

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ células/ml / $1,1-70 \times 10^6$ células/ml dispersión para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Breyanzi (lisocabtagén maraleucel) es un producto basado en células autólogas modificadas genéticamente dirigido a CD19 compuesto por linfocitos T CD8+ y CD4+ purificados, en una composición definida, que han sido transducidos *ex vivo* por separado utilizando un vector lentiviral incompetente para la replicación que expresa un receptor quimérico para el antígeno (CAR, por sus siglas en inglés) anti-CD19 que consta de un dominio de unión de un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) derivado de un anticuerpo monoclonal (mAb; FMC63) específico de CD19 murino y una porción del endodominio coestimulador 4-1BB y de los dominios de señalización de la cadena CD3 zeta (ζ) y un receptor del factor de crecimiento epidérmico truncado no funcional (EGFRt).

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Breyanzi contiene linfocitos T-CAR positivos viables, compuestos por una composición definida de componentes celulares CD8+ y CD4+:

Componente celular CD8+

Cada vial contiene lisocabtagén maraleucel en una concentración específica para el lote de linfocitos T autólogos modificados genéticamente para expresar un receptor quimérico para el antígeno anti-CD19 (linfocitos T-CAR positivos viables). El medicamento se acondiciona en uno o más viales que contienen una dispersión celular de $5,1-322 \times 10^6$ linfocitos T-CAR positivos viables ($1,1-70 \times 10^6$ linfocitos T-CAR positivos viables/ml) suspendidos en una solución de crioconservante.

Cada vial contiene 4,6 ml del componente celular CD8+.

Componente celular CD4+

Cada vial contiene lisocabtagén maraleucel en una concentración específica para el lote de linfocitos T autólogos modificados genéticamente para expresar un receptor quimérico para el antígeno anti-CD19 (linfocitos T-CAR positivos viables). El medicamento se acondiciona en uno o más viales que contienen una dispersión celular de $5,1-322 \times 10^6$ linfocitos T-CAR positivos viables ($1,1-70 \times 10^6$ linfocitos T-CAR positivos viables/ml) suspendidos en una solución de crioconservante.

Cada vial contiene 4,6 ml del componente celular CD4+.

Puede ser necesario más de un vial de cada uno de los componentes celulares CD8+ y/o de CD4+ para obtener la dosis de Breyanzi. El volumen total que se debe administrar y el número de viales necesarios puede ser diferente para cada componente celular.

La información cuantitativa de cada componente celular del medicamento, incluido el número de viales (ver sección 6) que se deben administrar, se presenta en el certificado de liberación para perfusión (RfIC) que se puede encontrar dentro de la tapa del recipiente criogénico utilizado para el transporte. El RfIC para cada componente incluye el volumen total que se debe administrar, el número

de viales necesarios y el volumen que se debe administrar de cada vial, basándose en la concentración de linfocitos T-CAR positivos viables criopreservados.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 12,5 mg de sodio, 6,5 mg de potasio y 0,35 ml (7,5 % v/v) de dimetilsulfóxido por vial (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión para perfusión (perfusión).

Dispersión de ligeramente opaca a opaca, de incolora a amarillenta o amarillo pardo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Breyanzi está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), linfoma de células B de alto grado (LCBAG), linfoma B primario mediastínico de células grandes (LBPM) y linfoma folicular de grado 3B (LF3B) que hayan presentado una recaída en los 12 meses siguientes a la finalización de la quimioinmunoterapia de primera línea o sean refractarios a la misma.

Breyanzi está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG, LBPM y LF3B en recaída o refractarios, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

4.2 Posología y forma de administración

Breyanzi debe administrarse en un centro de tratamiento cualificado.

El tratamiento se debe iniciar bajo la dirección y monitorización de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas y que haya recibido formación para la administración y el control de pacientes tratados con Breyanzi.

Antes de la perfusión de Breyanzi, debe estar disponible al menos una dosis de tocilizumab para su uso en caso de síndrome de liberación de citocinas (SLC) y un equipo de asistencia urgente por paciente. El centro de tratamiento debe tener acceso a dosis adicionales de tocilizumab en un plazo de 8 horas después de cada dosis anterior. En el caso excepcional de que no haya tocilizumab debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, se debe disponer de medidas alternativas adecuadas, en vez de tocilizumab, para tratar el SLC antes de la perfusión.

Posología

Breyanzi está indicado para uso autólogo (ver sección 4.4).

El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contiene una dispersión para perfusión de linfocitos T-CAR positivos viables en uno o más viales.

La dosis objetivo es de 100×10^6 linfocitos T-CAR positivos viables (que consiste en una proporción objetivo de 1:1 de componentes celulares CD4+ y CD8+) dentro de un rango de

44-120 × 10⁶ linfocitos T-CAR positivos viables. Para más información sobre la dosis, consulte el certificado de liberación para perfusión (RfIC) que se adjunta.

La disponibilidad de Breyanzi se debe confirmar antes de iniciar el esquema de quimioterapia reductora del número de linfocitos (quimioterapia de linfodepleción).

Se debe volver a evaluar clínicamente a los pacientes antes de la administración de la quimioterapia de linfodepleción y de Breyanzi para asegurarse de que no hay razones para retrasar el tratamiento (ver sección 4.4).

Pretratamiento (quimioterapia reductora del número de linfocitos – quimioterapia de linfodepleción)
La quimioterapia de linfodepleción con ciclofosfamida 300 mg/m²/día y fludarabina 30 mg/m²/día se debe administrar por vía intravenosa durante tres días. Ver la ficha técnica de fludarabina y ciclofosfamida para obtener información sobre el ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal.

Breyanzi se debe administrar de 2 a 7 días después del fin de la quimioterapia de linfodepleción.

Si hay un retraso de más de 2 semanas entre la finalización de la quimioterapia de linfodepleción y la perfusión de Breyanzi, el paciente debe ser tratado de nuevo con quimioterapia de linfodepleción antes de recibir la perfusión (ver sección 4.4).

Premedicación

Se recomienda administrar premedicación con paracetamol y difenhidramina (25 a 50 mg por vía intravenosa u oral) u otro antihistamínico H₁ de 30 a 60 minutos antes de la perfusión de Breyanzi para reducir la posibilidad de una reacción a la perfusión.

Se debe evitar el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos, ya que pueden interferir en la actividad de Breyanzi (ver sección 4.4).

Vigilancia tras la perfusión

- Se debe vigilar a los pacientes de 2 a 3 veces durante la primera semana tras la perfusión para detectar signos y síntomas de un posible SLC, acontecimientos neurológicos y otras toxicidades. Los médicos deben considerar la hospitalización ante los primeros signos o síntomas de SLC y/o acontecimientos neurológicos.
- Después de la primera semana, la frecuencia de monitorización se deja a criterio médico, y debe continuar durante al menos 4 semanas tras la perfusión.
- Se ha de informar a los pacientes que deben permanecer en las proximidades de un centro de tratamiento cualificado al menos durante las siguientes 4 semanas desde la perfusión.

Poblaciones especiales

Pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC)

No hay experiencia clínica en pacientes con infección activa por el VIH, el VHB o el VHC.

Antes de recoger los linfocitos para la fabricación, se deben realizar análisis para la detección del VIH, VHB activo y VHC activo. Para la fabricación no se aceptará material de leucaféresis de pacientes con infección activa por el VIH o el VHC (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤30 ml/min).

Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de dosis en pacientes mayores de 65 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Breyanzi en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Breyanzi se administra por vía intravenosa únicamente.

Preparación de Breyanzi

Antes de descongelar los viales, debe confirmarse que los datos identificativos del paciente coinciden con los identificadores únicos del paciente que figuran en la caja de envío, en la caja externa y en el certificado de liberación para perfusión (RfIC). También debe confirmarse el número total de viales que se van a administrar mediante cotejo con la información de la etiqueta específica del paciente que figura en el certificado de liberación para perfusión (RfIC) (ver sección 4.4). En caso de discrepancias entre las etiquetas y los identificadores del paciente, se debe contactar inmediatamente con la compañía.

Administración

- **NO** utilice un filtro reductor del número de leucocitos (de leucodepleción).
- Asegúrese de que tocilizumab o alternativas adecuadas, en el caso excepcional de que no haya tocilizumab debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, y el equipo de emergencia estén disponibles antes de la perfusión y durante el periodo de recuperación.
- Confirme que los datos identificativos del paciente coinciden con los identificadores del paciente que figuran en la etiqueta de la jeringa suministrada en el correspondiente certificado de liberación para perfusión (RfIC).
- Una vez que los componentes de Breyanzi han sido introducidos en las jeringas, proceda a su administración lo antes posible. El tiempo total desde la extracción de Breyanzi del contenedor de almacenamiento de criopreservación hasta la administración al paciente no debe superar las 2 horas.

Para obtener instrucciones detalladas sobre la preparación, la administración, las medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental y la eliminación de Breyanzi, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones de la quimioterapia de linfodepleción.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Se deben aplicar los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia celular avanzada. Con objeto de garantizar la trazabilidad, el nombre y el número de lote del producto, así como el nombre del paciente tratado, deben conservarse durante un periodo de 30 años después de la fecha de caducidad del producto.

Uso autólogo

Breyanzi está destinado exclusivamente a un uso autólogo y no debe administrarse bajo ninguna circunstancia a otros pacientes. Breyanzi no debe administrarse si la información de las etiquetas del producto y del certificado de liberación para perfusión (RfIC) no coincide con la identidad del paciente.

Motivos para retrasar el tratamiento

Debido a los riesgos asociados al tratamiento con Breyanzi, la perfusión se debe posponer si el paciente se encuentra en alguna de las siguientes situaciones:

- Acontecimientos adversos graves sin resolver (especialmente pulmonares, cardiacos o hipotensión), incluidos los de quimioterapias anteriores.
- Infecciones activas no controladas o trastornos inflamatorios.
- Enfermedad de injerto contra huésped (EICH) activa.

En caso de retrasar la perfusión de Breyanzi, ver sección 4.2.

Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes tratados con Breyanzi no deben donar sangre, órganos, tejidos, ni células para trasplante.

Linfoma del sistema nervioso central (SNC)

No hay experiencia del uso de Breyanzi en pacientes con linfoma primario del SNC. La experiencia clínica del uso de Breyanzi para el linfoma secundario del SNC es limitada (ver sección 5.1).

Tratamiento previo con una terapia anti-CD19

La experiencia clínica del uso de Breyanzi en pacientes expuestos a una terapia previa dirigida a CD19 es limitada (ver sección 5.1). Los datos clínicos disponibles en pacientes negativos para CD19 tratados con Breyanzi son limitados. Los pacientes con estado negativo para CD19 por inmunohistoquímica pueden seguir expresando CD19. Deben tenerse en cuenta los posibles riesgos y beneficios asociados al tratamiento con Breyanzi de los pacientes negativos para CD19.

Síndrome de liberación de citocinas

Puede producirse SLC, incluyendo reacciones mortales o potencialmente mortales, tras la perfusión de Breyanzi. En el caso de los pacientes que recibieron una línea de tratamiento previa para el linfoma B de células grandes (LBCG), la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 4 días (rango: 1 a 63 días, con el límite superior debido a la aparición del SLC, sin fiebre, que se notificó en un paciente). En el caso de los pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento previas para el LBCG, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 4 días (rango: 1 a 14 días). Menos de la mitad de todos los pacientes tratados con Breyanzi experimentó algún grado de SLC (ver sección 4.8).

En los ensayos clínicos, una carga tumoral alta antes de la perfusión de Breyanzi se asoció a una mayor incidencia de SLC.

Se utilizó tocilizumab y/o un corticoesteroide para tratar el SLC después de la perfusión de Breyanzi (ver sección 4.8).

Monitorización y tratamiento del SLC

El SLC se debe identificar en función del cuadro clínico inicial. Se deben evaluar y tratar otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión en los pacientes.

En el centro se debe disponer de al menos una dosis de tocilizumab por paciente antes de la perfusión de Breyanzi. El centro de tratamiento debe tener acceso a dosis adicionales de tocilizumab en un plazo de 8 horas después de cada dosis anterior. En el caso excepcional de que no haya tocilizumab debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, el centro de tratamiento debe disponer de medidas alternativas adecuadas, en vez de tocilizumab, para tratar el SLC. Se debe monitorizar a los pacientes de 2 a 3 veces durante la primera semana tras la perfusión de Breyanzi en el centro de tratamiento cualificado para detectar signos y síntomas de SLC. Después de la primera semana, la frecuencia de monitorización se deja a criterio médico y debe continuar durante al menos 4 semanas tras la perfusión. Se debe recomendar a los

pacientes que soliciten atención médica inmediata si en algún momento presentan signos o síntomas de SLC para recibir tratamiento inmediatamente.

Al primer signo de SLC, se debe iniciar la administración de tratamiento sintomático, de tocilizumab o de tocilizumab y corticoesteroides, tal y como se indica en la Tabla 1. Breyanzi continúa expandiéndose tras la administración de tocilizumab y corticoesteroides (ver sección 5.2).

Se debe monitorizar estrechamente la función cardiaca y orgánica de los pacientes que experimenten SLC hasta la resolución de los síntomas. En los pacientes con SLC grave o potencialmente mortal, se debe considerar la posibilidad de realizar la monitorización y el tratamiento de apoyo en una unidad de cuidados intensivos.

Se debe considerar la evaluación de linfohistiocitosis hemofagocítica/síndrome de activación de macrófagos (LHH/SAM) en pacientes con SLC grave o que no responde. El tratamiento de la LHH/SAM se debe administrar según las guías clínicas.

Si durante el SLC se sospecha de una toxicidad neurológica concurrente, se debe administrar:

- Corticoesteroides de acuerdo con la intervención más radical en función de los grados de SLC y de toxicidad neurológica de las tablas 1 y 2.
- Tocilizumab en función del grado de SLC de la tabla 1.
- Anticonvulsivos en función del grado de toxicidad neurológica de la tabla 2.

