²/die e ciclofosfamide 300 mg/m²/die per 3 giorni, seguite da Breyanzi da 2 a 7 giorni dopo. Tra i pazienti trattati nell'intervallo $44-120 \times 10^6$ cellule T vitali CAR+, la dose mediana di Breyanzi è stata di 87×10^6 cellule T vitali CAR+.

La terapia antitumorale per il controllo della malattia (terapia ponte) era consentita tra aferesi e linfodeplezione. Dei 229 pazienti trattati con Breyanzi, il 60% ha ricevuto una terapia antitumorale per il controllo della malattia; il tipo e la durata della terapia ponte sono stati lasciati alla discrezione dello sperimentatore.

Il tempo mediano intercorso tra la leucaferesi e la disponibilità del prodotto è stato di 24 giorni (intervallo: da 17 a 51 giorni). Inoltre, il tempo mediano intercorso tra la leucaferesi e l'infusione è stato di 38,5 giorni (intervallo: da 27 a 156 giorni).

Dei 298 pazienti sottoposti a leucaferesi per i quali Breyanzi è stato prodotto nell'intervallo di dose di $44-120 \times 10^6$ cellule T vitali CAR+, 229 hanno ricevuto Breyanzi e 69 non lo hanno ricevuto. Tra questi 69 pazienti, ci sono stati 27 casi di produzione inadeguata che hanno incluso 2 pazienti che non hanno ricevuto Breyanzi e 25 che hanno ricevuto il trattamento con un prodotto sperimentale non conforme alle specifiche di rilascio. Altri 42 pazienti non sono stati trattati con Breyanzi, nella maggior parte dei casi per decesso (n = 29) o complicanze della malattia (n = 6).

I pazienti che sono risultati valutabili in termini di efficacia sono stati 216 (set di efficacia). Tredici pazienti non sono risultati valutabili in termini di efficacia, compresi 10 pazienti che non presentavano al basale una malattia positiva alla tomografia a emissione di positroni (PET+), oppure una positività alla PET dopo la terapia antitumorale per il controllo della malattia confermata dal Comitato di revisione indipendente (IRC) e 3 pazienti per altre ragioni.

La Tabella 4 riassume le caratteristiche dei pazienti e della malattia al basale nello studio TRANSCEND.

Tabella 4. Dati demografici e caratteristiche della malattia al basale per TRANSCEND

Caratteristica	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (N = 298)	Pazienti trattati con Breyanzi (N = 229)
Età mediana, anni (intervallo)	62,0 (18, 82)	62,0 (18, 82)
≥ 65 anni, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 anni, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Sesso, n (%)		
Maschi	197 (66,1)	153 (66,8)
Femmine	101 (33,9)	76 (33,2)
Precedente HSCT, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
HSCT autologo	100 (33,6)	84 (36,7)
HSCT allogenico	11 (3,7)	8 (3,5)
Performance status ECOG		
ECOG 0-1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
Sottotipo istologico della malattia, n (%)		
DLBCL, NAS	142 (47,7)	117 (51,1)
DLBCL trasformato da linfoma indolente	87 (29,2)	60 (26,2)
Linfoma a cellule B ad alto grado ^a	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Numero mediano di terapie precedenti (intervallo)	3 (1-12)	3 (1-8)
Chemioresfrattari, ^b n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)

Caratteristica	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (N = 298)	Pazienti trattati con Breyanzi (N = 229)
Refrattari, ^c n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Recidivati, ^d n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Linfoma secondario del SNC al momento dell'infusione di Breyanzi, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
CR mai raggiunta con le terapie precedenti, n ^o (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

^a Riarrangiamenti di MYC e BCL2 e/o BCL6 con istologia DLBCL.

^b Sono definiti chemiorefrattari i pazienti che hanno presentato stabilità di malattia (SD) o progressione di malattia (PD) dopo l'ultimo regime con chemioterapia oppure che hanno sviluppato una recidiva meno di 12 mesi dopo il trapianto autologo di cellule staminali.

^c Lo status refrattario è stato attribuito ai pazienti che hanno raggiunto una risposta inferiore alla risposta completa (CR) all'ultima terapia precedente.

^d Lo status recidivato è stato attribuito ai pazienti che hanno raggiunto una risposta CR all'ultima terapia precedente.

L'efficacia è stata valutata sulla base dell'endpoint primario, del tasso di risposta globale (ORR) e degli endpoint secondari che hanno incluso tasso di risposta completa (CR), durata della risposta (DOR) stabilita da un comitato di revisione indipendente (Tabella 5 e Figura 1). Il periodo mediano di follow-up in corso di studio è stato di 19,9 mesi (intervallo: da 0,2 a 45,2 mesi).

Tabella 5. Studio TRANSCEND – tasso di risposta, durata della risposta (valutazione IRC)

	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (N = 298)	Set di efficacia (N = 216)
Tasso di risposta globale,^a n (%) [IC al 95%]	179 (60,1) [54,3, 65,7]	157 (72,7) [66,2, 78,5]
Risposta completa, n (%) [IC al 95%]	128 (43,0) [37,3, 48,8]	115 (53,2) [46,4, 60,0]
Risposta parziale, n (%) [IC al 95%]	51 (17,1) [13,0, 21,9]	42 (19,4) [14,4, 25,4]
Durata della risposta (DOR)^{a,b} (mesi)	n = 179	n = 157
Mediana	16,8	20,2
[IC al 95%] ^c	[8,0, NR]	[8,2, NR]
Intervallo	0,0, 27,4	0,0, 27,4
DOR se la risposta migliore è CR^{a,b}(mesi)	n = 128	n = 115
Mediana	26,1	26,1
[IC al 95%] ^c	[23,1, NR]	[23,1, NR]
Intervallo	0,0, 27,4	0,0, 27,4

IC = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; IRC = Comitato di revisione indipendente;

KM = Kaplan-Meier; NR = non raggiunto

^a Secondo i criteri di Lugano del 2014, come valutato dall'IRC.

^b I decessi successivi all'avvio del trattamento antitumorale sono stati considerati eventi.

^c Per ottenere IC 2-sided al 95% è stato usato il metodo di KM.

⁺ Ancora in corso.

Il tempo mediano alla risposta (CR o risposta parziale [PR]) è stato di 1,0 mesi (intervallo: da 0,7 a 8,9 mesi). Il tempo mediano alla CR è stato di 1,0 mesi (intervallo: da 0,8 a 12,5 mesi). La durata della risposta è stata superiore tra i pazienti che hanno conseguito una CR rispetto ai pazienti con una PR come risposta migliore.

Nello studio TRANSCEND, 6 pazienti con linfoma secondario del SNC sono stati trattati e risultati valutabili in termini di efficacia. Tre di questi 6 pazienti hanno raggiunto una CR; 2 di questi 3 pazienti hanno avuto una remissione protratta di 23 mesi che era ancora in corso al termine dello studio. Il profilo di sicurezza di questi pazienti con linfoma secondario del SNC è risultato in linea con quello osservato nella popolazione complessiva.

Nel set di efficacia, i risultati di ORR per PMBCL e FL3B sono stati rispettivamente del 79% (11 pazienti su 14) e del 100% (4 pazienti su 4). I tassi di CR sono stati del 50% per PMBCL e del 100% per FL3B. Il profilo di sicurezza è risultato coerente in questi sottotipi.

Nel set di efficacia, i risultati di ORR nei pazienti con DLBCL trasformato (t) da un precedente linfoma indolente di tipo FL, linfoma a cellule marginali (MZL), leucemia linfocitica cronica/linfoma linfocitico a piccole cellule (CLL/SLL) e macroglobulinemia di Waldenström (WM) sono stati pari rispettivamente all'86% (38 pazienti su 44), al 43% (3 pazienti su 7), al 50% (2 pazienti su 4) e al 50% (1 paziente su 2). Le percentuali di CR sono state rispettivamente del 61,4% per tFL, del 29% per tMZL, del 25% per tCLL/SLL (sindrome di Richter) e dello 0% per WM. Il profilo di sicurezza è risultato coerente in tutti questi sottotipi. Remissioni durature (cioè DOR \geq 12 mesi) sono state osservate in pazienti con tFL e tMZL; tuttavia, l'esperienza relativa a pazienti con tCLL/SLL (4 pazienti) e con tWM (2 pazienti), in cui sono state osservate DOR massime rispettivamente di 2 e 5,3 mesi, è alquanto limitata. Il profilo di sicurezza è risultato coerente in tutti questi sottotipi.

Negli studi clinici su Breyanzi, 89 (39%) dei 229 pazienti dello studio TRANSCEND avevano un'età \geq 65 anni e 19 (8%) avevano un'età \geq 75 anni. La sicurezza e l'efficacia di Breyanzi osservate in questi pazienti e nei pazienti più giovani sono state simili.