Tabla 1. Guía para la clasificación y el manejo del SLC

Grado del SLC^a	Tocilizumab	Corticoesteroides^b
Grado 1 Fiebre	Si han transcurrido 72 horas o más tras la perfusión, el tratamiento será sintomático. Si han transcurrido menos de 72 horas tras la perfusión, considerar la administración de 8 mg/kg de tocilizumab IV durante 1 hora (sin superar los 800 mg).	Si han transcurrido 72 horas o más tras la perfusión, el tratamiento será sintomático. Si han transcurrido menos de 72 horas tras la perfusión, considerar la administración de 10 mg de dexametasona IV cada 24 horas.
Grado 2 Los síntomas requieren intervención moderada y responden a ella. Fiebre, necesidad de oxígeno correspondiente a una fracción de oxígeno inspirado (FiO ₂) inferior al 40 %, o hipotensión que responde a líquidos o a una dosis baja de un vasopresor, o toxicidad orgánica de Grado 2.	Administrar 8 mg/kg de tocilizumab IV durante 1 hora (sin superar los 800 mg).	Si han transcurrido 72 horas o más tras la perfusión, considerar la administración de 10 mg de dexametasona IV cada 12-24 horas. Si han transcurrido menos de 72 horas tras la perfusión, administrar 10 mg de dexametasona IV cada 12-24 horas.
	Si no se observa mejoría en un plazo de 24 horas o hay una rápida progresión, repetir tocilizumab y aumentar la dosis y la frecuencia de dexametasona (10-20 mg IV cada 6 a 12 horas). Si no se observa mejoría o continúa la progresión rápida, aumentar al máximo la dexametasona, cambiar a dosis altas de metilprednisolona 2 mg/kg si es necesario. Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar inmunosupresores alternativos. No superar 3 dosis de tocilizumab en 24 horas o 4 dosis en total.	

Grado del SLC^a	Tocilizumab	Corticoesteroides^b
Grado 3 Los síntomas requieren intervención radical y responden a ella. Fiebre, necesidad de oxígeno correspondiente a una FiO ₂ igual o superior al 40 %, hipotensión que requiere dosis altas de vasopresores o varios vasopresores, toxicidad orgánica de Grado 3 o elevación de las transaminasas de Grado 4.	De acuerdo al Grado 2.	Administrar 10 mg de dexametasona IV cada 12 horas.
	Si no se observa mejoría en un plazo de 24 horas o hay una rápida progresión del SLC, aumentar la dosis de tocilizumab y el uso de corticoesteroides de acuerdo al Grado 2.	
Grado 4 Síntomas potencialmente mortales. Necesidad de soporte respiratorio, hemodiálisis veno-venosa continua (HDVVC) o toxicidad orgánica de Grado 4 (excepto elevación de las transaminasas).	De acuerdo al Grado 2.	Administrar 20 mg de dexametasona IV cada 6 horas.
	Si no se observa mejoría en un plazo de 24 horas o hay una rápida progresión del SLC, aumentar la dosis de tocilizumab y el uso de corticoesteroides de acuerdo al Grado 2.	

^a Lee *et al* 2014.

^b Si se inicia el tratamiento con corticoesteroides, continuar durante al menos 3 dosis o hasta la resolución completa de los síntomas y considerar la reducción gradual de los corticoesteroides.

Reacciones adversas neurológicas

Tras el tratamiento con Breyanzi, se han producido toxicidades neurológicas, incluyendo el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras (ICANS, por sus siglas en inglés), que pueden ser mortales o potencialmente mortales, incluida la toxicidad neurológica concurrente con el SLC, posterior a la resolución del SLC, o en ausencia de SLC. En el caso de los pacientes que recibieron una línea de tratamiento previa para el LBCG, la mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento fue de 8 días (rango: 1 a 63 días) y en el caso de los pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento previas para el LBCG, la mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento fue de 9 días (rango: 1 a 66 días). Los síntomas neurológicos más frecuentes incluyeron encefalopatía, temblor, afasia, delirio, mareo y cefalea (ver sección 4.8).

Monitorización y tratamiento de la toxicidad neurológica

Se debe monitorizar a los pacientes de 2 a 3 veces durante la primera semana tras la perfusión en el centro de tratamiento cualificado para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica. Después de la primera semana, la frecuencia de monitorización se deja a criterio médico, y se debe continuar durante al menos 4 semanas tras la perfusión. Se debe recomendar a los pacientes que soliciten atención médica inmediata si en algún momento presentan signos y síntomas de toxicidad neurológica para recibir tratamiento inmediatamente.

Si se sospecha de toxicidad neurológica, esta se debe tratar de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 2. Se deben descartar otras causas de los síntomas neurológicos, incluidos los acontecimientos vasculares. En caso de toxicidad neurológica grave o potencialmente mortal, se debe administrar tratamiento de soporte en cuidados intensivos.

Si durante la toxicidad neurológica se sospecha de un SLC concurrente, se debe administrar:

- Corticoesteroides de acuerdo con la intervención más radical en función de los grados de SLC y de toxicidad neurológica de las tablas 1 y 2.
- Tocilizumab en función del grado de SLC de la tabla 1.
- Anticonvulsivos en función del grado de toxicidad neurológica de la tabla 2.

Tabla 2. Guía para la clasificación y el manejo de la toxicidad neurológica (TN), incluyendo ICANS

Grado de la toxicidad neurológica, incluyendo los síntomas de presentación ^a	Corticoesteroides y anticonvulsivos
<p>Grado 1* Leve o asintomática.</p> <p>o</p> <p>Puntuación ICE 7-9^b</p> <p>o</p> <p>Nivel de consciencia disminuido^c: se despierta de forma espontánea.</p>	<p>Iniciar tratamiento farmacológico con anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.</p> <p>Si han transcurrido 72 horas o más desde la perfusión, observar al paciente.</p> <p>Si han transcurrido menos de 72 horas tras la perfusión, administrar 10 mg de dexametasona IV cada 12 a 24 horas durante 2-3 días.</p>
<p>Grado 2* Moderada.</p> <p>o</p> <p>Puntuación ICE 3-6^b</p> <p>o</p> <p>Nivel de consciencia disminuido^c: se despierta al oír voces.</p>	<p>Iniciar tratamiento con anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.</p> <p>Administrar 10 mg de dexametasona IV cada 12 horas durante 2-3 días, o durante más tiempo si los síntomas persisten. Considerar la reducción gradual de la dosis si la exposición total al corticoesteroide es superior a 3 días.</p> <p>Si no se observa mejoría tras 24 horas o la toxicidad neurológica empeora, aumentar la dosis y/o la frecuencia de administración de dexametasona hasta un máximo de 20 mg IV cada 6 horas.</p> <p>Si no se observa mejoría después de otras 24 horas, si los síntomas progresan rápidamente o si surgen complicaciones que pongan en peligro la vida del paciente, administrar metilprednisolona (una dosis de carga de 2 mg/kg, seguida de 2 mg/kg divididos en 4 veces al día; reducir gradualmente la dosis en 7 días).</p>
<p>Grado 3* Grave o médicamente significativa, pero no potencialmente mortal de forma inmediata; hospitalización o prolongación de esta; incapacitante.</p> <p>o</p> <p>Puntuación ICE 0-2^b <i>si la puntuación ICE es 0, pero el paciente responde (por ejemplo, despierto con afasia global) y es capaz de realizar la evaluación.</i></p> <p>o</p> <p>Nivel de consciencia disminuido^c: se despierta solo ante estímulos táctiles,</p> <p>o convulsiones^c, ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cualquier convulsión clínica, focal o generalizada, que remite rápidamente, o • cualquier crisis no convulsiva en el EEG que se resuelve con intervención, <p>o PIC elevada^c: edema focal/local en neuroimagen.</p>	<p>Iniciar tratamiento con anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.</p> <p>Administrar 10 a 20 mg de dexametasona IV cada 8 a 12 horas. Los corticoesteroides no están recomendados para cefaleas aisladas de Grado 3.</p> <p>Si no se observa mejoría tras 24 horas o la toxicidad neurológica empeora, pasar a metilprednisolona (dosis y frecuencia de acuerdo con el Grado 2).</p> <p>Si se sospecha edema cerebral, considerar hiperventilación terapéutica y terapia hiperosmolar. Administrar dosis altas de metilprednisolona (1-2 g, repetir cada 24 horas si es necesario; reducción gradual según esté clínicamente indicado) y ciclofosfamida 1,5 g/m².</p>

Grado de la toxicidad neurológica, incluyendo los síntomas de presentación^a	Corticoesteroides y anticonvulsivos
<p>Grado 4* Potencialmente mortal.</p> <p>o</p> <p>Puntuación ICE^b 0</p> <p>o</p> <p>Nivel de consciencia disminuido^c, ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • el paciente no responde o requiere estímulos táctiles enérgicos o repetidos para reaccionar, o bien • estupor o coma, <p>o convulsiones^c, ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • convulsión prolongada potencialmente mortal (>5 min), o • convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin retorno a la situación inicial entre ellas, <p>o hallazgos motores^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • debilidad motora focal profunda como hemiparesia o paraparesia, <p>o PIC elevada/edema cerebral^c, con signos/síntomas como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edema cerebral difuso en neuroimagen, o • postura de descerebración o de decorticación, o • parálisis del VI par craneal, o • papiledema, o • tríada de Cushing. 	<p>Iniciar tratamiento con anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.</p> <p>Administrar 20 mg de dexametasona IV cada 6 horas.</p> <p>Si no se observa mejoría tras 24 horas o la toxicidad neurológica empeora, pasar a metilprednisolona (dosis y frecuencia de acuerdo con el Grado 2).</p> <p>Si se sospecha edema cerebral, considerar hiperventilación terapéutica y terapia hiperosmolar. Administrar dosis altas de metilprednisolona (1-2 g, repetir cada 24 horas si es necesario; reducción gradual según esté clínicamente indicado) y ciclofosfamida 1,5 g/m².</p>

EEG = electroencefalograma; ICE = encefalopatía asociada a células inmuno efectoras; PIC = presión intracraneal

* Clasificación por grados según CTCAE del NCI o ASTCT/ICANS.

^a El manejo se determina por la reacción adversa más grave que no sea atribuible a ninguna otra causa.

^b Si el paciente reacciona y es capaz de realizar la evaluación ICE, evalúe lo siguiente: orientación (sabe el año, el mes, la ciudad, el hospital = 4 puntos); nombramiento (nombra 3 objetos, por ejemplo, señala el reloj, el bolígrafo, el botón = 3 puntos); cumplimiento de instrucciones (por ejemplo, “enséñeme 2 dedos” o “cierre los ojos y saque la lengua” = 1 punto); escritura (capacidad de escribir una frase estándar = 1 punto); y atención (contar hacia atrás desde 100 en intervalos de 10 = 1 punto). Si el paciente no reacciona y no puede realizar la evaluación ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos.

^c No atribuible a ninguna otra causa.

Infecciones y neutropenia febril

Breyanzi no se debe administrar a pacientes con infección activa o trastorno inflamatorio clínicamente significativos. Tras el tratamiento con este medicamento, se han producido infecciones graves, incluso potencialmente mortales o mortales (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección antes y tras la administración y, en su caso, tratar debidamente. Los antimicrobianos profilácticos se deben administrar conforme a las guías clínicas.

Tras el tratamiento con Breyanzi, se han observado pacientes con neutropenia febril (ver sección 4.8), la cual puede ser concurrente con un SLC. En caso de neutropenia febril, se debe evaluar la posibilidad de infección y tratar con antibióticos de amplio espectro, líquidos y otros tratamientos complementarios según esté médicamente indicado.

Los pacientes tratados con Breyanzi pueden presentar un mayor riesgo de infecciones por COVID-19 graves/mortales. Se debe informar a los pacientes sobre la importancia de las medidas de prevención.

Reactivación vírica

Puede ocurrir reactivación vírica (p. ej., VHB, herpesvirus humano 6 [HVH-6]) en pacientes inmunodeprimidos.

Las manifestaciones de reactivación vírica pueden complicar y retrasar el diagnóstico y el tratamiento adecuado de los acontecimientos adversos relacionados con los linfocitos T-CAR. Se deben realizar evaluaciones diagnósticas adecuadas para ayudar a diferenciar estas manifestaciones de los acontecimientos adversos relacionados con los linfocitos T-CAR.

En los pacientes tratados con medicamentos dirigidos contra las células B, se puede producir una reactivación del VHB que, en algunos casos, da lugar a hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. En el caso de los pacientes con antecedentes de VHB, se recomienda un tratamiento profiláctico de supresión antiviral para evitar la reactivación del VHB durante y después del tratamiento con Breyanzi (ver sección 5.1).

Pruebas serológicas

Antes de recoger los linfocitos para la fabricación, se deben realizar análisis de detección del VHB, VHC y VIH (ver sección 4.2).

Citopenias prolongadas

Es posible que los pacientes presenten citopenias durante varias semanas tras la quimioterapia de linfodepleción y Breyanzi (ver sección 4.8). Se deben monitorizar los hemogramas antes y tras la administración de Breyanzi. Las citopenias prolongadas se deben tratar de acuerdo con las guías clínicas.

Hipogammaglobulinemia

Pueden darse casos de aplasia de células B que dan lugar a hipogammaglobulinemia en pacientes que reciben tratamiento con Breyanzi. Se ha observado con mucha frecuencia hipogammaglobulinemia en pacientes tratados con Breyanzi (ver sección 4.8). Los niveles de inmunoglobulinas se deben monitorizar tras el tratamiento y tratar conforme a las guías clínicas, incluyendo precauciones frente a infecciones, profilaxis con antibióticos y/o reemplazo de inmunoglobulinas.

Neoplasias secundarias incluyendo las de origen en las células T

Los pacientes tratados con Breyanzi pueden llegar a desarrollar neoplasias malignas secundarias. Se han notificado neoplasias malignas de células T tras el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas con terapia de células T con CAR dirigida a BCMA o CD19, incluyendo Breyanzi. Se han notificado neoplasias malignas de células T, incluyendo neoplasias CAR-positivas, en el plazo de semanas y hasta varios años después de la administración de una terapia de células T con CAR dirigida a CD19 o BCMA. Se han producido desenlaces mortales. Se debe hacer un seguimiento de por vida de los pacientes para detectar neoplasias malignas secundarias. En caso de aparición de una neoplasia maligna secundaria originada en los linfocitos T, se debe contactar con la compañía para obtener instrucciones sobre la recogida de muestras tumorales para análisis.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Pueden darse casos de SLT en pacientes tratados con terapias CAR T. Para minimizar el riesgo de SLT, los pacientes con ácido úrico elevado o alta carga tumoral deben recibir alopurinol, o una profilaxis alternativa, antes de la perfusión de Breyanzi. Se deben monitorizar los signos y síntomas del SLT y deben tratarse de acuerdo con las guías clínicas.

Reacciones de hipersensibilidad

La perfusión de Breyanzi puede provocar reacciones alérgicas. Las reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, pueden deberse al dimetilsulfóxido.

Transmisión de agentes infecciosos

Aunque Breyanzi se somete a pruebas de esterilidad y detección de micoplasmas, existe un riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Por consiguiente, los profesionales sanitarios que administran Breyanzi deben realizar un seguimiento de los pacientes para detectar los signos y síntomas de las infecciones después del tratamiento y tratarlos adecuadamente, según sea necesario.

Interferencia con las pruebas virológicas

Debido a los intervalos limitados y cortos en los que la información genética es idéntica entre el vector lentiviral utilizado para crear Breyanzi y el VIH, algunas pruebas de ácidos nucleicos (NAT, por sus siglas en inglés) del VIH pueden dar un resultado falso positivo

Trasplante previo de progenitores hematopoyéticos (EICH)

No se recomienda que los pacientes sometidos a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y que presentan EICH aguda o crónica activa reciban el tratamiento debido al posible riesgo de que Breyanzi empeore la EICH.

Seguimiento a largo plazo

Se espera que se incluyan pacientes en un registro y se les haga un seguimiento para comprender mejor la seguridad y la eficacia a largo plazo de Breyanzi.

Excipientes

Este medicamento contiene 12,5 mg de sodio por vial, equivalente al 0,6 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 0,2 mmol (o 6,5 mg) de potasio por vial, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con dietas pobres en potasio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones en seres humanos.

Anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (AcM anti-EGFR)

La persistencia a largo plazo de los linfocitos T-CAR puede verse afectada por el uso posterior de AcM anti-EGFR; sin embargo, la información disponible sobre el uso clínico de AcM anti-EGFR en pacientes tratados con Breyanzi es limitada.

Vacunas vivas

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas víricas vivas durante o después del tratamiento con Breyanzi. Como medida de precaución, no se recomienda la vacunación con vacunas vivas durante al menos las 6 semanas antes del inicio de la quimioterapia reductora del número de linfocitos (quimioterapia de linfodepleción), durante el tratamiento con Breyanzi y hasta la recuperación inmunitaria después del tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con Breyanzi, se debe verificar la ausencia de embarazo en las mujeres en edad fértil mediante una prueba de embarazo.

Ver la ficha técnica de fludarabina y ciclofosfamida para obtener información sobre la necesidad de un método anticonceptivo eficaz en los pacientes que reciben quimioterapia de linfodepleción.

No hay datos suficientes de exposición para proporcionar una recomendación relativa a la duración de la anticoncepción después del tratamiento con Breyanzi.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de lisocabtagén maraleucel en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en animales para evaluar si lisocabtagén maraleucel puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver sección 5.3).

Se desconoce si lisocabtagén maraleucel puede ser transferido al feto. Según su mecanismo de acción, si las células transducidas atraviesan la placenta podrían provocar toxicidad fetal, incluyendo linfocitopenia de células B. Por tanto, no se recomienda utilizar Breyanzi durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Hay que informar a las mujeres embarazadas de los posibles riesgos para el feto. El embarazo tras el tratamiento con Breyanzi se debe consultar con el médico responsable del tratamiento.

En los recién nacidos de madres tratadas con Breyanzi se debe considerar la evaluación de los niveles de inmunoglobulinas y de células B.

Lactancia

Se desconoce si lisocabtagén maraleucel se excreta en la leche materna o se transfiere a los recién nacidos lactantes. Se debe informar a las mujeres en periodo de lactancia de los posibles riesgos para los recién nacidos lactantes.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de lisocabtagén maraleucel en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Breyanzi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Debido a los posibles acontecimientos neurológicos de Breyanzi, incluyendo estado mental alterado o convulsiones, los pacientes que reciban Breyanzi se deben abstener de conducir o utilizar máquinas pesadas o potencialmente peligrosas durante al menos 8 semanas tras la perfusión de Breyanzi.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Pacientes que recibieron una línea de tratamiento previa para el LBCG

Las reacciones adversas descritas en esta sección se observaron en 177 pacientes de 3 estudios agrupados TRANSFORM (BCM-003), PILOT (017006) y TRANSCEND WORLD (JCAR017-BCM-001, cohorte 2), que recibieron una perfusión de Breyanzi.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado fueron neutropenia (71 %), anemia (45 %), SLC (45 %) y trombocitopenia (43 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron SLC (12 %), neutropenia (3 %), trastornos infecciosos bacterianos (3 %), infección por un patógeno no especificado (3 %), trombocitopenia (2 %), neutropenia febril (2 %), pirexia (2 %), afasia (2 %), cefalea (2 %), estado confusional (2 %), embolia pulmonar (2 %), anemia (1 %), hemorragia del tracto gastrointestinal superior (1 %) y temblor (1 %).

Las reacciones adversas de Grado 3 o superior más frecuentes incluyeron neutropenia (68 %), trombocitopenia (33 %), anemia (31 %), linfopenia (17 %), leucopenia (17 %), neutropenia febril (5 %) e infecciones bacterianas (5 %).

Pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento previas para el LBCG

Las reacciones adversas descritas en esta sección se observaron en 384 pacientes de 4 estudios agrupados (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, cohortes 1, 3 y 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] y OUTREACH [017007]), que recibieron una perfusión de Breyanzi.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado fueron neutropenia (68 %), anemia (45 %), SLC (38 %), fatiga (37 %) y trombocitopenia (36 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron SLC (18 %), infección por un patógeno sin especificar (6 %), pirexia (4 %), encefalopatía (4 %), neutropenia febril (4 %) neutropenia (3 %), trombocitopenia (3 %), afasia (3 %), trastornos infecciosos bacterianos (3 %), temblor (3 %), estado confusional (3 %), anemia (2 %) e hipotensión (2 %).

Las reacciones adversas de Grado 3 o superior más frecuentes incluyeron neutropenia (64 %), anemia (34 %), trombocitopenia (29 %), leucopenia (25 %), linfopenia (9 %), infección por un patógeno no especificado (8 %) y neutropenia febril (8 %).

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en los datos combinados de 6 estudios (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, cohortes 1, 2, 3 y 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003] y PILOT [017006]), en 561 pacientes adultos y en los informes poscomercialización dentro del rango de dosis de $44-120 \times 10^6$ linfocitos T-CAR positivos viables con LBCG R/R, definido como LBDCG, LCBAG, LBPM y LF3B, que recibieron una dosis de lisocabtagén maraleucel. Las frecuencias de las reacciones adversas de los ensayos clínicos se basan en las frecuencias de los acontecimientos adversos por todas las causas, donde una proporción de los acontecimientos de una reacción adversa puede tener otras causas.

Las reacciones adversas observadas se muestran a continuación. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento observadas con Breyanzi

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones ^a	Muy frecuentes	Infecciones (patógeno no especificado) Trastornos infecciosos bacterianos
	Frecuentes	Trastornos infecciosos víricos Trastornos infecciosos fúngicos

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Poco frecuentes	La neoplasia maligna secundaria de células T
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia Anemia Trombocitopenia Leucopenia Linfopenia
	Frecuentes	Neutropenia febril Hipofibrinogenemia
	Poco frecuentes	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Síndrome de liberación de citocinas Hipogammaglobulinemia
	Poco frecuentes	Linfohistiocitosis hemofagocítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipofosfatemia
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Delirio ^b Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea ^c Encefalopatía ^d Mareo ^e Temblor ^f
	Frecuentes	Afasia ^g Neuropatía periférica ^h Alteración visual ⁱ Ataxia ^j Alteración del gusto ^k Síndrome cerebeloso ^l Trastorno cerebrovascular ^m Crisis ⁿ
	Poco frecuentes	Parálisis facial Edema cerebral
	Frecuencia no conocida	Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras*
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes	Taquicardia
	Frecuentes	Arritmia ^o
	Poco frecuentes	Miocardopatía
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
	Frecuentes	Hipertensión Trombosis ^p
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos Disnea ^q
	Frecuentes	Derrame pleural Hipoxia
	Poco frecuentes	Edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas Diarrea Estreñimiento Dolor abdominal Vómitos
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal ^r
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Lesión renal aguda ^s

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga Pirexia Edema ^t
	Frecuentes	Escalofríos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Reacción asociada a la perfusión

* El acontecimiento no se ha recopilado sistemáticamente en los ensayos clínicos.

^a Las infecciones e infestaciones se han agrupado por término de nivel alto de MedDRA.

^b El término “delirio” incluye agitación, delirios, desvarío, desorientación, alucinaciones, alucinaciones visuales, irritabilidad y desasosiego.

^c El término “cefalea” incluye cefalea, migraña, migraña con aura y cefalea sinusal.

^d El término “encefalopatía” incluye amnesia, trastorno cognitivo, estado confusional, trastorno de despersonalización/desrealización, nivel de consciencia deprimido, alteración de la atención, encefalopatía, afecto plano, letargo, leucoencefalopatía, pérdida de conocimiento, deterioro de la memoria, deterioro mental, cambios en el estado mental, paranoia, somnolencia y estupor.

^e El término “mareo” incluye mareo, mareo postural, presíncope y síncope.

^f El término “temblor” incluye temblor esencial, temblor intencional, temblor de reposo y temblor.

^g El término “afasia” incluye afasia, habla desorganizada, disartria, disfonía y habla lenta.

^h El término “neuropatía periférica” incluye polineuropatía desmielinizante, hiperestesia, hipoestesia, hiporreflexia, neuropatía periférica, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica y pérdida sensorial.

ⁱ El término “alteración visual” incluye ceguera, ceguera unilateral, parálisis de la mirada, midriasis, nistagmo, visión borrosa, defecto del campo visual y deterioro visual.

^j El término “ataxia” incluye ataxia y alteración de la marcha.

^k El término “alteración del gusto” incluye disgeusia y alteración del gusto.

^l El término “síndrome cerebeloso” incluye trastorno del equilibrio, disdiadococinesia, disquinesia, dismetría y deterioro de la coordinación mano-ojo.

^m El término “trastorno cerebrovascular” incluye infarto cerebral, trombosis venosa cerebral, hemorragia intracraneal y ataque isquémico transitorio.

ⁿ El término “crisis” incluye crisis y estado epiléptico.

^o El término “arritmia” incluye arritmia, fibrilación auricular, bloque auriculoventricular completo, bloqueo auriculoventricular de segundo grado, taquicardia supraventricular y taquicardia ventricular.

^p El término “trombosis” incluye trombosis venosa profunda, embolia, embolia venosa, embolia pulmonar, trombosis, trombosis de la vena cava, trombosis venosa y trombosis venosa de la extremidad.

^q El término “disnea” incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo e insuficiencia respiratoria.

^r El término “hemorragia gastrointestinal” incluye hemorragia gástrica, hemorragia de úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal, hematoquecia, hemorragia del tracto gastrointestinal inferior, melena, hemorragia rectal y hemorragia gastrointestinal alta.

^s El término “lesión renal aguda” incluye lesión renal aguda, creatinina en sangre aumentada, filtrado glomerular disminuido, fallo renal, insuficiencia renal y lesión renal.

^t El término “edema” incluye edema generalizado, edema localizado, edema, edema genital, edema periférico, hinchazón periférica, edema escrotal e hinchazón.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citocinas

En el caso de los pacientes que recibieron una línea de tratamiento previa para el LBCG, se produjo SLC en el 45 % de los pacientes, de los cuales el 1 % presentó SLC de Grado 3 (no hubo casos mortales). La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 4 días (rango: 1 a 63 días, con el límite superior debido a la aparición del SLC, sin fiebre, que se notificó en un paciente) y la mediana de duración del SLC fue de 4 días (rango: 1 a 16 días).

Las manifestaciones más frecuentes del SLC fueron pirexia (44 %), hipotensión (12 %), escalofríos (5 %), hipoxia (5 %), taquicardia (4 %), cefalea (3 %) y fatiga (2 %).

En los estudios clínicos, 42 de 177 (24 %) pacientes recibieron tocilizumab y/o un corticoesteroide para el SLC después de la perfusión de Breyanzi. Dieciocho (10 %) pacientes recibieron solo tocilizumab, 24 (14 %) pacientes recibieron tocilizumab y un corticoesteroide y ningún paciente recibió solo corticoesteroides.

En el caso de los pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento previas para el LBCG, se produjo SLC en el 38 % de los pacientes, de los cuales el 2 % presentó SLC de Grado 3 o 4 (grave o potencialmente mortal). No hubo acontecimientos mortales. Entre los pacientes que fallecieron después de recibir Breyanzi, 4 presentaban acontecimientos de SLC activos en el momento de la muerte. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 4 días (rango: 1 a 14 días) y la mediana de duración fue de 5 días (rango: 1 a 17 días).

Las manifestaciones más frecuentes del SLC fueron pirexia (38 %), hipotensión (18 %), taquicardia (13 %), escalofríos (9 %) e hipoxia (8 %).

En los estudios clínicos, 74 de 384 (19 %) pacientes recibieron tocilizumab y/o un corticoesteroide para el SLC después de la perfusión de Breyanzi. Treinta y siete (10 %) pacientes recibieron solo tocilizumab, 29 (8 %) recibieron tocilizumab y un corticoesteroide y 8 (2 %) recibieron solo corticoesteroides. Para más información sobre monitorización y tratamiento, ver sección 4.4.

Reacciones adversas neurológicas

En el caso de los pacientes que recibieron una línea de tratamiento previa para el LBCG, se produjeron toxicidades neurológicas asociadas a los linfocitos T-CAR evaluadas por el investigador en el 18 % de los pacientes que recibieron Breyanzi, incluidas las toxicidades neurológicas de Grado 3 en el 5 % de los pacientes (no hubo casos mortales). La mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento fue de 8 días (rango: 1 a 63 días); el 97 % de todas las toxicidades neurológicas se produjeron en las primeras 8 semanas tras la perfusión de Breyanzi. La mediana de la duración de las toxicidades neurológicas fue de 6 días (rango: 1 a 89 días).

Las toxicidades neurológicas más frecuentes fueron encefalopatía (10 %), temblor (8 %), afasia (5 %), mareos (2 %) y cefalea (1 %).

En el caso de los pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento previas para el LBCG, se produjeron toxicidades neurológicas asociadas a los linfocitos T-CAR evaluadas por el investigador en el 26 % de los pacientes que recibieron Breyanzi, siendo de Grado 3 o de Grado 4 en el 10 % de los pacientes (no hubo casos mortales). La mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento fue de 9 días (rango: 1 a 66 días). El 99 % de todas las toxicidades neurológicas se produjeron en las primeras 8 semanas tras la perfusión de Breyanzi. La mediana de duración de las toxicidades neurológicas fue de 10 días (rango: 1 a 84 días).