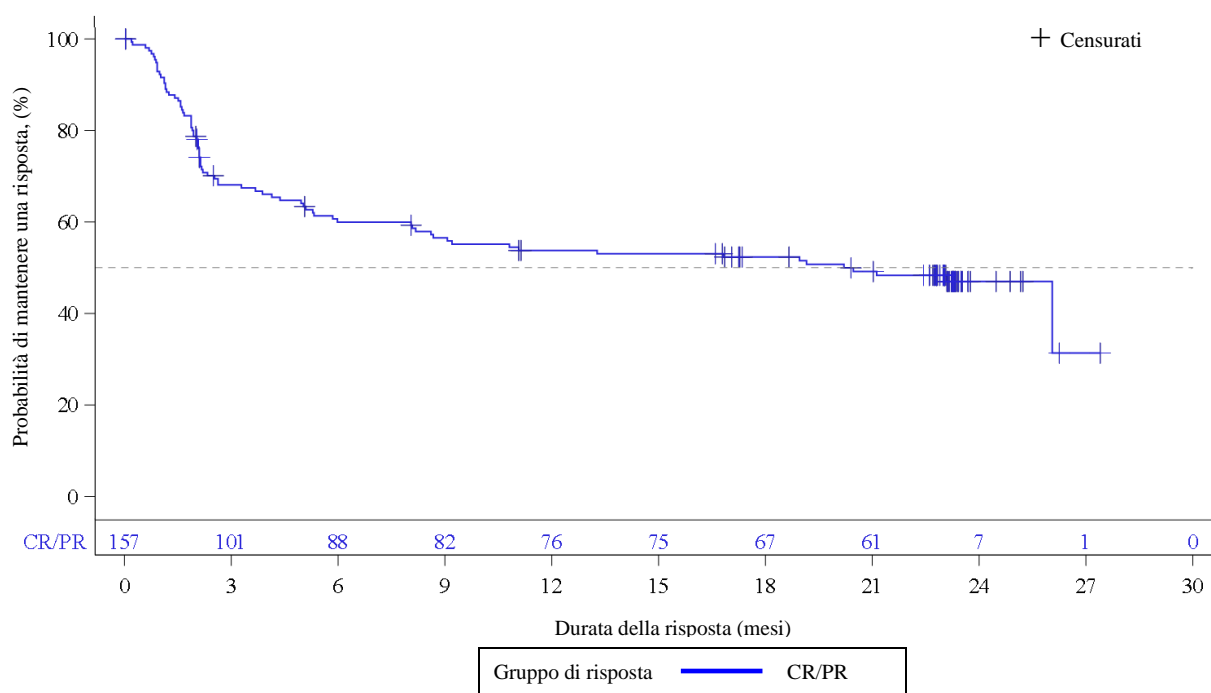
Undici pazienti hanno ricevuto una precedente terapia diretta contro CD19 e hanno avuto esiti di efficacia e sicurezza simili alla popolazione complessiva. Tutti i pazienti presentavano l'espressione di CD19 prima dell'infusione di Breyanzi.

L'esperienza sull'uso di Breyanzi in pazienti con performance status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) pari a 2 prima dell'aferesi (4 pazienti) e di HSCT allogenico (8 pazienti) è limitata.

Tra i 229 pazienti trattati con Breyanzi, la maggior parte (n = 209) ha ricevuto Breyanzi nell'intervallo raccomandato di rapporto CD4:CD8 compreso tra 0,8 e 1,2. L'esperienza sull'uso di Breyanzi al di fuori di questo intervallo di rapporto CD4:CD8 (n = 19 superiore a 1,2; n = 1 inferiore a 0,8) è limitata e ciò ostacola l'interpretazione dei dati in questo sottogruppo.

Dei 115 pazienti che hanno raggiunto una CR, 82 (71%) hanno fatto osservare una remissione durata almeno 6 mesi e 72 (63%) una remissione durata almeno 12 mesi.

Figura 1. Durata della risposta nei soggetti responsivi secondo la valutazione dell'IRC, studio TRANSCEND, set di efficacia



CR = risposta completa; PR = risposta parziale.

I decessi successivi all'avvio del trattamento antitumorale sono stati considerati eventi.

Undici pazienti con anamnesi di epatite B o epatite C sono stati trattati con Breyanzi senza far osservare una riattivazione dell'epatite, mentre ricevevano terapia antivirale soppressiva secondo le linee guida cliniche (vedere paragrafo 4.4).

TRANSCEND WORLD

TRANSCEND WORLD è uno studio di fase II a braccio singolo, multicentrico, ancora in corso. Lo scopo della coorte 1 dello studio è fornire esperienza clinica con Breyanzi in Europa per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B 3L+, definito come DLBCL R/R (DLBCL NAS [*de novo*], FL trasformato), linfoma a cellule B ad alto grado con riarrangiamenti di MYC e BCL2 e/o BCL6 con istologia DLBCL e FL3B secondo la classificazione dell'OMS del 2016. I pazienti trattati in precedenza con una terapia indirizzata contro CD19 sono stati esclusi. Per i dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale, vedere la Tabella 6 che segue.

Tabella 6. Dati demografici e caratteristiche della malattia al basale per TRANSCEND WORLD (coorte 1)

Caratteristica	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (N = 45)	Pazienti trattati con Breyanzi (N = 36)
Età mediana, anni (intervallo)	64,0 (26, 73)	61,5 (26,0, 72,0)
≥ 65 anni, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 anni, n (%)	0	0
Sesso, n (%)		
Maschi	30 (66,7)	25 (69,4)
Femmine	15 (33,3)	11 (30,6)

Caratteristica	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (N = 45)	Pazienti trattati con Breyanzi (N = 36)
Precedente HSCT, n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
HSCT autologo	14 (31,1)	12 (33,3)
HSCT allogenico	0	0
Performance status ECOG (allo screening)	26 (57,8)	19 (52,8)
PS ECOG 0-1, n (%)	18 (40,0)	16 (44,4)
PS ECOG 2, n (%)	1 (2,2)	1 (2,8)
Sottotipo istologico della malattia, n°(%)		
DLBCL, NAS	36 (80,0)	31 (86,1)
Linfoma a cellule B ad alto grado ^a	7 (15,6)	4 (11,1)
PMBCL	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Chemioresfrattari, ^b n (%)	34 (82,2)	29 (80,6)
Refrattari, ^c n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Recidivati, ^d n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

^a Riarrangiamenti di MYC e BCL2 e/o BCL6 con istologia DLBCL.

^b Sono definiti chemioresfrattari i pazienti che hanno presentato stabilità di malattia (SD) o progressione di malattia (PD) dopo l'ultimo regime con chemioterapia oppure che hanno sviluppato una recidiva meno di 12 mesi dopo il trapianto autologo di cellule staminali.

^c Lo status refrattario è stato attribuito ai pazienti che hanno raggiunto una risposta inferiore alla risposta completa (CR) all'ultima terapia precedente.

^d Lo status refrattario è stato attribuito ai pazienti che hanno raggiunto una risposta CR all'ultima terapia precedente.

Al momento della data di cut-off dei dati (04 gennaio 2021), 45 pazienti della coorte 1 erano stati sottoposti a leucaferesi e 36 pazienti erano stati trattati con Breyanzi, con un periodo di follow-up mediano di 11,6 mesi. Il tempo mediano intercorso tra la leucaferesi e la disponibilità del prodotto è stato di 29 giorni (intervallo: da 24 a 38 giorni). Nel gruppo trattato con Breyanzi, il tasso di ORR è stato del 61,1% (IC al 95%: 43,5-76,9), e il tasso di CR è stato del 33,3% (IC al 95%: 18,6-51,0). Il carico di malattia e i dati demografici basali erano indicativi di una malattia aggressiva e in stadio avanzato. Il profilo di sicurezza di Breyanzi è risultato in linea con quello osservato nella popolazione complessiva aggregata valutabile ai fini della sicurezza. Per le reazioni avverse al farmaco associate a lisocabtagene maraleucel, vedere paragrafo 4.8.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Breyanzi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica, nei pazienti pediatrici di peso pari almeno a 6 kg, per il trattamento di neoplasie delle cellule B mature (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nello studio TRANSCEND, dopo l'infusione, Breyanzi ha mostrato un'espansione iniziale seguita da un declino biesponenziale. Il tempo mediano al raggiungimento dell'espansione massima nel sangue periferico è stato di 11 giorni dopo la prima infusione. Breyanzi è stato presente nel sangue periferico fino a 2 anni.

I pazienti responsivi (N = 150) hanno fatto osservare una C_{max} mediana 2,85 volte superiore rispetto a quella dei pazienti non responsivi (N = 45) (33.766,0 vs. 11.846,0 copie/ μ g). I pazienti responsivi hanno fatto osservare una AUC_{0-28d} mediana 2,22 volte superiore rispetto a quella dei pazienti non responsivi (257.769,0 vs. 116.237,3 giorno*copie/ μ g).

I pazienti di età < 65 anni (N = 145) hanno fatto osservare valori di C_{max} e AUC_{0-28d} mediani rispettivamente 2,93 e 2,35 volte superiori rispetto ai pazienti di età \geq 65 anni (N = 102, inclusi 77 pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni, 24 pazienti di età compresa tra 75 e 84 anni e 1 paziente di età > 85 anni). Sesso e peso corporeo non hanno mostrato una chiara correlazione con i valori di C_{max} e AUC_{0-28d} .

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi di genotossicità né studi di potenziale cancerogeno.

Studi di espansione *in vitro* condotti su donatori sani e pazienti non hanno mostrato alcuna evidenza di trasformazione e/o immortalizzazione nonché alcuna integrazione preferenziale in prossimità di geni di interesse nelle cellule T di Breyanzi.

Data la natura del prodotto, non sono stati condotti studi preclinici su fertilità, riproduzione e sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

CryoStor CS10
Sodio cloruro
Sodio gluconato
Sodio acetato triidrato
Potassio cloruro
Magnesio cloruro
Albumina umana
N-acetil-DL-triptofano
Acido caprilico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto, conservato in vapori di azoto liquido

13 mesi.

Dopo lo scongelamento

Il prodotto deve essere somministrato immediatamente dopo lo scongelamento. I tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso non devono superare le 2 ore a temperatura ambiente (15 °C-25 °C).

Non ricongelare.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Breyanzi deve essere conservato e trasportato congelato in vapori di azoto liquido (≤ -130 °C) e deve rimanere congelato fino a quando il paziente è pronto per il trattamento, al fine di garantire che siano disponibili cellule vitali per la somministrazione al paziente. Non ricongelare dopo lo scongelamento.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Breyanzi è fornito in flaconcini per criopreservazione realizzati in copolimero di olefina ciclica. Ogni flaconcino da 5 mL contiene 4,6 mL di dispersione cellulare.

Le cellule T vitali CAR+ (componente cellulare CD8+ o componente cellulare CD4+) sono presentate in scatole separate contenenti fino a 4 flaconcini di ciascun componente, a seconda della concentrazione nel prodotto crioconservato di cellule T vitali CAR+.

Le scatole del componente cellulare CD8+ e del componente cellulare CD4+ sono contenute in un'unica scatola esterna.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni da prendere prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

- All'interno del centro di trattamento, Breyanzi deve essere trasportato in contenitori chiusi, a prova di rottura e a tenuta stagna.
- Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Gli operatori sanitari che manipolano Breyanzi devono prendere le opportune precauzioni (indossando guanti, indumenti protettivi e occhiali protettivi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Preparazione prima della somministrazione

Prima di scongelare i flaconcini

- Confermare che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi del paziente riportati sul contenitore di spedizione.
- Breyanzi è costituito da cellule T vitali CAR+ formulate come componenti cellulari CD8+ e CD4+ separati; è previsto un certificato di rilascio per l'infusione (RfIC) distinto per ciascun componente cellulare. Leggere l'RfIC (apposto all'interno del contenitore di spedizione) per reperire informazioni sul numero di siringhe di cui si avrà bisogno e sul volume dei componenti cellulari CD8+ e CD4+ che dovrà essere somministrato (le etichette delle siringhe sono fornite insieme all'RfIC).
- Confermare l'ora dell'infusione in anticipo ed adattare il tempo di inizio dello scongelamento di Breyanzi in maniera tale che questo sia disponibile per l'infusione quando il paziente è pronto.

Nota: una volta che i flaconcini di cellule T vitali CAR+ (componenti cellulari CD8+ e CD4+) sono stati rimossi dalla conservazione congelata, è necessario portare a termine lo scongelamento e somministrare le cellule entro 2 ore.

Scongellamento dei flaconcini

- Confermare che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi del paziente riportati sulla scatola esterna e sul certificato di rilascio per l'infusione (RfIC).
- Togliere la scatola con il componente cellulare CD8+ e la scatola con il componente cellulare CD4+ dalla scatola esterna.
- Aprire ciascuna scatola interna e ispezionare visivamente il(i) flaconcino(i) per rilevare eventuali danni. Se i flaconcini sono danneggiati, contattare l'azienda.

- Togliere con attenzione i flaconcini dalle scatole, posizzionarli su un cuscinetto barriera protettivo e scongelare a temperatura ambiente. Tutti i flaconcini devono essere scongelati contemporaneamente. **Accertarsi di mantenere sempre separati i componenti cellulari CD8+ e CD4+.**

Preparazione della dose

- In base alla concentrazione di cellule T vitali CAR+ per ciascun componente, potrebbe essere necessario più di un flaconcino di ognuno dei componenti cellulari CD8+ e CD4+ per completare una dose. Si deve preparare una siringa separata per ogni flaconcino del componente cellulare CD8+ o CD4+ ricevuto.

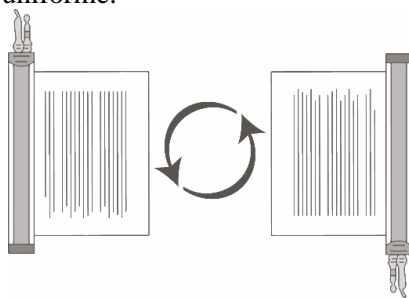
Nota: il volume da prelevare e infondere può essere diverso per ciascun componente.

- Ciascun flaconcino da 5 mL contiene un volume estraibile totale di 4,6 mL di cellule T con componente cellulare CD8+ o CD4+. Il certificato di rilascio per l'infusione (RfIC) di ciascun componente riporta il volume (mL) di cellule da prelevare in ogni siringa. Usare la siringa con la punta luer-lock più piccola necessaria (da 1 mL a 5 mL) per prelevare il volume specificato da ciascun flaconcino. Non si deve usare una siringa da 5 mL per volumi inferiori a 3 mL.
- **Preparare per prima la siringa o le siringhe del componente cellulare CD8+.** Accertarsi che i dati identificativi del paziente riportati sull'etichetta della siringa per il componente cellulare CD8+ corrispondano a quelli riportati sull'etichetta del flaconcino del componente cellulare CD8+. Apporre le etichette per siringa del componente cellulare CD8+ sulla siringa/siringhe prima di prelevare il volume richiesto nella siringa/siringhe.
- Ripetere il processo per il componente cellulare CD4+.

Nota: è importante verificare che il volume prelevato di ciascun componente cellulare corrisponda al volume specificato nel rispettivo certificato di rilascio per l'infusione (RfIC).

Il prelievo del volume di cellule richiesto da ciascun flaconcino in una siringa separata deve essere effettuato attenendosi alle seguenti istruzioni:

1. Tenere il(i) flaconcino(i) scongelato(i) in posizione dritta e capovolgere delicatamente il(i) flaconcino(i) per miscelare il prodotto cellulare. Se sono presenti dei grumi, continuare a capovolgere il(i) flaconcino(i) fino a quando i grumi non si sono dispersi e le cellule non appaiono risospese in modo uniforme.

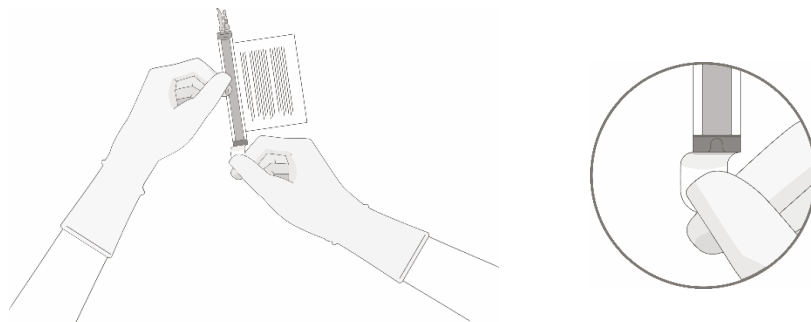


Flaconcino in posizione dritta Flaconcino in posizione capovolta

2. Ispezionare visivamente il(i) flaconcino(i) scongelato(i) per rilevare danni o perdite. Non usare il flaconcino se è danneggiato o se i grumi non si disperdono; contattare l'azienda. Il liquido presente nei flaconcini deve essere da leggermente opaco a opaco, da incolore a giallo o giallo-brunastro.

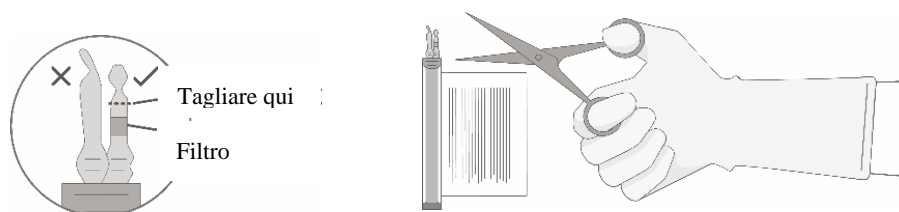
3. Togliere la copertura in polialluminio (se presente) dal fondo del flaconcino e passare un tampone imbevuto di alcool sul setto. Lasciare asciugare all'aria prima di procedere.

Nota: l'assenza della copertura in polialluminio non influisce sulla sterilità del flaconcino.

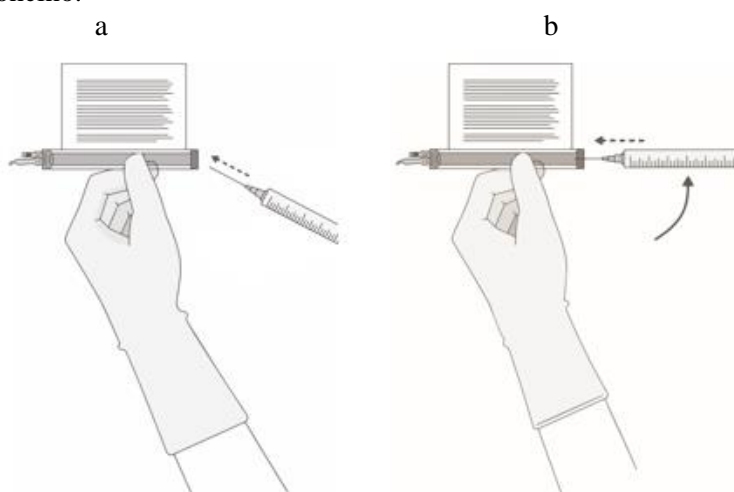


4. Tenendo il(i) flaconcino(i) in posizione dritta, tagliare il sigillo sul tubicino presente nella parte alta del flaconcino, appena sopra il filtro, per aprire la presa d'aria sul flaconcino.