Las toxicidades neurológicas más frecuentes fueron encefalopatía (18 %), temblor (9 %), afasia (8 %), delirio (7 %), cefalea (4 %), ataxia (3 %) y mareo (3 %). Asimismo, se han observado crisis convulsivas (2 %) y edema cerebral (0,3 %) en los pacientes tratados con Breyanzi. Para más información sobre la monitorización y el tratamiento de las toxicidades neurológicas, ver sección 4.4.

Se han notificado casos mortales de ICANS en el ámbito poscomercialización.

Neutropenia febril e infecciones

Se ha observado neutropenia febril en un 7 % de los pacientes que recibieron una línea de tratamiento previa para el LBCG después de recibir Breyanzi y en un 9 % de los pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento previas después de recibir Breyanzi.

En el caso de los pacientes que recibieron una línea de tratamiento previa para el LBCG, se produjeron infecciones (de todos los grados) en un 25 % de los pacientes. El 10 % de los pacientes tuvo infecciones de Grado 3 o superior. Se produjeron infecciones de Grado 3 o superior por un patógeno no especificado en un 3 % de los pacientes; se produjeron infecciones bacterianas en un 5 %; y se produjeron infecciones víricas y fúngicas en un 2 % y en ninguno de los pacientes, respectivamente.

En el caso de los pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento previas para el LBCG, se produjeron infecciones (todos los grados) en un 38 % de los pacientes. El 12 % de los pacientes tuvo infecciones de Grado 3 o superior. Se produjeron infecciones de Grado 3 o superior por un patógeno

no especificado en un 8 % de los pacientes; se produjeron infecciones bacterianas en un 4 % de los pacientes; y se produjeron infecciones víricas y fúngicas en un 1 % de los pacientes.

Se han observado infecciones oportunistas (de todos los grados) en un 2 % de los 177 pacientes tratados con Breyanzi que recibieron una línea de tratamiento previa para el LBCG, produciéndose infecciones oportunistas de Grado 3 o superior en un 1 % de los pacientes. Se han observado infecciones oportunistas (de todos los grados) en un 3 % de los 384 pacientes tratados con Breyanzi que recibieron dos o más líneas de tratamiento previas para el LBCG, produciéndose infecciones oportunistas de Grado 3 o superior en un 1 % de los pacientes.

No se notificaron infecciones mortales en los 177 pacientes tratados con Breyanzi que recibieron una línea de tratamiento previa para el LBCG. Se notificaron 4 infecciones mortales en los 384 pacientes tratados con Breyanzi que recibieron dos o más líneas de tratamiento previas para el LBCG entre los estudios agrupados de LBCG. De estas, 1 fue notificada como infección oportunista mortal. Para más información sobre la monitorización y el tratamiento, ver sección 4.4.

Citopenias prolongadas

En el caso de los pacientes que recibieron una línea de tratamiento previa para el LBCG, tras la administración de Breyanzi, se produjeron citopenias de Grado 3 o superior presentes en el día 35 en el 35 % de los pacientes e incluían trombocitopenia (28 %), neutropenia (26 %) y anemia (9 %).

Del total de 177 pacientes tratados en TRANSFORM, PILOT y TRANSCEND WORLD (cohorte 2) que presentaban resultados de laboratorio el día 35 de trombocitopenia de Grado 3-4 (n = 50) o neutropenia de Grado 3-4 (n = 26) o anemia de Grado 3-4 (n = 15), para los que se disponía de resultados de laboratorio de citopenia de seguimiento, la mediana de tiempo (mín., máx.) en días hasta la resolución (citopenia que se recupera hasta el Grado 2 o menor) fue la siguiente: trombocitopenia 31 días (4; 309), neutropenia 31 días (17; 339) y anemia 22 días (4; 64).

En el caso de los pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento previas para el LBCG, tras la administración de Breyanzi, se produjeron citopenias de Grado 3 o superior presentes en el día 29 en el 38 % de los pacientes e incluían trombocitopenia (31 %), neutropenia (21 %) y anemia (7 %). Para más información sobre la monitorización y el tratamiento, ver sección 4.4.

Del total de 384 pacientes tratados en TRANSCEND, TRANSCEND WORLD (cohortes 1, 3 y 7), PLATFORM y OUTREACH que presentaban resultados de laboratorio el día 29 de trombocitopenia de Grado 3-4 (n = 117) o neutropenia de Grado 3-4 (n = 80) o anemia de Grado 3-4 (n = 27), para los que se disponía de resultados de laboratorio de citopenia de seguimiento, la mediana de tiempo (mín., máx.) en días hasta la resolución (citopenia que se recupera hasta el Grado 2 o menor) fue la siguiente: trombocitopenia 30 días (2; 329); neutropenia 29 días (3; 337) y anemia 15 días (3; 78).

Hipogammaglobulinemia

En el caso de los pacientes que recibieron una línea de tratamiento previa para el LBCG, se produjeron acontecimientos adversos de hipogammaglobulinemia en el 7 % de los pacientes. Para los pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento previas para LBCG, se produjeron acontecimientos adversos de hipogammaglobulinemia en el 11 % de los pacientes. Para más información sobre la monitorización y el tratamiento, ver sección 4.4.

Inmunogenicidad

Breyanzi tiene el potencial de inducir anticuerpos frente a este medicamento. La inmunogenicidad humoral de Breyanzi se midió mediante la determinación de anticuerpos anti-CAR antes y después de la administración. En los pacientes que recibieron una línea de tratamiento previa para el LBCG (TRANSFORM, PILOT y TRANSCEND WORLD, cohorte 2), se detectaron anticuerpos antiterapéuticos preexistentes en el 0,6 % (1/169) de los pacientes, y se detectaron anticuerpos antiterapéuticos inducidos por el tratamiento en el 4 % (7/168) de los pacientes. En los estudios agrupados para los pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento previas para el LBCG (TRANSCEND y TRANSCEND WORLD, cohortes 1 y 3), se detectaron anticuerpos antiterapéuticos

preexistentes en el 9 % (29/309) de los pacientes, y se detectaron anticuerpos antiterapéuticos inducidos o potenciados por el tratamiento en el 16 % (48/304) de los pacientes. Las relaciones entre el estado de los anticuerpos antiterapéuticos y la eficacia, la seguridad o la farmacocinética no fueron concluyentes debido al número limitado de pacientes con anticuerpos antiterapéuticos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos de los estudios clínicos sobre la sobredosis de Breyanzi.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antineoplásicos; código ATC: L01XL08

Mecanismo de acción

Breyanzi es una inmunoterapia celular autóloga modificada genéticamente dirigida a CD19 que se administra como una composición definida para reducir la variabilidad en la dosis de linfocitos T CD8+ y CD4+. El CAR está compuesto por un fragmento variable de cadena única (scFv) derivado de un anticuerpo monoclonal murino FMC63, una región bisagra IgG4, un dominio transmembrana CD28, un dominio coestimulador 4-1BB (CD137) y un dominio de activación CD3 zeta. La señalización de CD3 zeta es fundamental para iniciar la activación de los linfocitos T y la actividad antitumoral, mientras que la señalización de 4-1BB (CD137) potencia la expansión y la persistencia de Breyanzi (ver también sección 5.2).

La unión de CAR a CD19 expresado en la superficie celular de las células B tumorales y normales induce la activación y proliferación de los linfocitos T-CAR, la liberación de citocinas proinflamatorias y la eliminación citotóxica de las células diana.

Eficacia clínica y seguridad

TRANSFORM

Se compararon la eficacia y la seguridad de Breyanzi con el tratamiento estándar en un estudio de fase 3, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos y multicéntrico, TRANSFORM (BCM-003), en pacientes adultos con linfoma no Hodgkin de células B grandes primario refractario o en recaída en los 12 meses siguientes al tratamiento inicial, que eran candidatos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TAPH). El tratamiento estándar consistió en inmunoterapia de rescate seguida de quimioterapia a altas dosis y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. El estudio incluyó a pacientes con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) no especificado, linfoma no Hodgkin (LNH) indolente *de novo* o transformado, linfoma de células B de alto grado con reordenamientos de MYC y BCL2 y/o BCL6 con histología de LBDCG (linfoma doble/triple hit [DHL/THL]), linfoma B primario mediastínico de células grandes (LBPM), linfoma B de células grandes rico en linfocitos T/histiocitos o linfoma folicular de grado 3B (LF3B), según la clasificación de la OMS de 2016. El estudio incluyó a pacientes con un estado funcional de ECOG ≤ 1 , y los pacientes con una afectación secundaria del linfoma en el SNC podían participar en el estudio BCM-003 si el investigador consideraba positiva la relación beneficio/riesgo del paciente concreto.

Se eligieron criterios de inclusión y exclusión que garantizaran una función orgánica adecuada, así como los recuentos sanguíneos para el TAPH. El estudio excluyó a los pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min, alanina aminotransferasa (ALT) >5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <40 %, y recuento absoluto de neutrófilos (ANC) <1,0 × 10⁹ células/l y plaquetas <50 × 10⁹ células/l en ausencia de afectación de la médula ósea.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir Breyanzi o el tratamiento estándar. La aleatorización se estratificó según la respuesta al tratamiento de primera línea y el índice pronóstico internacional ajustado a la edad secundario (sAAIPI, por sus siglas en inglés) (0 a 1 frente a 2 a 3). Los pacientes aleatorizados a Breyanzi debían recibir quimioterapia de linfodepleción que consistía en fludarabina 30 mg/m²/día y ciclofosfamida 300 mg/m²/día de forma concomitante durante 3 días, seguida de una perfusión de Breyanzi entre 2 y 7 días después de finalizar la quimioterapia de linfodepleción.

En el grupo de Breyanzi, se permitió la quimioterapia puente entre la aféresis y el inicio de la quimioterapia de linfodepleción con 1 ciclo de inmuoquimioterapia (es decir, rituximab, dexametasona, citarabina y cisplatino [R-DHAP], rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido [R-ICE] o rituximab, gemcitabina, dexametasona y cisplatino [R-GDP]). Todos los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento estándar debían recibir 3 ciclos de inmuoquimioterapia de rescate (es decir, R-DHAP, R-ICE o R-GDP). Los pacientes que respondían (respuesta completa [RC] y respuesta parcial [RP]) después de 3 ciclos debían someterse a quimioterapia a altas dosis y a un TAPH autólogo. Los pacientes que recibían el tratamiento estándar podían recibir Breyanzi si no conseguían una RC o una RP después de 3 ciclos de inmuoquimioterapia de rescate, o presentaban progresión de la enfermedad en cualquier momento, o si el paciente necesitaba iniciar un nuevo tratamiento debido a problemas de eficacia.

De los 92 pacientes aleatorizados a Breyanzi, 58 (63 %) recibieron tratamiento antineoplásico para el control de la enfermedad (terapia puente), 89 (97 %) recibieron Breyanzi y 1 (1 %) paciente recibió un producto no conforme. Dos pacientes no recibieron Breyanzi. De estos 2 (2 %) pacientes, 1 (1 %) no recibió Breyanzi debido a un fallo de fabricación y 1 (1%) paciente retiró su consentimiento antes del tratamiento. La mediana de dosis de Breyanzi fue de 99,9 × 10⁶ linfocitos T-CAR positivos viables (rango: 97 a 103 × 10⁶ linfocitos T-CAR positivos viables).

De los 92 pacientes aleatorizados al tratamiento estándar, 91 (99 %) iniciaron el tratamiento. Un (1 %) paciente retiró su consentimiento antes de iniciar el tratamiento. Cuarenta y tres (47 %) pacientes completaron el tratamiento de inmuoquimioterapia, la quimioterapia a altas dosis y el TAPH. Cincuenta y ocho (63 %) de los pacientes pasaron a recibir Breyanzi tras fracasar el tratamiento estándar.

Los análisis de eficacia se basaron en el conjunto de análisis ITT (n = 184), que se definió como todos los pacientes aleatorizados a un grupo de tratamiento.

La mediana de tiempo desde la leucaféresis hasta la disponibilidad del medicamento fue de 26 días (rango: 19 a 84 días), y la mediana de tiempo desde la leucaféresis hasta la perfusión fue de 36 días (rango: 25 a 91 días).

En la Tabla 4 se resumen las características basales de los pacientes y de la enfermedad en el estudio TRANSFORM.

Tabla 4. Características basales demográficas y de la enfermedad en TRANSFORM (conjunto de análisis por intención de tratar [ITT])

Característica	Breyanzi (N = 92)	Tratamiento estándar (N = 92)
Mediana de edad, años (rango)	60,0 (20; 74)	58,0 (26; 75)
≥65 a <75 años, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥75 años, n (%)	0	2 (2,2)
Sexo, n (%)		
Hombre	44 (47,8)	61 (66,3)
Mujer	48 (52,2)	31 (33,7)
Estado funcional de ECOG (en la selección)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38)
Subtipo histológico de la enfermedad, n (%)		
LBDCG, no especificado	53 (57,6)	50 (54,3)
LBDCG transformado a partir de un linfoma indolente	7 (7,6)	8 (8,7)
Linfoma de células B de alto grado	22 (23,9)	21 (22,8)
LBPM	8 (8,7)	9 (9,8)
FL3B	1 (1,1)	0
Linfoma B de células grandes rico en linfocitos T/histiocitos	1 (1,1)	4 (4,3)
Quimiorrefractario ^a , n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Refractario ^b , n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
En recaída ^c , n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)
Afectación del SNC confirmada, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
Nunca alcanzó una RC con los tratamientos previos, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

^a Se define como quimiorrefractario el que presenta una enfermedad estable (EE) o progresiva (EP) al último régimen de quimioterapia.

^b El estado era refractario si un paciente lograba EE, EP, RP o RC con recaída antes de los 3 meses.

^c El estado era en recaída si un paciente lograba una RC con recaída en o después de durar al menos 3 meses, pero no más de 12 meses.

Este estudio demostró mejoras estadísticamente significativas en la variable primaria de la supervivencia libre de eventos (SLE) y en las variables secundarias clave de la tasa de respuesta completa (RC) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en los pacientes aleatorizados a Breyanzi en comparación con el tratamiento estándar. La eficacia se basó en la SLE determinada por un comité de revisión independiente (CRI) utilizando los criterios de Lugano de 2014. La SLA se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, la enfermedad progresiva, el fallo en alcanzar una RC o una RP a las 9 semanas después de la aleatorización (tras 3 ciclos de inmunoterapia de rescate y 5 semanas después de la perfusión de Breyanzi) o el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico debido a problemas de eficacia, lo que ocurriera primero. En un análisis intermedio preespecificado al 80 % de la fracción de información con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 6,2 meses (intervalo de 0,9 a 20 meses), Breyanzi demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLE en comparación con el grupo de tratamiento estándar (HR = 0,349 [IC del 95 %: 0,229; 0,530], valor p unilateral <0,0001). El valor p se comparó con 0,012 del valor alfa asignado para el análisis intermedio preespecificado. Breyanzi demostró una mejoría en comparación con el tratamiento estándar en el LBDCG (n = 60, HR: 0,357 [IC del 95 %: 0,204; 0,625]) y en el LCBAG (n = 22, HR: 0,413 [IC del 95 %: 0,189; 0,904]).