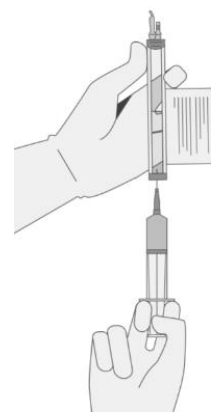
Nota: fare attenzione a scegliere il tubicino corretto, cioè quello con il filtro. Tagliare **SOLTANTO** il tubicino dotato di filtro.



5. Prendere un ago da 20 gauge, 2,5-3,8 cm, tendendo l'apertura della punta dell'ago lontana dal setto di accesso per il prelievo.
- Inserire l'ago nel setto con un'angolazione di 45° - 60° per pungere il setto di accesso per il prelievo.
 - Aumentare l'angolazione dell'ago gradualmente a mano a mano che l'ago penetra nel flaconcino.



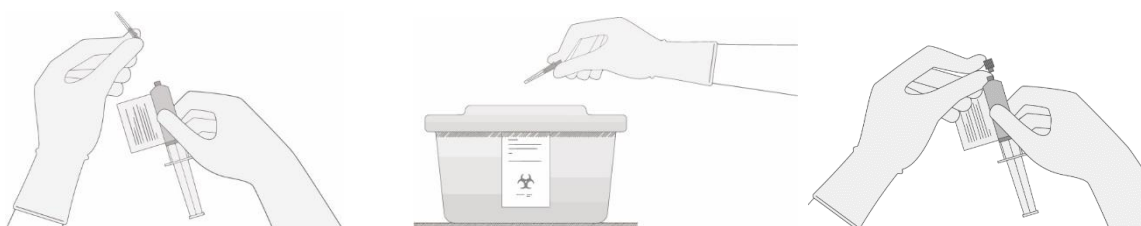
6. SENZA aspirare aria nella siringa, prelevare lentamente il volume target (come specificato nel certificato di rilascio per l'infusione [RfIC]).



7. Prima di procedere, ispezionare attentamente la siringa per rilevare eventuali segni di detriti. In presenza di detriti, contattare l'azienda.
8. Verificare che il volume del componente cellulare CD8+/CD4+ corrisponda al volume specificato nel certificato di rilascio per l'infusione (RfIC) per il componente cellulare di interesse.

Una volta verificato il volume, mettere il flaconcino e la siringa in posizione orizzontale e togliere la siringa/l'ago dal flaconcino.

Staccare attentamente l'ago dalla siringa e mettere il cappuccio sulla siringa.



9. Continuare a tenere il flaconcino in posizione orizzontale e rimetterlo nella scatola per evitare perdite dal flaconcino.
10. Gettare le eventuali parti di Breyanzi inutilizzate.

Somministrazione

Per informazioni supplementari sulla somministrazione, vedere il paragrafo 4.2.

- Usare una soluzione iniettabile endovenosa di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per sciacquare tutti i tubi di infusione prima e dopo la somministrazione di ciascun componente cellulare CD8+ o CD4+.
- Somministrare per primo il componente cellulare CD8+. L'intero volume del componente cellulare CD8+ viene somministrato per via endovenosa a una velocità di infusione di circa 0,5 mL/minuto, utilizzando il port o il braccio a Y ("piggyback") più vicini.
- Se è necessaria più di una siringa per ottenere una dose completa del componente cellulare CD8+, somministrare il volume contenuto in ciascuna siringa in maniera consecutiva senza far trascorrere del tempo tra la somministrazione del contenuto delle siringhe (a meno che vi sia una ragione clinica per sospendere la somministrazione, ad esempio in caso di reazione all'infusione). Una volta somministrato il componente cellulare CD8+, sciacquare il tubo con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

- Somministrare il componente cellulare CD4+ subito dopo aver completato la somministrazione del componente cellulare CD8+, seguendo gli stessi passi e la stessa velocità di infusione illustrati per il componente cellulare CD8+. Dopo la somministrazione del componente cellulare CD4+, sciacquare il tubo con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), utilizzando una quantità di liquido sufficiente per pulire il tubo e il catetere e.v. su tutta la sua lunghezza. Il tempo di infusione varierà e sarà generalmente inferiore a 15 minuti per ciascun componente.

Precauzioni da adottare per lo smaltimento del medicinale

- Il medicinale non utilizzato e tutti i materiali che sono stati a contatto con Breyanzi (residui solidi e liquidi) devono essere maneggiati e smaltiti come materiali di scarto potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione dei materiali di origine umana.

Esposizione accidentale

- In caso di esposizione accidentale devono essere seguite le linee guida locali sulla manipolazione di materiali di origine umana. Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente a contatto con Breyanzi devono essere decontaminati con disinfettanti appropriati.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1631/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore dei principi attivi biologici

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Elementi chiave:

Disponibilità di tocilizumab e certificazione del centro attraverso il programma di distribuzione controllato

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantirà che gli ospedali e i relativi centri associati che dispensano Breyanzi siano certificati in conformità al programma di distribuzione controllato concordato:

- garantendo un immediato accesso in loco a una dose di tocilizumab per paziente prima dell'infusione di Breyanzi. Il centro di trattamento deve avere accesso anche a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea dei medicinali, garantendo la disponibilità in loco di misure adeguate alternative a tocilizumab per trattare la CRS;
- garantendo che gli operatori sanitari (HCP) coinvolti nel trattamento di un paziente abbiano completato il programma educativo.

Programma educativo

Prima del lancio di Breyanzi in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del materiale didattico con l'autorità nazionale competente.

Programma educativo per gli HCP

A tutti gli operatori sanitari che ci si aspetta possano prescrivere, dispensare e somministrare Breyanzi sarà fornita una guida per operatori sanitari che conterrà informazioni in merito a:

- identificazione della CRS e reazioni avverse neurologiche gravi;
- gestione della CRS e reazioni avverse neurologiche gravi;
- monitoraggio adeguato della CRS e reazioni avverse neurologiche gravi;
- comunicazione ai pazienti di tutte le informazioni rilevanti ;
- garanzia di un immediato accesso in loco a una dose di tocilizumab per paziente prima dell'infusione di Breyanzi. Il centro di trattamento deve avere accesso a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea dei medicinali, garanzia della disponibilità in loco di misure idonee alternative a tocilizumab per trattare la CRS;
- recapiti per l'analisi di campioni tumorali dopo lo sviluppo di una seconda neoplasia maligna che origini dalle cellule T;
- comunicazione di informazioni sullo studio di follow-up a lungo termine relativamente alla sicurezza e all'efficacia, e sull'importanza di contribuire a tale studio;
- garanzia di segnalazione adeguata e appropriata delle reazioni avverse;
- garanzia di consegna di istruzioni dettagliate sulla procedura di scongelamento.

Programma educativo per il paziente

A tutti i pazienti che ricevono Breyanzi dovrà essere consegnata una scheda per il paziente contenente i seguenti messaggi chiave:

- i rischi di CRS e reazioni avverse neurologiche gravi associate a Breyanzi;
- la necessità di riferire immediatamente i sintomi di CRS e neurotossicità sospette al proprio medico curante;
- la necessità di rimanere in prossimità del luogo nel quale è stato ricevuto Breyanzi per almeno 4 settimane dopo l'infusione di Breyanzi;
- la necessità di portare sempre con sé la scheda per il paziente;
- un promemoria per i pazienti riguardo alla necessità di mostrare la scheda per il paziente a tutti gli operatori sanitari, anche in condizioni di emergenza, e un messaggio per gli operatori sanitari che li informa che il paziente è in trattamento con Breyanzi;

- campi per annotare i recapiti del medico prescrittore e il numero del lotto.

• **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p>Al fine di valutare ulteriormente l'uniformità della qualità del prodotto e degli esiti clinici, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà l'analisi dei lotti e i dati corrispondenti in merito alla sicurezza e all'efficacia clinica, da un minimo di trenta (30) lotti del prodotto finito Breyanzi utilizzati per trattare i pazienti inclusi in uno studio non interventistico basato sull'uso secondario di dati dai registri esistenti, ai sensi di un protocollo convenuto. Sulla base di tali dati, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inoltre presentare una valutazione dell'esigenza di rivedere le specifiche per il prodotto finito. I rapporti intermedi devono essere presentati dopo circa 15 lotti, e qualsiasi risultato significativo al di fuori dell'intervallo di predizione deve essere segnalato immediatamente.</p>	<p>Rapporti intermedi da presentare conformemente al RMP. Rapporto finale entro 31 dicembre 2026</p>
<p>Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Breyanzi in pazienti adulti affetti da DLBCL, PMBCL, FL3B recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio prospettico basato sui dati di un registro, secondo un protocollo concordato.</p>	<p>Rapporti intermedi da presentare conformemente al RMP. Rapporto finale: 3° trimestre 2043</p>
<p>Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Breyanzi in pazienti trattati per DLBCL, PMBCL, FL3B recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati di follow-up a 24 mesi post-infusione di Breyanzi (nella popolazione arruolata e trattata) relativi allo studio 017001.</p>	<p>4° trimestre 2022</p>
<p>Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Breyanzi in pazienti trattati per DLBCL, PMBCL, FL3B recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati di follow-up a 24 mesi post-infusione di Breyanzi (nella popolazione arruolata e trattata) relativi alla coorte 1 dello studio JCAR017-BCM-001.</p>	<p>4° trimestre 2022</p>

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellule/mL / $1,1-70 \times 10^6$ cellule/mL dispersione per infusione
lisocabtagene maraleucel (cellule T vitali CAR+)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Cellule T umane autologhe geneticamente modificate con un vettore lentivirale codificante per un recettore antigenico chimerico (CAR) anti-CD19, costituite dai componenti cellulari CD8+ e CD4+ con una concentrazione di $1,1-70 \times 10^6$ cellule T vitali CAR+/mL per ciascun componente.

Questo medicinale contiene cellule di origine umana.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: CryoStor CS10, sodio cloruro, sodio gluconato, sodio acetato triidrato, potassio cloruro, magnesio cloruro, albumina umana, N-acetil-DL-triptofano, acido caprilico, acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

Contiene 1-4 flaconcini di componente cellulare CD8+ e 1-4 flaconcini di componente cellulare CD4+.

Contenuto: 4,6 mL di dispersione cellulare/flaconcino.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso.

Non irradiare.

NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.

Leggere il foglio illustrativo e il certificato di rilascio per l'infusione prima dell'uso.

STOP: confermare l'identità del paziente prima dell'infusione.

Somministrare per primo il componente cellulare CD8+.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso autologo

8. DATA DI SCADENZA

	Componente cellulare CD8+	Componente cellulare CD4+
Scad.		

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare congelato in vapori di azoto liquido (≤ -130 °C).
Non ricongelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione degli scarti di materiale di origine umana.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1631/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Verificare l'identità del paziente

SEC:

Nome:

Cognome:

Data di nascita:

JOIN:

Aph ID/DIN:

	Componente cellulare CD8+	Componente cellulare CD4+
Lotto		

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

INFORMAZIONI DA APPORRE SULLA SCATOLA INTERNA

SCATOLA (COMPONENTE CELLULARE CD8+)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellule/mL / $1,1-70 \times 10^6$ cellule/mL dispersione per infusione
lisocabtagene maraleucel (cellule T vitali CAR+)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Cellule T umane autologhe geneticamente modificate con un vettore lentivirale codificante per un recettore antigenico chimerico (CAR) anti-CD19

Componente cellulare CD8+

Il flaconcino contiene $5,1-322 \times 10^6$ cellule T vitali CAR+ in 4,6 mL ($1,1-70 \times 10^6$ cellule/mL)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: CryoStor CS10, sodio cloruro, sodio gluconato, sodio acetato triidrato, potassio cloruro, magnesio cloruro, albumina umana, N-acetil-DL-triptofano, acido caprilico, acqua per preparazioni iniettabili. Consultare la scatola esterna e il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

1-4 flaconcini di cellule T vitali CAR+ (**componente cellulare CD8+**)

Contenuto: 4,6 mL di dispersione cellulare/flaconcino.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso.

Non irradiare.

NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.

Leggere prima dell'uso le informazioni riportate sulla scatola esterna, il certificato di rilascio per l'infusione e il foglio illustrativo.

1. Somministrare CD8+ per primo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso autologo

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare congelato in vapori di azoto liquido (≤ -130 °C).
Non ricongelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione degli scarti di materiale di origine umana.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1631/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Verificare l'identità del paziente
Nome:
Cognome:
Data di nascita:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

INFORMAZIONI DA APPORRE SULLA SCATOLA INTERNA

SCATOLA (COMPONENTE CELLULARE CD4+)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellule/mL / $1,1-70 \times 10^6$ cellule/mL dispersione per infusione
lisocabtagene maraleucel (cellule T vitali CAR+)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Cellule T umane autologhe geneticamente modificate con un vettore lentivirale codificante per un recettore antigenico chimerico (CAR) anti-CD19

Componente cellulare CD4+

Il flaconcino contiene $5,1-322 \times 10^6$ cellule T vitali CAR + in 4,6 mL ($1,1-70 \times 10^6$ cellule/mL)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: CryoStor CS10, sodio cloruro, sodio gluconato, sodio acetato triidrato, potassio cloruro, magnesio cloruro, albumina umana, N-acetil-DL-triptofano, acido caprilico, acqua per preparazioni iniettabili. Consultare la scatola esterna e il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

1-4 flaconcini di cellule T vitali CAR+ (**componente cellulare CD4+**)

Contenuto: 4,6 mL di dispersione cellulare/flaconcino.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso.

Non irradiare.

NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.

Leggere prima dell'uso le informazioni riportate sulla scatola esterna, il certificato di rilascio per l'infusione e il foglio illustrativo.

2. Somministrare CD4+ per secondo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso autologo

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare congelato in vapori di azoto liquido (≤ -130 °C).
Non ricongelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione degli scarti di materiale di origine umana.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1631/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Verificare l'identità del paziente
Nome:
Cognome:
Data di nascita:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO (COMPONENTE CELLULARE CD8+)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellule/mL / $1,1-70 \times 10^6$ cellule/mL per infusione
lisocabtagene maraleucel (cellule T vitali CAR+)
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

1. Somministrare CD8+ per primo

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Verificare l'identità del paziente

Nome:

Cognome:

Data di nascita:

JOIN:

Aph ID/DIN:

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Componente cellulare CD8+ $5,1-322 \times 10^6$ cellule/4,6 mL

6. ALTRO

Solo per uso autologo

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO (COMPONENTE CELLULARE CD4+)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellule/mL / $1,1-70 \times 10^6$ cellule/mL per infusione
lisocabtagene maraleucel (cellule T vitali CAR+)
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

2. Somministrare CD4+ per secondo

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Verificare l'identità del paziente

Nome:

Cognome:

Data di nascita:

JOIN:

Aph ID/DIN:

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Componente cellulare CD4+ $5,1-322 \times 10^6$ cellule/4,6 mL.

6. ALTRO

Solo per uso autologo

INFORMAZIONI SPECIFICHE DA APPORRE SUL CERTIFICATO DI RILASCIO PER L'INFUSIONE (RfIC) INCLUSO IN OGNI SPEDIZIONE PER SINGOLO PAZIENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ cellule/mL / $1,1-70 \times 10^6$ cellule/mL dispersione per infusione
lisocabtagene maraleucel (cellule T vitali CAR+)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Cellule T umane autologhe geneticamente modificate con un vettore lentivirale codificante per un recettore antigenico chimerico (CAR) anti-CD19, costituite dai componenti cellulari CD8+ e CD4+ con una concentrazione di $1,1-70 \times 10^6$ cellule T vitali CAR+/mL per ciascun componente.

3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Dispersione per infusione
1-4 flaconcini di cellule T vitali CAR+
Contenuto: 4,6 mL di dispersione cellulare/flaconcino.

Componente cellulare CD8+

Componente cellulare CD4+

Il flaconcino contiene $5,1-322 \times 10^6$ cellule T vitali CAR+ in 4,6 mL ($1,1-70 \times 10^6$ cellule/mL).

Dose del medicinale:

Per le istruzioni complete sul dosaggio, consultare le informazioni sul prodotto. In fondo al presente certificato di rilascio per l'infusione (RfIC) è riportato un foglio di lavoro per la verifica della dose.

Dose	[campo variabile] $\times 10^6$ cellule T vitali CAR+			
Concentrazione di cellule T vitali CAR+	[campo variabile] $\times 10^6$ cellule T vitali CAR+/mL			
Volume totale da somministrare	[campo variabile] mL	Numero di flaconcini necessari:		[campo variabile]
Volume da somministrare da ciascun flaconcino	Primo flaconcino	[campo variabile] mL	Terzo flaconcino	[campo variabile] mL o <input type="checkbox"/> N/A
	Secondo flaconcino	[campo variabile] mL o <input type="checkbox"/> N/A	Quarto flaconcino	[campo variabile] mL o <input type="checkbox"/> N/A
Importante: usare una siringa per flaconcino. Accertarsi di infondere soltanto il "volume da somministrare da ciascun flaconcino" specificato.				

Etichetta(e) per siringa inclusa(e) nella confezione

Volumi di infusione del componente cellulare CD8+ per siringa ed etichette per siringa

Volumi di infusione del componente cellulare CD4+ per siringa ed etichette per siringa

Nota: usare una siringa per flaconcino. Accertarsi di infondere soltanto il "volume da somministrare da ciascun flaconcino" specificato.

Volume prima siringa [campo variabile] mL	Apporre qui l'etichetta del componente cellulare CD8+ per la prima siringa Apporre qui l'etichetta del componente cellulare CD4+ per la prima siringa Rimuovere qui
Volume seconda siringa [campo variabile] mL O CANCELLARE	Apporre qui l'etichetta del componente cellulare CD8+ per la seconda siringa Apporre qui l'etichetta del componente cellulare CD4+ per la seconda siringa Rimuovere qui
Volume terza siringa [campo variabile] mL O CANCELLARE	Apporre qui l'etichetta del componente cellulare CD8+ per la terza siringa Apporre qui l'etichetta del componente cellulare CD4+ per la terza siringa Rimuovere qui
Volume quarta siringa [campo variabile] mL O CANCELLARE	Apporre qui l'etichetta del componente cellulare CD8+ per la quarta siringa Apporre qui l'etichetta del componente cellulare CD4+ per la quarta siringa Rimuovere qui

4. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere le informazioni sul prodotto prima dell'uso.

Per uso endovenoso.

Non irradiare.

NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.

Leggere prima dell'uso le informazioni riportate sulla scatola esterna, il certificato di rilascio per l'infusione (RfIC) e il foglio illustrativo.

5. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

CONSERVARE IL PRESENTE DOCUMENTO E TENERLO A DISPOSIZIONE DURANTE LA PREPARAZIONE DELLA SOMMINISTRAZIONE DI BREYANZI

Per riferire eventuali dubbi o in caso di domande, chiamare:

Conservare una copia di questo modulo nella cartella medica del paziente.