Los resultados del análisis principal posterior (que se muestran en la Tabla 5 y la Figura 1), con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 17,5 meses (intervalo de 0,9 a 37 meses), fueron coherentes con los del análisis intermedio.

Tabla 5. Ensayo TRANSFORM: tasa de respuesta, supervivencia libre de eventos, supervivencia libre de progresión en pacientes con LBCG en recaída o refractario (conjunto de análisis ITT)

Resultado^a	Grupo de Breyanzi (N = 92)	Grupo de tratamiento estándar (N = 92)
Supervivencia libre de eventos, (meses)		
Número de acontecimientos n, (%)	44 (47,8)	71 (77,2)
Mediana [IC del 95 %] ^b	NA (9,5; NA)	2,4 (2,2; 4,9)
Hazard ratio [IC del 95 %] ^c	0,356 [0,243; 0,522]	
Tasa de respuesta completa		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
Bilateral [IC del 95 %]	[63,7; 82,5]	[33,2; 54,2]
Valor p unilateral ^{d,e}	<0,0001	
Supervivencia libre de progresión, (meses)		
Número de acontecimientos n, (%)	37 (40,2)	52 (56,5)
Mediana [IC del 95 %] ^b	NA (12,6; NA)	6,2 (4,3; 8,6)
Hazard ratio [IC del 95 %] ^c	0,400 [0,261; 0,615]	
Valor p unilateral ^{c,d}	<0,0001	
Supervivencia global (SG), (meses)		
Número de acontecimientos n, (%)	28 (30,4)	38 (41,3)
Mediana [IC del 95 %] ^b	NA (29,5; NA)	29,9 (17,9; NA)
Hazard ratio [IC del 95 %] ^c	0,724 [0,443; 1,183]	

NA = no alcanzada; IC = intervalo de confianza.

^a De acuerdo con los criterios de Lugano, evaluado por el CRI.

^b Estimación de Kaplan-Meier.

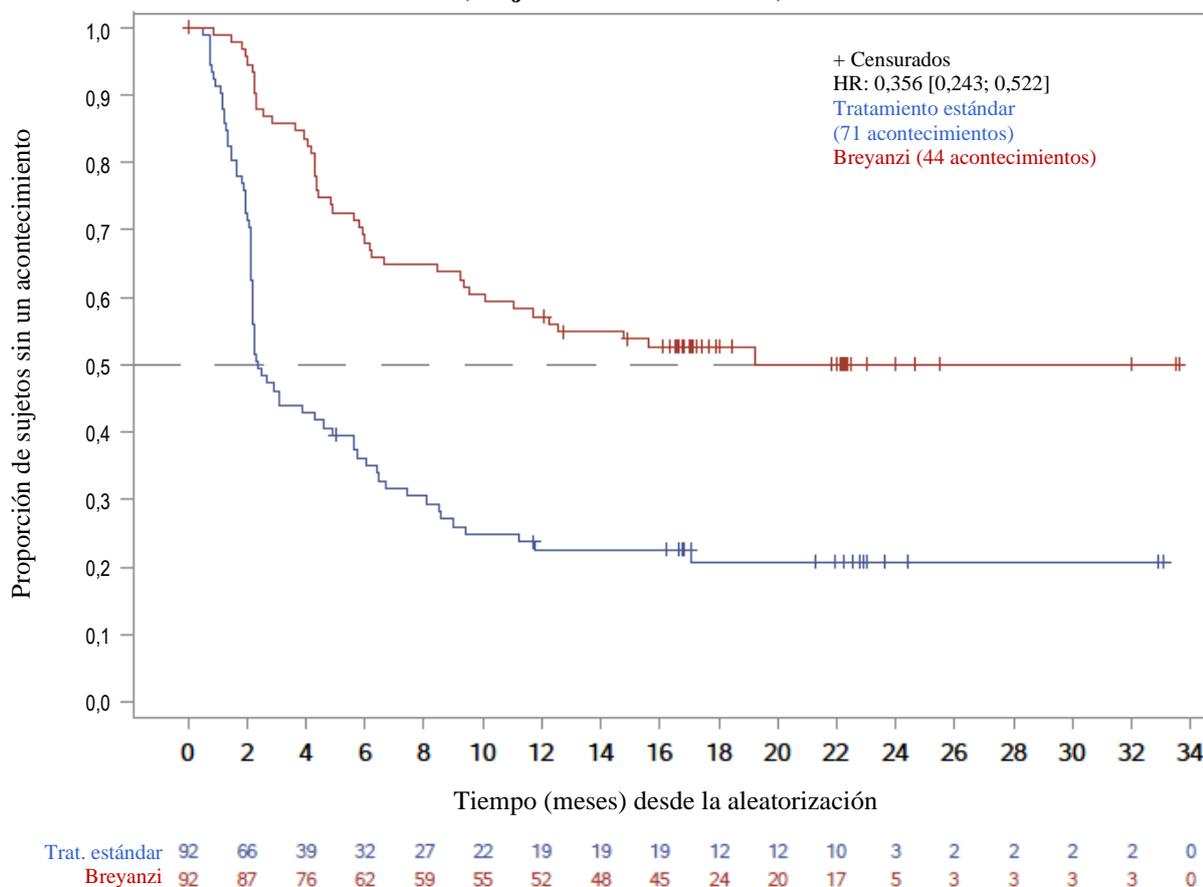
^c Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

^d El valor p se compara con el 0,021 del valor alfa asignado para el análisis principal.

^e Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

De los 92 pacientes del grupo de Breyanzi, 80 (68 RC,12 RP) presentaron una respuesta con una tasa de respuesta global del 87 %.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de eventos basada en la evaluación del CRI (conjunto de análisis ITT)



HR: Hazard ratio (estratificado)

TRANSCEND

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de Breyanzi en un ensayo abierto, multicéntrico y de un solo grupo, TRANSCEND (017001), en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) de células B agresivo en recaída o refractario (R/R). Los pacientes elegibles tenían ≥ 18 años y presentaban LBDCG R/R no especificado, según la clasificación de la OMS 2008, incluidos LBDCG derivado de linfoma indolente (transformado a partir de linfoma folicular, linfoma de zona marginal, leucemia linfocítica crónica/leucemia linfocítica pequeña, macroglobulinemia de Waldenström u otros), linfoma de células B de alto grado, linfoma B primario mediastínico de células grandes (LBPM) y linfoma folicular de grado 3B (LF3B), que habían recibido al menos 2 líneas de tratamiento o después de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Los pacientes con otros subtipos de LBDCG no fueron incluidos en el ensayo y no se ha establecido la relación beneficio-riesgo. El ensayo incluyó a pacientes con un estado funcional ECOG ≤ 2 , un trasplante autólogo y/o alogénico previo de progenitores hematopoyéticos y una afectación secundaria del linfoma en el SNC. Los pacientes que recibieron una terapia previa dirigida a CD19 fueron elegibles siempre que se confirmara la positividad de CD19 en una biopsia del tumor en cualquier momento después de la terapia dirigida a CD19. El ensayo excluyó a los pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, alanina aminotransferasa >5 veces el límite superior de la normalidad o fracción de eyección del ventrículo izquierdo $<40\%$.

No había ningún requisito mínimo en cuanto a los recuentos sanguíneos; los pacientes eran elegibles para el reclutamiento si el investigador consideraba que tenían una función de la médula ósea adecuada para recibir quimioterapia de linfodepleción. Ver Tabla 6 para las características basales demográficas y relacionadas con la enfermedad.

El tratamiento consistió en quimioterapia de linfodepleción, fludarabina 30 mg/m²/día y ciclofosfamida 300 mg/m²/día durante 3 días, seguida de Breyanzi entre 2 y 7 días después.

Se permitió la administración de tratamientos antineoplásicos para el control de la enfermedad (terapia puente) entre la aféresis y la linfodepleción. De los 229 pacientes tratados con Breyanzi, 137 (60 %) recibieron tratamiento antineoplásico para el control de la enfermedad; el tipo y la duración de la terapia puente se dejó a criterio del investigador.

La mediana de tiempo desde la leucaféresis hasta la disponibilidad del producto fue de 24 días (rango: 17 a 51 días). Además, la mediana de tiempo desde la leucaféresis hasta la perfusión fue de 38,5 días (rango: 27 a 156 días).

De los 298 pacientes que se sometieron a leucaféresis para los que se había elaborado Breyanzi en el rango de dosis de $44-120 \times 10^6$ linfocitos T-CAR positivos viables, 229 (77 %) recibieron Breyanzi y 69 (23%) no lo recibieron. De estos 69 pacientes, se produjeron 27 (39%) fracasos de fabricación, incluidos 2 pacientes que no recibieron Breyanzi y 25 pacientes que recibieron tratamiento con un producto en investigación que no cumplía las especificaciones de liberación. Otros 42 (61%) pacientes no fueron tratados con Breyanzi, siendo las razones más frecuentes la muerte ($n = 29$) o las complicaciones de la enfermedad ($n = 6$). Entre los pacientes tratados dentro del rango de $44-120 \times 10^6$ linfocitos T-CAR positivos viables, la mediana de dosis de Breyanzi fue de 87×10^6 linfocitos T-CAR positivos viables.

El número de pacientes evaluables para la eficacia fue de 216 (conjunto de eficacia). Trece pacientes no fueron evaluables para la eficacia, incluidos 10 pacientes que no tenían una enfermedad basal positiva a la tomografía por emisión de positrones (PET+, por sus siglas en inglés), o la confirmación de la enfermedad PET+ después del tratamiento antineoplásico para el control de la enfermedad por el comité de revisión independiente (CRI), y 3 por otras razones.

En la Tabla 6 se resumen las características basales de los pacientes y de la enfermedad en el estudio TRANSCEND.

Tabla 6. Características basales demográficas y de la enfermedad en TRANSCEND

Característica	Todos sometidos a leucaféresis (N = 298)	Tratados con Breyanzi (N = 229)
Mediana de edad, años (rango)	62,0 (18; 82)	62,0 (18; 82)
≥65 años, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥75 años, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Sexo, n (%)		
Hombre	197 (66,1)	153 (66,8)
Mujer	101 (33,9)	76 (33,2)
TAPH previo, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
TAPH autólogo	100 (33,6)	84 (36,7)
TAPH alogénico	11 (3,7)	8 (3,5)
Estado funcional de ECOG (en la selección)		
ECOG 0-1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
Subtipo histológico de la enfermedad, n (%)		
LBDCG, no especificado	142 (47,7)	117 (51,1)
LBDCG transformado a partir de un linfoma indolente	87 (29,2)	60 (26,2)
Linfoma de células B de alto grado ^a	48 (16,1)	33 (14,4)
LBPM	15 (5,0)	15 (6,6)
LF3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Mediana de número de tratamientos previos (rango)	3 (1-12)	3 (1-8)
Quimiorrefractario ^b , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)

Característica	Todos sometidos a leucaféresis (N = 298)	Tratados con Breyanzi (N = 229)
Refractario ^c , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
En recaída ^d , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Linfoma secundario del SNC en el momento de la perfusión de Breyanzi, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Nunca alcanzó una RC con los tratamientos previos, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

^a Reordenamientos de MYC y BCL2 y/o BCL6 con histología de LBDCG.

^b Se define como quimiorrefractario el que presenta una enfermedad estable (EE) o progresiva (EP) al último régimen de quimioterapia o recae <12 meses después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

^c El estado era refractario si un paciente lograba menos de una respuesta completa (RC) al último tratamiento previo.

^d El estado era en recaída si un paciente lograba una RC al último tratamiento previo.

La eficacia se evaluó sobre la base de la variable primaria, la tasa de respuesta global (TRG), y de las variables secundarias, que incluían la tasa de RC, la duración de la respuesta (DdR) determinada por un comité de revisión independiente (Tabla 7 y Figura 2). La mediana de tiempo de seguimiento en el ensayo fue de 20,5 meses (rango: 0,2 a 60,9 meses).

Tabla 7. Ensayo TRANSCEND: tasa de respuesta, duración de la respuesta (evaluación del CRI)

	Todos sometidos a leucaféresis (N = 298)	Conjunto de eficacia (N = 216)
Tasa de respuesta global^a, n (%) [IC del 95 %]	179 (60,1) [54,3; 65,7]	157 (72,7) [66,2; 78,5]
Respuesta completa, n (%) [IC del 95 %]	128 (43,0) [37,3; 48,8]	115 (53,2) [46,4; 60,0]
Respuesta parcial, n (%) [IC del 95 %]	51 (17,1) [13,0; 21,9]	42 (19,4) [14,4; 25,4]
Duración de la respuesta (DdR)^{a,b} (meses)	n = 179	n = 157
Mediana	16,8	20,5
[IC del 95 %] ^c	[8,0; NA]	[8,2; NA]
Rango	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+
DoR si mejor respuesta es RC^{a,b} (meses)	n = 128	n = 115
Mediana	26,1	26,1
[IC del 95 %] ^c	[23,1; NA]	[23,1; NA]
Rango	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+

IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; CRI = comité de revisión independiente; KM = Kaplan-Meier;

NA = no alcanzada

^a De acuerdo con los criterios de Lugano 2014, evaluada por el CRI.

^b Las muertes ocurridas tras iniciar el tratamiento antineoplásico se consideraron como acontecimientos.

^c Se utilizó el método de KM para obtener IC del 95 % bilaterales.

+ En curso.

La mediana de tiempo hasta la respuesta (RC o respuesta parcial [RP]) fue de 1,0 mes (rango: 0,7 a 8,9 meses). La mediana de tiempo hasta la RC fue de 1,0 mes (rango: 0,8 a 12,5 meses). La duración de la respuesta fue mayor en los pacientes que lograron una RC, en comparación con los pacientes con una mejor respuesta de RP.

En el ensayo TRANSCEND se trató a seis pacientes con linfoma secundario del SNC y fueron evaluables para la eficacia. Tres de estos seis pacientes lograron una RC; 2 de 3 pacientes tuvieron remisiones duraderas de 23 meses que seguían en curso al finalizar el ensayo. El perfil de seguridad de estos pacientes con linfoma secundario del SNC fue consistente con el observado en la población general.