Solo per uso autologo.

6. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare congelato in vapori di azoto liquido (≤ 130 °C).

Non ricongelare.

7. DATA DI SCADENZA

Informazioni sul prodotto

Prodotto da:	
Data di produzione:	
Data di scadenza:	

8. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione degli scarti di materiale di origine umana.

9. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Informazioni sul paziente

Nome:		Cognome:	
Data di nascita:		Lotto:	
JOIN:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

10. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

11. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1631/001

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Breyanzi 1,1-70 x 10⁶ cellule/mL / 1,1-70 x 10⁶ cellule/mL dispersione per infusione
lisocabtagene maraleucel (cellule T vitali che esprimono il recettore antigenico chimerico, CAR)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le consegnerà una scheda per il paziente. La legga attentamente e segua le istruzioni in essa riportate.
- Mostri sempre la scheda per il paziente al medico o all'infermiere quando li vede o se si reca in ospedale.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Breyanzi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Breyanzi
3. Come viene somministrato Breyanzi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Breyanzi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Breyanzi e a cosa serve

Cos'è Breyanzi

Breyanzi contiene il principio attivo lisocabtagene maraleucel, un tipo di trattamento chiamato "terapia cellulare geneticamente modificata".

Breyanzi è prodotto a partire dai suoi globuli bianchi. La procedura prevede che le venga prelevato del sangue, dal quale vengono estratti i globuli bianchi, che vengono inviati a un laboratorio dove possono essere modificati per produrre Breyanzi.

A cosa serve Breyanzi

Breyanzi viene usato per il trattamento di adulti con un tipo di tumore del sangue chiamato linfoma, che colpisce i tessuti linfatici e provoca una crescita incontrollata dei globuli bianchi. Breyanzi è usato in caso di:

- linfoma diffuso a grandi cellule B
- linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B
- linfoma follicolare di grado 3B

È usato quando almeno 2 trattamenti precedenti non hanno funzionato o hanno smesso di funzionare.

Come agisce Breyanzi

- Le cellule contenute in Breyanzi sono state geneticamente modificate per riconoscere le cellule linfomatose presenti nel suo organismo.
- Quando queste cellule vengono reintrodotte nel sangue, sono in grado di riconoscere e attaccare le cellule linfomatose.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Breyanzi

Breyanzi non le deve essere somministrato:

- se è allergico ad uno qualsiasi dei componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa di poter essere allergico, chiedi consiglio al medico;
- se non può ricevere un trattamento chiamato chemioterapia linfodepletiva, che riduce il numero di globuli bianchi nel sangue (vedere anche paragrafo 3 “Come viene somministrato Breyanzi”).

Avvertenze e precauzioni

Prima che le venga somministrato Breyanzi, deve informare il medico se:

- soffre di problemi al cuore o ai polmoni
- soffre di pressione sanguigna bassa
- ha un'infezione o altre malattie infiammatorie. L'infezione sarà trattata prima che le venga somministrato Breyanzi
- è stato sottoposto a un trapianto di cellule staminali provenienti da un'altra persona negli ultimi 4 mesi – le cellule trapiantate possono attaccare l'organismo (“malattia da trapianto contro l'ospite”), causando sintomi come eruzione cutanea, nausea, vomito, diarrea e sangue nelle feci
- nota che i sintomi del suo tumore stanno peggiorando. Questi sintomi includono febbre, sensazione di debolezza, sudorazione notturna, improvvisa perdita di peso
- ha contratto un'infezione da epatite B o C o da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)
- ha ricevuto una vaccinazione nelle ultime 6 settimane o ha in programma di riceverne una nei prossimi mesi. Per maggiori informazioni, consultare il paragrafo “**Vaccini vivi**” che segue.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (oppure se ha dubbi), si rivolga al medico prima che le venga somministrato Breyanzi.

Esami e controlli

Prima che le venga somministrato Breyanzi, il medico provvederà a:

- sottoporla a un controllo di polmoni, cuore e pressione sanguigna
- individuare segni di infezione; eventuali infezioni saranno trattate prima che riceva Breyanzi
- individuare segni della “malattia da trapianto contro l'ospite”, che può svilupparsi dopo un trapianto di cellule staminali provenienti da un'altra persona
- effettuare un controllo del sangue per rilevare i livelli di acido urico e la quantità di cellule tumorali presenti nel sangue. Ciò mostrerà se è probabile che sviluppi una malattia chiamata “sindrome da lisi tumorale”. Potrebbero esserle somministrati dei medicinali per prevenire questa malattia
- verificare se il tumore sta peggiorando
- verificare se presenta un'infezione da epatite B e C, e da HIV.

Dopo aver ricevuto Breyanzi

- Se manifesterà alcuni effetti indesiderati gravi, dovrà informare immediatamente il medico o l'infermiere perché potrebbe dover ricevere un trattamento. Vedere paragrafo 4 sotto “Effetti indesiderati gravi”.
- Il medico controllerà regolarmente la sua conta ematica in quanto il numero di cellule del sangue potrebbe diminuire.
- Rimanga nei pressi del centro di trattamento presso il quale ha ricevuto Breyanzi per almeno 4 settimane. Vedere paragrafi 3 e 4.
- Non doni sangue, organi, tessuti o cellule per trapianto.

Le verrà chiesto di iscriversi a un registro per almeno 15 anni per consentire di comprendere meglio gli effetti a lungo termine di Breyanzi.

Bambini e adolescenti

Breyanzi non deve essere somministrato a bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Breyanzi

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi quelli che non necessitano di prescrizione.

Consulti il paragrafo 3 per informazioni sui medicinali che le verranno somministrati prima di ricevere Breyanzi.

Medicinali che influiscono sul sistema immunitario

Prima che le venga somministrato Breyanzi, informi il medico o l'infermiere se sta assumendo medicinali che indeboliscono il sistema immunitario, come:

- corticosteroidi.

Questo perché tali medicinali possono ridurre l'effetto di Breyanzi.

Altri medicinali per trattare i tumori

Alcuni medicinali antitumorali potrebbero ridurre l'effetto di Breyanzi. Il suo medico valuterà se lei dovesse aver bisogno di altri trattamenti antitumorali.

Vaccini vivi

Non deve ricevere determinati vaccini noti come vaccini vivi:

- nelle 6 settimane prima di sottoporsi al breve ciclo di chemioterapia (chiamata chemioterapia linfodepletiva) per preparare l'organismo a ricevere Breyanzi
- durante il trattamento con Breyanzi
- dopo il trattamento mentre il suo sistema immunitario è in fase di recupero.

Si rivolga al medico se ha bisogno di eventuali vaccinazioni.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale o sottoporsi alla chemioterapia linfodepletiva. Gli effetti di Breyanzi nelle donne in gravidanza o in fase di allattamento non sono noti e tale medicinale potrebbe nuocere al feto o al neonato allattato al seno.

- Se è in gravidanza o pensa di esserlo dopo il trattamento con Breyanzi, consulti immediatamente il medico.
- Le sarà fornito un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento. Breyanzi deve essere somministrato solo se i risultati mostrano che non è in gravidanza.

Parli della necessità di misure contraccettive con il medico.

Parli della gravidanza con il medico se ha ricevuto Breyanzi.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Eviti di guidare veicoli, usare macchinari o intraprendere attività che richiedono attenzione per almeno 8 settimane dopo il trattamento. Breyanzi può provocare sonnolenza, attenzione ridotta e causare confusione o attacchi (crisi convulsive).

Breyanzi contiene sodio, potassio e dimetilsolfossido (DMSO)

Questo medicinale contiene fino a 12,5 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale allo 0,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto. Possono essere somministrati fino a 8 flaconcini di questo medicinale per dose, per un totale di 100 mg di sodio o il 5% della dose giornaliera massima di sodio raccomandata per un adulto.

Questo medicinale contiene fino a 0,2 mmol (o 6,5 mg) di potassio per dose. Il medico prenderà in considerazione questo contenuto di potassio se i suoi reni non funzionano correttamente o se sta seguendo una dieta a basso contenuto di potassio.

Questo medicinale contiene anche DMSO, che può causare gravi reazioni di ipersensibilità.

3. Come viene somministrato Breyanzi

Scheda per il paziente

- Il medico le consegnerà una scheda per il paziente. La legga attentamente e segua le istruzioni in essa riportate.
- Mostri sempre la scheda per il paziente al medico o all'infermiere quando li vede o se si reca in ospedale.

Prelievo di sangue per produrre Breyanzi dai suoi globuli bianchi

Breyanzi è prodotto a partire dai suoi stessi globuli bianchi.

- Il medico le preleverà del sangue inserendole un tubicino (catetere) in una vena. Alcuni dei globuli bianchi saranno separati dal sangue e il sangue rimanente sarà reimmesso nell'organismo. Questa procedura è detta "leucaferesi" e può richiedere da 3 a 6 ore. È possibile che sia necessario ripetere questa procedura.
- I globuli bianchi separati saranno inviati per produrre Breyanzi.

Altri medicinali che le verranno somministrati prima di Breyanzi

- Pochi giorni prima di ricevere Breyanzi, sarà sottoposto a un breve ciclo di chemioterapia. Questo serve a rimuovere i globuli bianchi esistenti.
- Poco prima di ricevere Breyanzi, le verranno somministrati paracetamolo e un antistaminico. Ciò al fine di ridurre il rischio di reazioni all'infusione e febbre.

Come viene somministrato Breyanzi

- Il medico controllerà che Breyanzi sia stato preparato dal suo stesso sangue verificando che i dati identificativi del paziente riportati sull'etichettatura del medicinale corrispondano alle informazioni che la riguardano.
- Breyanzi viene somministrato mediante infusione (fleboclisi) attraverso un tubicino inserito in una vena.
- Riceverà infusioni di cellule CD8-positive, seguite immediatamente da infusioni di cellule CD4-positive. Il tempo di infusione varierà, ma sarà generalmente inferiore a 15 minuti per ciascuno dei due tipi di cellule.

Dopo la somministrazione di Breyanzi

- Rimanga nei pressi del centro di trattamento presso il quale ha ricevuto Breyanzi per almeno 4 settimane.
- Durante la prima settimana di trattamento dovrà ripresentarsi al centro di trattamento 2 o 3 volte in modo da consentire al medico di controllare se il trattamento sta funzionando e assisterla qualora dovesse manifestare eventuali effetti indesiderati. Vedere paragrafi 2 e 4.

Se salta un appuntamento

Chiami il medico o il centro di trattamento non appena possibile per prendere un altro appuntamento.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi immediatamente il medico se, dopo aver ricevuto Breyanzi, ha uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- febbre, brividi o tremori, senso di stanchezza, battito cardiaco accelerato o irregolare, senso di stordimento e respiro corto – questi possono essere segni di un problema grave chiamato “sindrome da rilascio di citochine”
- confusione, ridotto stato di allerta (ridotto stato di coscienza), difficoltà a parlare o eloquio rallentato, brividi (tremori), senso di ansia, capogiri e mal di testa – questi possono essere segni di problemi del sistema nervoso
- sensazione di calore, febbre, brividi o tremori – questi possono essere segni di infezione
Le infezioni possono essere provocate da:
 - bassi livelli di globuli bianchi, che aiutano a combattere le infezioni, oppure
 - bassi livelli degli anticorpi chiamati “immunoglobuline”
- sensazione di estrema stanchezza, debolezza e respiro corto – questi possono essere segni di bassi livelli dei globuli rossi (anemia)
- maggiore facilità di sanguinamento o formazione di lividi – questi possono essere segni di bassi livelli delle cellule del sangue chiamate “piastrine”.

Informi immediatamente il medico se accusa uno qualsiasi dei suddetti effetti indesiderati dopo aver ricevuto Breyanzi, in quanto potrebbe aver bisogno di un trattamento medico urgente.

Altri possibili effetti indesiderati

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- difficoltà a dormire
- pressione sanguigna bassa o elevata, inclusi segni come mal di testa molto forte o capogiro, svenimento o alterazione della vista
- tosse
- sensazione di malessere o stato di malessere
- diarrea o stitichezza
- mal di stomaco
- eruzione cutanea
- urine meno frequenti
- gonfiore alle caviglie, alle braccia, alle gambe e al viso.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- difficoltà di equilibrio o a camminare
- alterazioni della vista
- alterazioni del gusto
- ictus o mini-ictus
- intorpidimento e formicolio a piedi o mani
- convulsioni o attacchi (crisi convulsive)
- debolezza del cuore, che provoca respiro corto e gonfiore delle caviglie
- liquido attorno ai polmoni
- coaguli di sangue o problemi di coagulazione del sangue
- sanguinamento nell'intestino
- reazioni all'infusione – come capogiri, febbre e respiro corto
- bassi livelli di fosfati nel sangue
- bassi livelli di ossigeno nel sangue.

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- rapida degradazione delle cellule tumorali che comporta il rilascio nel flusso sanguigno di prodotti di scarto tossici – un segno può essere una colorazione scura dell’urina con sintomi come nausea o dolore a un lato dello stomaco
- grave malattia infiammatoria – i sintomi possono includere febbre, eruzione cutanea, ingrossamento del fegato, della milza e dei linfonodi
- debolezza dei muscoli del viso
- rigonfiamento del cervello.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Breyanzi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulle scatole e sull’etichetta del flaconcino dopo “Scad./EXP”.

Conservare congelato in vapori di azoto liquido (≤ -130 °C).

6. Contenuto della confezione e altre informazioni**Cosa contiene Breyanzi**

- Il principio attivo è lisocabtagene maraleucel. Ogni flaconcino da 4,6 mL contiene una dispersione di cellule T vitali CAR-positivo (componente cellulare CD8-positiva o componente cellulare CD4-positiva) con una concentrazione compresa tra $1,1 \times 10^6$ e 70×10^6 cellule T vitali CAR+/mL per ciascun componente cellulare. Possono esservi fino a 4 flaconcini di ciascun componente cellulare, CD8-positivo o CD4-positivo, in funzione della concentrazione di medicinale criopreservato.
- Gli altri componenti (eccipienti) sono CryoStor CS10 (contiene dimetilsolfossido o DMSO), sodio cloruro, sodio gluconato, sodio acetato triidrato, potassio cloruro, magnesio cloruro, albumina umana, N-acetil-DL-triptofano, acido caprilico, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2, “Breyanzi contiene sodio, potassio e dimetilsolfossido (DMSO)”.

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane geneticamente modificate.

Descrizione dell’aspetto di Breyanzi e contenuto della confezione

Breyanzi è una dispersione cellulare per infusione. È fornito in flaconcini contenenti una dispersione da leggermente opaca a opaca, da incolore a giallo o giallo-brunastro. Ogni flaconcino contiene 4,6 mL di dispersione cellulare del componente cellulare CD8-positiva o CD4-positiva.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:Precauzioni da adottare prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

All'interno del centro di trattamento Breyanzi deve essere trasportato in contenitori chiusi, a prova di rottura e a tenuta stagna.

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Gli operatori sanitari che manipolano Breyanzi devono prendere le opportune precauzioni (indossando guanti, indumenti protettivi e occhiali protettivi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Preparazione prima della somministrazione*Prima di scongelare i flaconcini*

- Confermare che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi del paziente riportati sul contenitore di spedizione.
- Breyanzi è costituito da cellule T vitali CAR+ formulate come componenti cellulari CD8+ e CD4+ separati; è previsto un certificato di rilascio per l'infusione (RfIC) distinto per ciascun componente cellulare. Leggere l'RfIC (apposto all'interno del contenitore di spedizione) per reperire informazioni sul numero di siringhe di cui si avrà bisogno e sul volume dei componenti cellulari CD8+ e CD4+ che dovrà essere somministrato (le etichette delle siringhe sono fornite insieme all'RfIC).
- Confermare l'ora dell'infusione in anticipo ed adattare il tempo di inizio dello scongelamento di Breyanzi in maniera tale che questo sia disponibile per l'infusione quando il paziente è pronto.

Nota: una volta che i flaconcini di cellule T vitali CAR+ (componenti cellulari CD8+ e CD4+) sono stati rimossi dalla conservazione congelata, è necessario portare a termine lo scongelamento e somministrare le cellule entro 2 ore.

Scongellamento dei flaconcini

- Confermare che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi del paziente riportati sulla scatola esterna e sul certificato di rilascio per l'infusione (RfIC).
- Togliere la scatola con il componente cellulare CD8+ e la scatola con il componente cellulare CD4+ dalla scatola esterna.
- Aprire ciascuna scatola interna e ispezionare visivamente il(i) flaconcino(i) per rilevare eventuali danni. Se i flaconcini sono danneggiati, contattare l'azienda.
- Togliere con attenzione i flaconcini dalle scatole, posizzarli su un cuscinetto barriera protettivo e scongelare a temperatura ambiente. Tutti i flaconcini devono essere scongelati contemporaneamente. **Accertarsi di mantenere sempre separati i componenti cellulari CD8+ e CD4+.**

Preparazione della dose

- In base alla concentrazione di cellule T vitali CAR+ per ciascun componente, potrebbe essere necessario più di un flaconcino di ognuno dei componenti cellulari CD8+ e CD4+ per completare una dose. Si deve preparare una siringa separata per ogni flaconcino del componente cellulare CD8+ o CD4+ ricevuto.

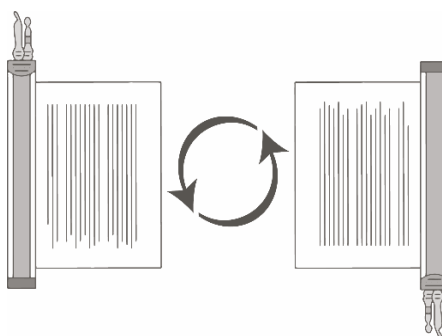
Nota: il volume da prelevare e infondere può essere diverso per ciascun componente.

- Ciascun flaconcino da 5 mL contiene un volume estraibile totale di 4,6 mL di cellule T con componente cellulare CD8+ o CD4+. Il certificato RFI di ciascun componente riporta il volume (mL) di cellule da prelevare in ogni siringa. Usare la siringa con la punta luer-lock più piccola necessaria (da 1 mL a 5 mL) per prelevare il volume specificato da ciascun flaconcino. Non si deve usare una siringa da 5 mL per volumi inferiori a 3 mL.
- **Preparare per prima la siringa o le siringhe del componente cellulare CD8+.** Accertarsi che i dati identificativi del paziente riportati sull'etichetta della siringa per il componente cellulare CD8+ corrispondano a quelli riportati sull'etichetta del flaconcino del componente cellulare CD8+. Apporre le etichette per siringa del componente cellulare CD8+ sulla siringa/siringhe prima di prelevare il volume richiesto nella siringa/siringhe.
- Ripetere il processo per il componente cellulare CD4+.