En el conjunto de eficacia, los resultados de TRG en LBPM y LF3B fueron del 79 % (11/14 pacientes) y del 100 % (4/4 pacientes), respectivamente. Las tasas de RC fueron del 50 % para LBPM y del 100 % para LF3B. El perfil de seguridad fue consistente en estos subtipos.

En el conjunto de eficacia, los resultados de TRG en los pacientes con LBDCG transformado (t) a partir de un linfoma indolente previo de LF, linfoma de zona marginal (LZM), leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (LLC/LLP) y macroglobulinemia de Waldenström (MW) fueron del 86 % (38/44 pacientes), 43 % (3/7 pacientes), 50 % (2/4 pacientes) y 50 % (1/2 pacientes), respectivamente. Las tasas de RC fueron del 61,4 % para el tLF, el 29 % para el tLZM, el 25 % para el tLLC/LLP (síndrome de Richter) y el 0 % para la MW, respectivamente. El perfil de seguridad fue consistente en estos subtipos. Se observaron remisiones duraderas (es decir, DdR \geq 12 meses) en los pacientes con tLF y tLZM; sin embargo, la experiencia en los pacientes con tLLC/LLP (4 pacientes) y tMW (2 pacientes) en los que se observaron DdR máximas de 2 y 5,3 meses, respectivamente, es muy limitada. El perfil de seguridad fue consistente en estos subtipos.

En los ensayos clínicos de Breyanzi, 89 (39 %) de los 229 pacientes de TRANSCEND tenían 65 años o mayores y 19 (8 %) tenían 75 años o mayores. La seguridad o eficacia de Breyanzi observada entre estos pacientes y los más jóvenes fue similar.

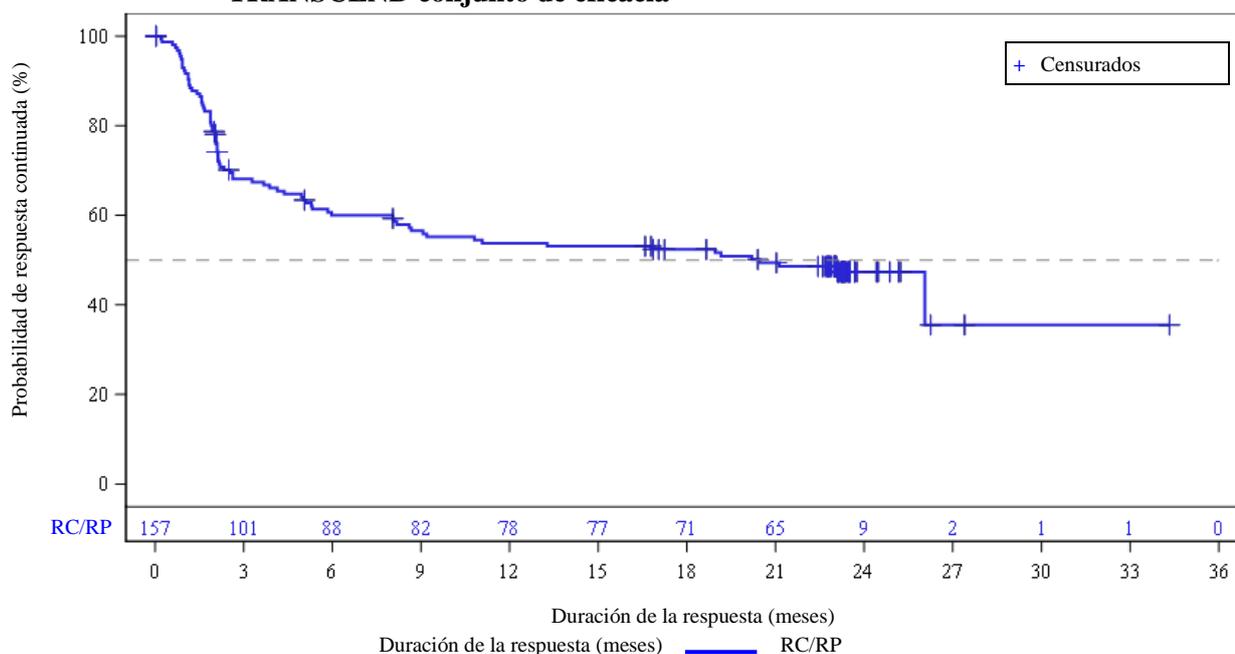
Once pacientes recibieron una terapia previa dirigida a CD19 y presentaron resultados de eficacia y seguridad similares a los de la población general. Todos los pacientes presentaban expresión de CD19 antes de la perfusión de Breyanzi.

La experiencia del uso de Breyanzi es limitada en pacientes con un estado funcional de ECOG de 2 antes de la aféresis (4 pacientes) y un trasplante alogénico previo de progenitores hematopoyéticos (8 pacientes).

Entre los 229 pacientes tratados con Breyanzi, la mayoría de los pacientes (n = 209) recibieron Breyanzi dentro del rango de relación recomendado de CD4:CD8 de 0,8 a 1,2. La experiencia del uso de Breyanzi es limitada fuera de este rango de relación de CD4:CD8 (n = 19 por encima de 1,2 y n = 1 por debajo de 0,8), lo que limita la interpretación de los datos en este subgrupo.

De los 115 pacientes que alcanzaron la RC, 82 (71 %) presentaron una remisión que duró al menos 6 meses y 74 (64 %) presentaron una remisión que duró al menos 12 meses.

Figura 2. Duración de la respuesta para los respondedores según la evaluación del CRI, TRANSCEND conjunto de eficacia



RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

Las muertes ocurridas tras iniciar el tratamiento antineoplásico se consideraron como acontecimientos.

Once pacientes con antecedentes de hepatitis B o hepatitis C fueron tratados con Breyanzi sin que se produjera una reactivación de la hepatitis, mientras recibían un tratamiento antiviral supresor de acuerdo con las guías clínicas (ver sección 4.4).

TRANSCEND WORLD

TRANSCEND WORLD es un ensayo en curso de fase 2, multicéntrico y de un solo grupo. El objetivo de la cohorte 1 es proporcionar experiencia clínica con Breyanzi en Europa para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B de células grandes 3L+, definido como LBDCG R/R (LBDCG no especificado [*de novo*], LF transformado), linfoma de células B de alto grado con reordenamientos de MYC y BCL2 y/o BCL6 con histología de LBDCG y LF3B según la clasificación de la OMS 2016. Los pacientes tratados previamente con una terapia dirigida a CD19 fueron excluidos. Ver la Tabla 8 a continuación para conocer las características basales demográficas y relacionadas con la enfermedad.

Tabla 8. Características basales demográficas y relacionadas con la enfermedad en TRANSCEND WORLD (cohorte 1)

Característica	Todos sometidos a leucaféresis (N = 45)	Tratados con Breyanzi (N = 36)
Mediana de edad, años (rango)	64,0 (26; 73)	61,5 (26,0; 72,0)
≥65 años, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥75 años, n (%)	0	0
Sexo, n (%)		
Hombre	30 (66,7)	25 (69,4)
Mujer	15 (33,3)	11 (30,6)
TAPH previo, n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
TAPH autólogo	14 (31,1)	12 (33,3)
TAPH alogénico	0	0
Estado funcional de ECOG (en la selección)		
ECOG 0, n (%)	26 (57,8)	19 (52,8)
ECOG 1, n (%)	18 (40,0)	16 (44,4)
ECOG 2, n (%)	1 (2,2)	1 (2,8)

Característica	Todos sometidos a leucaféresis (N = 45)	Tratados con Breyanzi (N = 36)
Subtipo histológico de la enfermedad, n (%)		
LBDCG, no especificado	36 (80,0)	31 (86,1)
Linfoma de células B de alto grado ^a	7 (15,6)	4 (11,1)
LBPM	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Quimiorrefractario ^b , n (%)	37 (82,2)	29 (80,6)
Refractario ^c , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
En recaída ^d , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

^a Reordenamientos de MYC y BCL2 y/o BCL6 con histología de LBDCG.

^b Se define como quimiorrefractario el que presenta una enfermedad estable (EE) o progresiva (EP) al último régimen de quimioterapia o recae <12 meses después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

^c El estado era refractario si un paciente lograba menos de una respuesta completa (RC) al último tratamiento previo.

^d El estado era en recaída si un paciente lograba una RC al último tratamiento previo.

En el momento del cierre de los datos (28 octubre 2021), 45 pacientes de la cohorte 1 se habían sometido a leucaféresis y 36 pacientes habían sido tratados con Breyanzi, con una mediana de tiempo de seguimiento de 15,8 meses. La mediana de tiempo desde la leucaféresis hasta la disponibilidad del producto fue de 29 días (rango: 24 a 38 días). En el grupo tratado con Breyanzi, la TRG fue del 61,1 % (IC del 95 %: 43,5-76,9), y la tasa de RC fue del 33,3 % (IC del 95 %: 18,6-51,0). La carga de la enfermedad y las características demográficas basales eran indicativas de las características avanzadas y agresivas de la enfermedad. El perfil de seguridad de Breyanzi fue consistente con la población general de seguridad agrupada. Ver sección 4.8 para las reacciones adversas al medicamento asociadas a lisocabtagén maraleucel.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Breyanzi en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de neoplasias malignas de los linfocitos B maduros (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la perfusión, Breyanzi mostró una expansión inicial seguida de un declive biexponencial. En TRANSCEND, en los pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento previas para el LBCG, la mediana de tiempo hasta la máxima expansión en sangre periférica se alcanzó a los 11 días tras la primera perfusión. Breyanzi se mantuvo en sangre periférica hasta 2 años.

Entre los pacientes que recibieron una línea de tratamiento previa para LBCG (TRANSFORM), la mediana de $C_{m\acute{a}x}$ en los respondedores (n = 76) y en los no respondedores (n = 7) fue de 33 285 y 95 618 copias/ μ g, respectivamente. La mediana de AUC_{0-28d} en los respondedores y no respondedores fue de 268 887 y 733 406 copias/ μ g*día, respectivamente.

En TRANSCEND, los respondedores (n = 150) tuvieron una mediana de $C_{m\acute{a}x}$ 2,85 veces mayor que los no respondedores (n = 45) (33 766,0 frente a 11 846,0 copias/ μ g). Los respondedores tuvieron una mediana de AUC_{0-28d} 2,22 veces mayor que los no respondedores (257 769,0 frente a 116 237,3 copias/ μ g*día).

En TRANSCEND, los pacientes <65 años (n = 145) tuvieron una mediana de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-28d} 2,93 y 2,35 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes \geq 65 años (n = 102, incluidos 77 pacientes con edades entre los 65 y los 74 años, 24 con edades entre los 75 y 84 años y 1 paciente \geq 85 años). El sexo y el peso corporal no mostraron una relación clara con la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-28d} .

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad ni de genotoxicidad.

Los estudios de expansión *in vitro* de donantes sanos y pacientes no mostraron indicios de transformación ni de inmortalización, y tampoco integración preferente cerca de genes de interés en los linfocitos T de Breyanzi.

Dada la naturaleza del medicamento, no se han llevado a cabo estudios preclínicos sobre fertilidad, reproducción y desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cryostor CS10
Cloruro de sodio
Gluconato de sodio
Acetato de sodio trihidrato
Cloruro potásico
Cloruro de magnesio
Albúmina humana
N-acetil-DL-triptófano
Ácido caprílico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir cuando se conserva en la fase de vapor del nitrógeno líquido

13 meses.

Tras la descongelación

El producto se debe administrar inmediatamente tras la descongelación. Los tiempos y las condiciones de conservación en uso no deben superar las 2 horas a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).

No volver a congelar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Breyanzi debe conservarse y transportarse congelado en la fase de vapor del nitrógeno líquido (≤ -130 °C) y debe permanecer congelado hasta que el paciente esté listo para el tratamiento, a fin de garantizar la disponibilidad de células viables para administrarlas al paciente. El medicamento descongelado no debe volver a congelarse.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Breyanzi se suministra en viales de criopreservación hechos de copolímero de olefina cíclica. Cada vial de 5 ml contiene 4,6 ml de dispersión celular.

Los linfocitos T-CAR positivos viables (componente celular CD8+ o componente celular CD4+) se presentan en cajas individuales que contienen hasta 4 viales de cada componente, dependiendo de la concentración de linfocitos T-CAR positivos viables del producto farmacéutico criopreservado.

Las cajas del componente celular CD8+ y del componente celular CD4+ vienen en una única caja exterior.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

- Breyanzi debe transportarse dentro de la instalación en recipientes cerrados, a prueba de rotura y a prueba de fugas.
- Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen Breyanzi deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes, ropa de protección y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Preparación previa a la administración

Antes de descongelar los viales

- Confirme los datos identificativos del paciente con los identificadores del paciente que figuran en la caja de envío.
- Breyanzi está compuesto por linfocitos T-CAR positivos viables formulados como componentes celulares CD8+ y CD4+ por separado; hay un certificado de liberación para perfusión (RfIC) distinto para cada componente celular. Lea el RfIC (pegado en el interior de la caja de envío) para obtener información sobre el número de jeringas que necesitará y el volumen a administrar de los componentes celulares CD8+ y CD4+ (las etiquetas de las jeringas se proporcionan con el RfIC).
- Confirme la hora de la perfusión por adelantado y ajuste la hora de inicio de la descongelación de Breyanzi de manera que esté disponible para la perfusión cuando el paciente esté preparado.

Nota: una vez que los viales de linfocitos T-CAR positivos viables (componentes celulares CD8+ y CD4+) se retiran del contenedor de almacenamiento de criopreservación, la descongelación se debe llevar a cabo hasta su finalización y las células se deben administrar en un plazo de 2 horas.

Descongelación de los viales

- Confirme los datos identificativos del paciente con los identificadores del paciente que figuran en la caja exterior y en el certificado de liberación para perfusión (RfIC).
- Saque la caja de componente celular CD8+ y la caja de componente celular CD4+ de la caja exterior.
- Abra cada caja interior e inspeccione visualmente los viales en busca de daños. Si los viales están dañados, póngase en contacto con la compañía.
- Saque con cuidado los viales de las cajas, coloque los viales sobre un protector o papel absorbente y descongele a temperatura ambiente. Descongele todos los viales al mismo tiempo. **Tenga cuidado de mantener separados los componentes celulares CD8+ y CD4+.**

Preparación de la dosis

- En función de la concentración de linfocitos T-CAR positivos viables de cada componente, puede ser necesario más de un vial de cada uno de los componentes celulares CD8+ y CD4+ para completar una dosis. Se debe preparar una jeringa distinta para cada vial de componente celular CD8+ o CD4+ recibido.