Nota: è importante verificare che il volume prelevato di ciascun componente cellulare corrisponda al volume specificato nel rispettivo certificato di rilascio per l'infusione (RFIC).

Il prelievo del volume di cellule richiesto da ciascun flaconcino in una siringa separata deve essere effettuato attenendosi alle seguenti istruzioni:

1. Tenere il(i) flaconcino(i) scongelato/i in posizione dritta e capovolgere delicatamente il(i) flaconcino(i) per miscelare il prodotto cellulare. Se sono presenti dei grumi, continuare a capovolgere il(i) flaconcino(i) fino a quando i grumi non si sono dispersi e le cellule non appaiono risospese in modo uniforme.

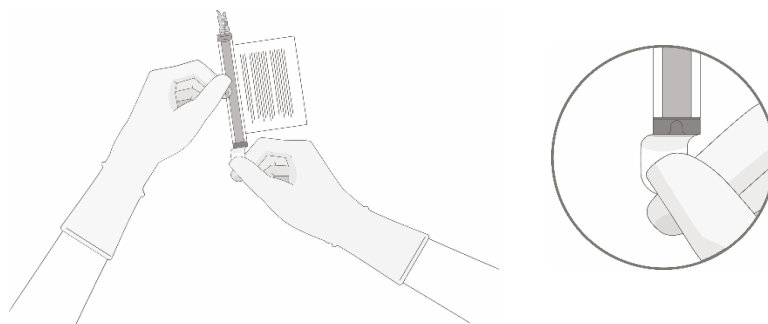


Flaconcino in posizione dritta Flaconcino in posizione capovolta

2. Ispezionare visivamente il(i) flaconcino(i) scongelato(i) per rilevare danni o perdite. Non usare se il flaconcino è danneggiato o se i grumi non si disperdono; contattare l'azienda. Il liquido presente nei flaconcini deve essere da leggermente opaco a opaco, da incolore a giallo o giallo-brunastro.

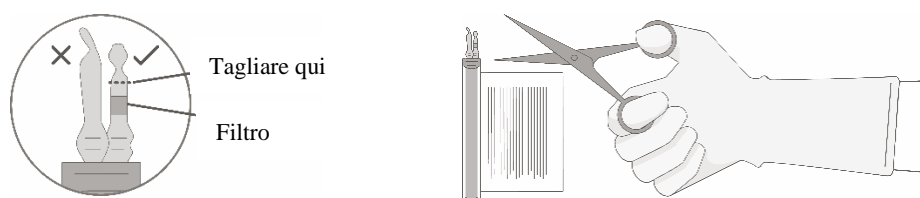
3. Togliere la copertura in polialluminio (se presente) dal fondo del flaconcino e passare un tampone imbevuto d'alcool sul setto. Lasciare asciugare all'aria prima di procedere.

Nota: l'assenza della copertura in polialluminio non influisce sulla sterilità del flaconcino.



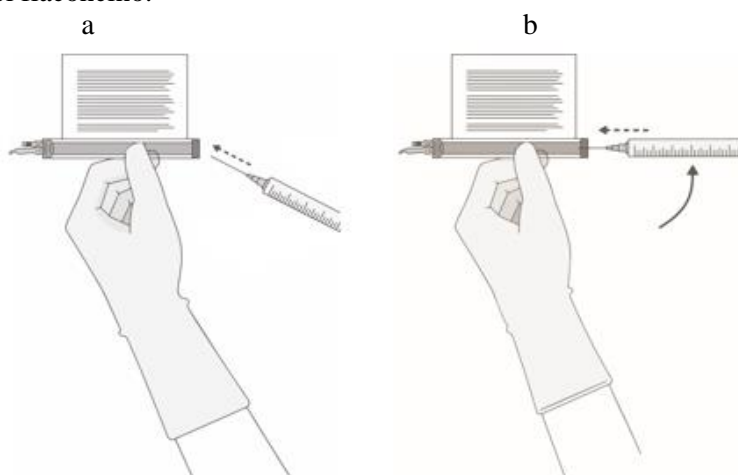
4. Tenendo il(i) flaconcino(i) in posizione dritta, tagliare il sigillo sul tubicino presente nella parte alta del flaconcino, appena sopra il filtro, per aprire la presa d'aria sul flaconcino.

Nota: fare attenzione a scegliere il tubicino corretto, cioè quello con il filtro. Tagliare **SOLTANTO** il tubicino dotato di filtro.

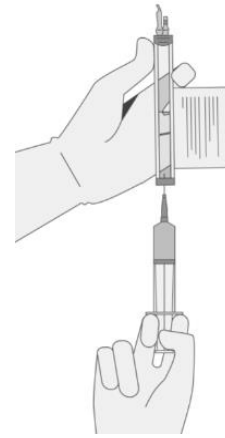


5. Prendere un ago da 20 gauge, 2,5-3,8 cm, tendendo l'apertura della punta dell'ago lontana dal setto di accesso per il prelievo.

- a. Inserire l'ago nel setto con un'angolazione di 45 °-60 ° per pungere il setto di accesso per il prelievo.
- b. Aumentare l'angolazione dell'ago gradualmente a mano a mano che l'ago penetra nel flaconcino.



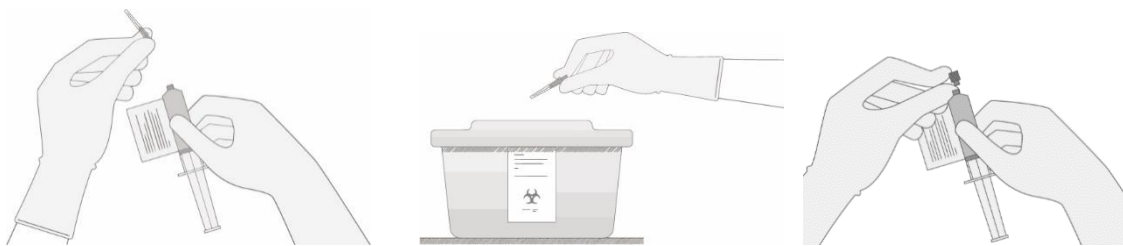
6. **SENZA** aspirare aria nella siringa, prelevare lentamente il volume target (specificato nel certificato di rilascio per l'infusione [RfIC]).



7. Prima di procedere, ispezionare attentamente la siringa per rilevare eventuali segni di detriti. In presenza di detriti, contattare l'azienda.
8. Verificare che il volume del componente cellulare CD8+/CD4+ corrisponda al volume specificato nel certificato per il rilascio dell'infusione (RfIC) per il componente cellulare di interesse.

Una volta verificato il volume, mettere il flaconcino e la siringa in posizione orizzontale e togliere la siringa/l'ago dal flaconcino.

Staccare attentamente l'ago dalla siringa e mettere il cappuccio sulla siringa.



9. Continuare a tenere il flaconcino in posizione orizzontale e rimmetterlo nella scatola per evitare perdite dal flaconcino.
10. Gettare le eventuali parti di Breyanzi inutilizzate.

Somministrazione

- **NON** utilizzare un filtro per leucodeplezione.
- Assicurarsi che tocilizumab e i dispositivi d'emergenza siano disponibili prima dell'infusione e durante il periodo di recupero. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea dei medicinali, assicurarsi che siano disponibili in loco idonee misure alternative a tocilizumab per trattare la CRS.
- Confermare che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi del paziente riportati sull'etichetta della siringa fornita sul rispettivo certificato per il rilascio dell'infusione (RfIC).
- Dopo aver prelevato i componenti di Breyanzi nelle siringhe, procedere alla somministrazione con la massima tempestività. Il tempo totale che intercorre tra la rimozione di Breyanzi dalla conservazione congelata e la somministrazione al paziente non deve superare le 2 ore.
- Usare una soluzione iniettabile endovenosa di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per sciacquare tutti i tubi di infusione prima e dopo la somministrazione di ciascun componente cellulare CD8+ o CD4+.

- Somministrare per primo il componente cellulare CD8+. L'intero volume del componente cellulare CD8+ viene somministrato per via endovenosa a una velocità di infusione di circa 0,5 mL/minuto, utilizzando il port o il braccio a Y ("piggyback") più vicini.
- Se è necessaria più di una siringa per ottenere una dose completa del componente cellulare CD8+, somministrare il volume contenuto in ciascuna siringa in maniera consecutiva senza far trascorrere del tempo tra la somministrazione del contenuto delle siringhe (a meno che vi sia una ragione clinica per sospendere la somministrazione, ad esempio in caso di reazione all'infusione). Una volta somministrato il componente cellulare CD8+, sciacquare il tubo con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
- Somministrare il componente cellulare CD4+ subito dopo aver completato la somministrazione del componente cellulare CD8+, seguendo gli stessi passi e la stessa velocità di infusione illustrati per il componente cellulare CD8+. Dopo la somministrazione del componente cellulare CD4+, sciacquare il tubo con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), utilizzando una quantità di liquido sufficiente per pulire il tubo e il catetere e.v. su tutta la sua lunghezza. Il tempo di infusione varierà e sarà generalmente inferiore a 15 minuti per ciascun componente.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento di Breyanzi

Il medicinale non utilizzato e tutti i materiali che sono stati a contatto con Breyanzi (residui solidi e liquidi) devono essere maneggiati e smaltiti come materiali di scarto potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione dei materiali di origine umana.

Esposizione accidentale

In caso di esposizione accidentale, devono essere seguite le linee guida locali sulla manipolazione di materiali di origine umana. Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente a contatto con Breyanzi devono essere decontaminati con disinfettanti appropriati.