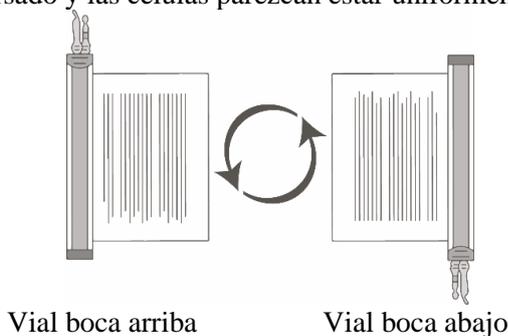
Nota: el volumen a extraer y perfundir puede ser diferente para cada componente.

- Cada vial de 5 ml contiene un volumen total extraíble de 4,6 ml de linfocitos T del componente celular CD8+ o CD4+. El certificado de liberación para perfusión (RfIC) para cada componente indica el volumen (ml) de células que debe ser extraído en cada jeringa. Utilice la jeringa con cono Luer Lock más pequeño (1 ml a 5 ml) necesaria para extraer el volumen especificado de cada vial. No se debe utilizar una jeringa de 5 ml para volúmenes inferiores a 3 ml.
- **Prepare primero la(s) jeringa(s) del componente celular CD8+.** Confirme que los identificadores del paciente que figuran en la etiqueta de la jeringa del componente celular CD8+ coinciden con los identificadores del paciente que figuran en la etiqueta del vial del componente celular CD8+. Pegue las etiquetas de la jeringa del componente celular CD8+ en la(s) jeringa(s) antes de extraer el volumen requerido en la(s) jeringa(s).
- Repita el proceso para el componente celular CD4+.

Nota: es importante confirmar que el volumen extraído de cada componente celular coincide con el volumen especificado en el correspondiente certificado de liberación para perfusión (RfIC).

La extracción del volumen requerido de células de cada vial en una jeringa distinta se debe realizar siguiendo las siguientes instrucciones:

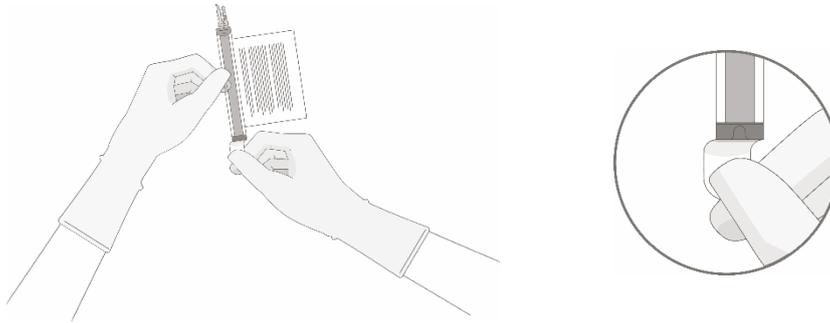
1. Sujete el (los) vial(es) descongelado(s) boca arriba y gírelos boca abajo/boca arriba con cuidado para mezclar el producto celular. Si se observan grumos, continúe girándolos boca abajo/boca arriba hasta que los grumos se hayan dispersado y las células parezcan estar uniformemente resuspendidas.



2. Inspeccione visualmente el (los) vial(es) descongelado(s) en busca de daños o fugas. No utilice el vial si está dañado o si los grumos no se dispersan; póngase en contacto con la compañía. El líquido de los viales debe ser de ligeramente opaco a opaco, de incoloro a amarillento o amarillo pardo.

3. Retire la tapa de polialuminio (si hay) de la parte inferior del vial y limpie el septum con una toallita con alcohol. Deje que se seque al aire antes de proceder.

NOTA: la falta de la tapa de polialuminio no afecta a la esterilidad del vial.

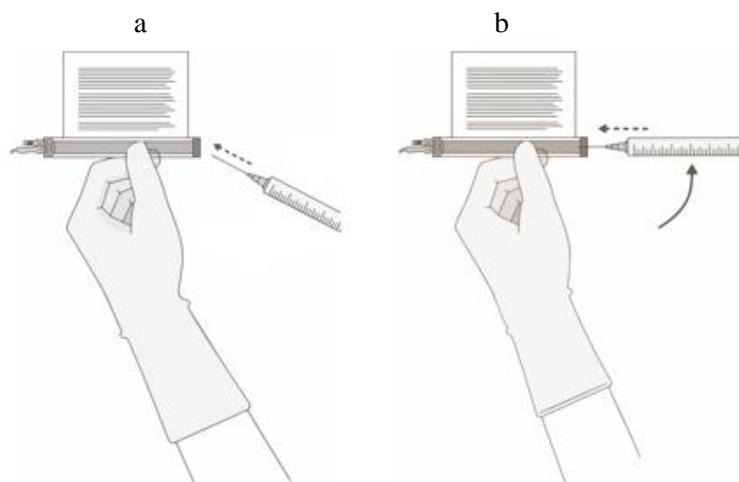


4. Con el (los) vial(es) boca arriba, corte el sello por la línea del tubo en la parte superior del vial inmediatamente por encima del filtro para abrir el respiradero del vial.

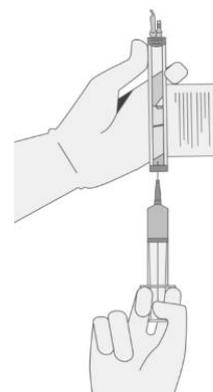
NOTA: tenga cuidado de seleccionar la línea del tubo correcta con el filtro. Corte SOLO el tubo con filtro.



5. Coja una aguja de calibre 20, de 1-1½ pulgadas, con la abertura de la punta de la aguja alejada del septum del orificio de extracción.
- Introduzca la aguja en el septum en un ángulo de 45°-60° para perforar el septum del orificio de extracción.
 - Aumente el ángulo de la aguja gradualmente a medida que la aguja entra en el vial.



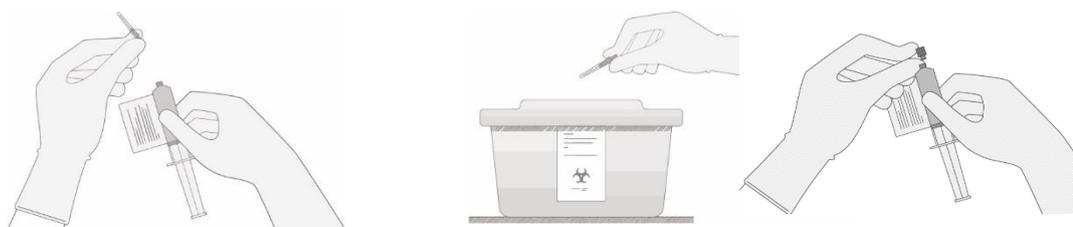
6. SIN aspirar aire en la jeringa, extraiga lentamente el volumen objetivo (como se especifica en el certificado de liberación para perfusión [RfIC]).



7. Inspeccione cuidadosamente la jeringa para ver si hay signos de partículas extrañas antes de proceder. Si hay partículas extrañas, póngase en contacto con la compañía.
8. Verifique que el volumen del componente celular CD8+/CD4+ coincide con el volumen especificado para el componente correspondiente en el certificado de liberación para perfusión (RfIC).

Una vez verificado el volumen, gire el vial y la jeringa a una posición horizontal y retire la jeringa/aguja del vial.

Separe cuidadosamente la aguja de la jeringa y ponga el tapón en la jeringa.



9. Siga sujetando el vial horizontalmente y vuelva a colocarlo en la caja para evitar que se produzcan fugas del vial.
10. Deseche cualquier porción no utilizada de Breyanzi.

Administración

Para más información sobre la administración, ver sección 4.2.

- Utilice una solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) intravenoso para enjuagar todas las vías de perfusión antes y después de la administración de cada componente celular CD8+ o CD4+.
- Administre primero el componente celular CD8+. Todo el volumen del componente celular CD8+ se administra por vía intravenosa a una velocidad de perfusión de aproximadamente 0,5 ml/minuto, utilizando el puerto más cercano o el brazo en Y (*piggyback*).
- Si se requiere más de una jeringa para una dosis completa del componente celular CD8+, administre el volumen en cada jeringa consecutivamente sin dejar tiempo entre la administración del contenido de las jeringas (a menos que haya una razón clínica para retener la dosis, p. ej., reacción a la perfusión). Una vez administrado el componente celular CD8+, enjuague la vía con solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %).
- Administre el componente celular CD4+ inmediatamente después de que se haya completado la administración del componente celular CD8+, siguiendo los mismos pasos y velocidad de perfusión descritos para el componente celular CD8+. Después de la administración del componente celular CD4+, enjuague la vía con solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %), utilizando una cantidad suficiente para enjuagar la vía y la longitud del catéter intravenoso. El tiempo de perfusión variará y normalmente será inferior a 15 minutos para cada componente.

Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

- En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre la manipulación de materiales de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Breyanzi deben descontaminarse con un desinfectante adecuado.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

- El medicamento no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con Breyanzi (residuos sólidos y líquidos) deben manipularse y eliminarse como residuos potencialmente infecciosos de conformidad con las orientaciones locales sobre la manipulación de material de origen humano.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1631/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 04 abril 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante de los principios activos biológicos

Juno Therapeutics Inc.
1522 217th Pl. SE
Bothell
WA 98021
Estados Unidos

Celgene Corporation
556 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901
Estados Unidos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107^{quater}, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Elementos clave:

Disponibilidad de tocilizumab y cualificación del centro a través del programa de distribución controlada

El TAC se encargará de garantizar que los hospitales y centros asociados que dispensen Breyanzi estén cualificados de acuerdo con el programa de distribución controlada de la siguiente manera:

- garantizando en las instalaciones la disponibilidad inmediata de 1 dosis de tocilizumab por paciente antes de la perfusión de Breyanzi. Asimismo, el centro de tratamiento debe tener acceso a una dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas posteriores a cada dosis anterior. En el caso excepcional de que no haya tocilizumab debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, garantizando la disponibilidad de medidas alternativas adecuadas en el centro, en vez de tocilizumab, para tratar el SLC;
- garantizando que los profesionales sanitarios implicados en el tratamiento del paciente hayan completado el programa sobre prevención de riesgos.

Programa informativo

Antes del lanzamiento de Breyanzi en cada Estado miembro, el TAC debe acordar con las autoridades nacionales competentes el contenido y el formato de los materiales informativos.

Programa informativo para los profesionales sanitarios

Todos los profesionales sanitarios que vayan a prescribir, dispensar y administrar Breyanzi deben recibir una guía para profesionales sanitarios que contendrá información sobre lo siguiente:

- identificación del SLC y reacciones adversas neurológicas graves, incluyendo el ICANS;
- tratamiento del SLC y de las reacciones adversas neurológicas graves, incluyendo el ICANS;
- monitorización adecuada del SLC y de las reacciones adversas neurológicas graves, incluyendo el ICANS;
- provisión de toda la información relevante a los pacientes;
- verificación en las instalaciones de la disponibilidad inmediata de 1 dosis de tocilizumab por paciente antes de la perfusión de Breyanzi. El centro de tratamiento debe tener acceso a una dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas posteriores a cada dosis anterior. En el caso excepcional de que no haya tocilizumab debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, se debe garantizar que se dispone de medidas alternativas adecuadas en el centro para tratar el SLC;
- riesgo de neoplasia maligna secundaria de células T;
- información de contacto para análisis de las muestras tumorales tras la aparición de una neoplasia maligna secundaria originada en los linfocitos T;
- provisión de la información sobre el estudio de seguimiento a largo plazo de la seguridad y la eficacia, y la importancia de contribuir a dicho estudio;
- garantía de que las reacciones adversas se comuniquen de forma adecuada y apropiada;
- garantía de que se proporcionen instrucciones detalladas sobre el procedimiento de descongelación.

Programa informativo para pacientes

Todos los pacientes tratados con Breyanzi deben recibir una tarjeta del paciente, que contendrá los siguientes mensajes clave:

- los riesgos del SLC y las reacciones adversas neurológicas graves relacionadas con Breyanzi;
- la necesidad de notificar al médico de inmediato los síntomas de sospecha de SLC y neurotoxicidad;
- la necesidad de permanecer cerca del centro donde se ha recibido Breyanzi durante al menos 4 semanas tras la perfusión de Breyanzi;
- la necesidad de llevar la tarjeta del paciente en todo momento.
- un recordatorio a los pacientes para que muestren la tarjeta del paciente a todos los profesionales sanitarios, incluso en casos de emergencia, y un mensaje para los profesionales sanitarios de que el paciente está usando Breyanzi;
- campos para registrar los datos de contacto del médico prescriptor y el número de lote.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de seguir evaluando la continuidad de la calidad del producto y los resultados clínicos, el TAC deberá presentar un análisis de los lotes y los correspondientes datos clínicos de seguridad y eficacia de un mínimo de treinta (30) lotes del producto terminado Breyanzi, utilizados para tratar a los pacientes incluidos en un estudio observacional basado en el uso secundario de datos procedentes de registros existentes, según un protocolo acordado. En función de estos datos, el TAC también debe proporcionar una evaluación sobre la necesidad de una revisión de las especificaciones del producto terminado. Los informes intermedios se deben presentar después de aproximadamente 15 lotes y cualquier resultado significativo fuera de lo normal se debe comunicar inmediatamente.	Informes intermedios que se presentarán de acuerdo con el PGR. Informe final: antes del 31 de diciembre de 2026
Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): con el fin de seguir caracterizando la seguridad y la eficacia a largo plazo de Breyanzi en las indicaciones aprobadas, el TAC realizará y presentará los resultados de un estudio prospectivo basado en los datos de un registro, según un protocolo acordado.	Informes intermedios que se presentarán de acuerdo con el PGR. Informe final: 4Q 2043

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ células/ml / $1,1-70 \times 10^6$ células/ml dispersión para perfusión lisocabtagén maraleucel (linfocitos T-CAR+ viables)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Linfocitos T humanos autólogos genéticamente modificados con un vector lentiviral que codifica un receptor quimérico para el antígeno (CAR) anti-CD19 compuestos por componentes celulares CD8+ y CD4+ con una concentración de $1,1-70 \times 10^6$ linfocitos T-CAR+ viables/ml de cada componente.

Este medicamento contiene células de origen humano.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: Cryostor CS10, cloruro sódico, gluconato sódico, acetato de sodio trihidrato, cloruro potásico, cloruro de magnesio, albúmina humana, N-acetil-DL-triptófano, ácido caprílico y agua para preparaciones inyectables. **Para mayor información consultar el prospecto.**

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión

Contiene: 1-4 viales del componente celular CD8+ y 1-4 viales del componente celular CD4+.
Contiene: 4,6 ml de dispersión celular/vial.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.

No irradiar.

NO utilizar un filtro reductor del número de leucocitos.

Leer el prospecto y el certificado de liberación para perfusión antes de utilizar este medicamento.

ATENCIÓN: Confirmar los datos identificativos del paciente antes de la perfusión.

Administrar el componente celular CD8+ en primer lugar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Solo para uso autólogo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

	Componente celular CD8+	Componente celular CD4+
CAD		

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar congelado en la fase de vapor del nitrógeno líquido (≤ -130 °C).
No volver a congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas.
El medicamento que no se utilice o el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1631/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Verificar ID del paciente

SEC:

Nombre:

Apellidos:

Fecha de nacimiento:

JOIN:

Identificador de aféresis/DIN:

	Componente celular CD8+	Componente celular CD4+
Lote		

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN LA CAJA INTERIOR

CAJA (COMPONENTE CELULAR CD8+)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ células/ml / $1,1-70 \times 10^6$ células/ml dispersión para perfusión
lisocabtagén maraleucel (linfocitos T-CAR+ viables)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Linfocitos T humanos autólogos genéticamente modificados con un vector lentiviral que codifica un receptor quimérico para el antígeno (CAR) anti-CD19

Componente celular CD8+

El vial contiene $5,1-322 \times 10^6$ linfocitos T-CAR+ viables en 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ células/ml)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: Cryostor CS10, cloruro sódico, gluconato sódico, acetato de sodio trihidrato, cloruro potásico, cloruro de magnesio, albúmina humana, N-acetil-DL-triptófano, ácido caprílico y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar la caja exterior y el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión

1-4 viales de linfocitos T-CAR+ viables (**componente celular CD8+**)

Contiene: 4,6 ml de dispersión celular/vial.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.

No irradiar.

NO utilizar un filtro reductor del número de leucocitos.

Leer la caja exterior, el certificado de liberación para perfusión y el prospecto antes de utilizar este medicamento.

1. CD8+ Administrar en primer lugar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Solo para uso autólogo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar congelado en la fase de vapor del nitrógeno líquido (≤ -130 °C).
No volver a congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. El medicamento que no se utilice o el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1631/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Verificar ID del paciente
Nombre:
Apellidos:
Fecha de nacimiento:
JOIN:
Identificador de aféresis/DIN:
Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO**

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN LA CAJA INTERIOR

CAJA (COMPONENTE CELULAR CD4+)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ células/ml / $1,1-70 \times 10^6$ células/ml dispersión para perfusión
lisocabtagén maraleucel (linfocitos T-CAR+ viables)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Linfocitos T humanos autólogos genéticamente modificados con un vector lentiviral que codifica un receptor quimérico para el antígeno (CAR) anti-CD19

Componente celular CD4+

El vial contiene $5,1-322 \times 10^6$ linfocitos T-CAR+ viables en 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ células/ml)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: Cryostor CS10, cloruro sódico, gluconato sódico, acetato de sodio trihidrato, cloruro potásico, cloruro de magnesio, albúmina humana, N-acetil-DL-triptófano, ácido caprílico y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar la caja exterior y el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión

De 1 a 4 viales de linfocitos T-CAR+ viables (**componente celular CD4+**)

Contiene: 4,6 ml de dispersión celular/vial.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.

No irradiar.

NO utilizar un filtro reductor del número de leucocitos.

Leer la caja exterior, el certificado de liberación para perfusión y el prospecto antes de utilizar este medicamento.

2. CD4+ Administrar en segundo lugar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Solo para uso autólogo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar congelado en la fase de vapor del nitrógeno líquido (≤ -130 °C).
No volver a congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. El medicamento que no se utilice o el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de materiales de origen humano.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1631/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Verificar ID del paciente
Nombre:
Apellidos:
Fecha de nacimiento:
JOIN:
Identificador de aféresis/DIN:
Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO**

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL (COMPONENTE CELULAR CD8+)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ células/ml / $1,1-70 \times 10^6$ células/ml para perfusión
lisocabtagén maraleucel (linfocitos T-CAR+ viables)
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

1. CD8+ Administraren primer lugar

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Verificar ID del paciente
Nombre:
Apellidos:
Fecha de nacimiento:
JOIN:
Identificador de aféresis/DIN:
Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Componente celular CD8+ $5,1-322 \times 10^6$ células/4,6 ml

6. OTROS

Solo para uso autólogo.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL (COMPONENTE CELULAR CD4+)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ células/ml / $1,1-70 \times 10^6$ células/ml para perfusión
lisocabtagén maraleucel (linfocitos T-CAR+ viables)
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2. CD4+ Administrar en segundo lugar

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Verificar ID del paciente
Nombre:
Apellidos:
Fecha de nacimiento:
JOIN:
Identificador de aféresis/DIN:
Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Componente celular CD4+ $5,1-322 \times 10^6$ células/4,6 ml

6. OTROS

Solo para uso autólogo.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL CERTIFICADO DE LIBERACIÓN PARA PERFUSIÓN (RfIC)**QUE SE INCLUYE CON CADA ENVÍO PARA UN PACIENTE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ células/ml / $1,1-70 \times 10^6$ células/ml dispersión para perfusión
 lisocabtagén maraleucel (linfocitos T-CAR+ viables)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Linfocitos T humanos autólogos genéticamente modificados con un vector lentiviral que codifica un receptor quimérico para el antígeno (CAR) anti-CD19 compuestos por componentes celulares CD8+ y CD4+ con una concentración de $1,1-70 \times 10^6$ linfocitos T-CAR+ viables/ml de cada componente.

3. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES Y DOSIS DEL MEDICAMENTO

Dispersión para perfusión
 De 1 a 4 viales de linfocitos T-CAR+ viables
 Contiene: 4,6 ml de dispersión celular/vial

Componente celular CD8+**Componente celular CD4+**

Vial que contiene $5,1-322 \times 10^6$ linfocitos T-CAR+ viables en 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ células/ml).

Dosis del medicamento:

Consultar las instrucciones de administración completas en la información del producto. Se proporciona una hoja de verificación de la dosis al final de este certificado de liberación para perfusión (RfIC).

Dosis	[campo variable] $\times 10^6$ linfocitos T-CAR+ viables			
Concentración de linfocitos T-CAR+ viables	[campo variable] $\times 10^6$ linfocitos T-CAR+ viables/ml			
Volumen total a administrar	[campo variable] ml	Número de viales requeridos:		[campo variable]
Volumen a administrar de cada vial	Primer vial	[campo variable] ml	Tercer vial	[campo variable] ml o <input type="checkbox"/> N/A
	Segundo vial	[campo variable] ml o <input type="checkbox"/> N/A	Cuarto vial	[campo variable] ml o <input type="checkbox"/> N/A
Importante: utilizar una jeringa por vial. Asegurarse de que solo se perfunde el “Volumen a administrar de cada vial” indicado.				

Etiqueta(s) de la(s) jeringa(s) incluidas en este paquete

Volúmenes de perfusión del componente celular CD8+ por jeringa y etiquetas de la jeringa
Volúmenes de perfusión del componente celular CD4+ por jeringa y etiquetas de la jeringa

Nota: utilizar una jeringa por vial. Asegurarse de que solo se perfunde el “Volumen a administrar de cada vial” indicado.

Volumen de la primera jeringa [campo variable] ml	Pegar aquí la etiqueta de la jeringa n.º 1 del componente celular CD8+ Pegar aquí la etiqueta de la jeringa n.º 1 del componente celular CD4+ Despegar por aquí
Volumen de la segunda jeringa [campo variable] ml O BORRAR	Pegar aquí la etiqueta de la jeringa n.º 2 del componente celular CD8+ Pegar aquí la etiqueta de la jeringa n.º 2 del componente celular CD4+ Despegar por aquí
Volumen de la tercera jeringa [campo variable] ml O BORRAR	Pegar aquí la etiqueta de la jeringa n.º 3 del componente celular CD8+ Pegar aquí la etiqueta de la jeringa n.º 3 del componente celular CD4+ Despegar por aquí
Volumen de la cuarta jeringa [campo variable] ml O BORRAR	Pegar aquí la etiqueta de la jeringa n.º 4 del componente celular CD8+ Pegar aquí la etiqueta de la jeringa n.º 4 del componente celular CD4+ Despegar por aquí

4. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer la información del producto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

No irradiar.

NO utilizar un filtro reductor del número de leucocitos.

Leer la caja exterior, el certificado de liberación para perfusión (RfIC) y el prospecto antes de utilizar este medicamento.

5. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

GUARDE ESTE DOCUMENTO Y CONSÚLTELO DURANTE LA PREPARACIÓN PARA LA ADMINISTRACIÓN DE BREYANZI.

Para comunicar cualquier problema o en caso de tener alguna pregunta, llamar a:

Conservar una copia de este documento en la historia clínica del paciente.

Solo para uso autólogo.

6. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar congelado en la fase de vapor del nitrógeno líquido (≤ -130 °C). No volver a congelar.

7. FECHA DE CADUCIDAD Y OTRA INFORMACIÓN ESPECÍFICA DEL LOTE

Información del producto

Fabricado por:	
Fecha de fabricación:	
Fecha de caducidad:	

8. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. El medicamento que no se utilice o el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

9. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO**Datos del paciente**

Nombre:		Apellidos:	
Fecha de nacimiento:		Lote:	
JOIN:		Identificador de aféresis/DIN:	
SEC:			

10. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

11. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1631/001

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Breyanzi 1,1-70 × 10⁶ células/ml / 1,1-70 × 10⁶ células/ml dispersión para perfusión
lisocabtagén maraleucel (linfocitos T con receptor quimérico para el antígeno [CAR] positivos viables)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico le entregará una tarjeta para el paciente. Lea la tarjeta atentamente y siga las instrucciones que contiene.
- Muestre siempre la tarjeta para el paciente al médico o enfermero cuando los vea o si acude a un hospital.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Breyanzi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Breyanzi
3. Cómo se administra Breyanzi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Breyanzi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Breyanzi y para qué se utiliza

Qué es Breyanzi

Breyanzi contiene el principio activo lisocabtagén maraleucel, un tipo de tratamiento llamado “terapia celular genéticamente modificada”.

Breyanzi se elabora a partir de sus propios glóbulos blancos. Esto implica extraerle algo de sangre, separar los glóbulos blancos y enviarlos a un laboratorio de manera que puedan ser modificados para fabricar Breyanzi.

Para qué se utiliza Breyanzi

Breyanzi se utiliza para tratar a adultos con un tipo de cáncer de la sangre llamado linfoma que afecta a su tejido linfático y hace que los glóbulos blancos crezcan sin control. Breyanzi se utiliza para:

- el linfoma B difuso de células grandes;
- el linfoma B de alto grado;
- el linfoma B primario mediastínico de células grandes;
- el linfoma folicular de grado 3B.

Cómo funciona Breyanzi

- Las células que contiene Breyanzi se han modificado genéticamente para que reconozcan las células de linfoma presentes en su organismo.
- Cuando se introducen de nuevo estas células en su sangre, reconocerán y atacarán las células de linfoma.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Breyanzi

No debe recibir Breyanzi

- si es alérgico a alguno de los componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico
- si no puede recibir el tratamiento llamado quimioterapia reductora del número de linfocitos, que reduce el número de glóbulos blancos en su sangre (ver también la sección 3 “Cómo se administra Breyanzi”).

Advertencias y precauciones

Antes de recibir Breyanzi, debe informar a su médico si

- tiene problemas de pulmón o de corazón
- tiene la presión arterial baja
- tiene una infección u otras afecciones inflamatorias. La infección se tratará antes de que le administren Breyanzi
- ha recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos de otra persona en los últimos 4 meses. Las células trasplantadas pueden atacar al propio organismo (enfermedad injerto contra huésped), lo que provoca síntomas como erupción cutánea, náuseas, vómitos, diarrea y sangre en las heces
- nota que los síntomas del cáncer están empeorando. Estos síntomas son fiebre, sensación de debilidad, sudores nocturnos o pérdida de peso repentina
- ha padecido hepatitis B o C, o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- le han vacunado en las últimas 6 semanas o tiene previsto recibir una vacuna en los próximos meses. Consultar **Vacunas vivas** a continuación para más información.

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores (o no está seguro), consulte a su médico antes de que le administren Breyanzi.

Los pacientes tratados con Breyanzi pueden desarrollar nuevos tipos de cáncer. Se han notificado casos de pacientes que desarrollan cáncer, que empieza por un tipo de glóbulos blancos denominados linfocitos T, después del tratamiento con Breyanzi y medicamentos similares. Consulte a su médico si experimenta cualquier nueva inflamación de las glándulas (ganglios linfáticos) o cambios en la piel, como nuevas erupciones o bultos.

Pruebas y exploraciones

Antes de recibir Breyanzi, su médico

- examinará sus pulmones, corazón y presión arterial
- buscará signos de infección (cualquier infección se tratará antes de administrarle Breyanzi)
- buscará signos de la “enfermedad injerto contra huésped”, que puede ocurrir tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos de otra persona
- le hará un análisis de sangre para comprobar el ácido úrico y determinar el número de células cancerosas presentes en su sangre. Esto indicará si es propenso a presentar una afección llamada síndrome de lisis tumoral. Le podrán administrar medicamentos para prevenir esta afección
- comprobará si su cáncer está empeorando
- le hará un análisis para detectar hepatitis B y C e infección por el VIH.

Después de recibir Breyanzi

- Si presenta ciertos efectos adversos graves, deberá informar a su médico o enfermero enseguida porque puede necesitar un tratamiento para ellos. Ver “efectos adversos graves” en la sección 4
- Su médico le hará analíticas periódicas para controlar los valores del hemograma, ya que el número de células sanguíneas podría disminuir
- Debe permanecer cerca del centro de tratamiento donde ha recibido Breyanzi durante al menos 4 semanas. Ver secciones 3 y 4
- No debe donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante.

Se le pedirá que se inscriba en un registro durante al menos 15 años a fin de comprender mejor los efectos de Breyanzi a largo plazo.

Niños y adolescentes

Breyanzi no debe administrarse a niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Breyanzi

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso si se trata de medicamentos adquiridos sin receta.

Para obtener información sobre los medicamentos que le administrarán antes de Breyanzi, ver sección 3.

Medicamentos que afectan al sistema inmunitario

Antes de recibir Breyanzi, informe a su médico o enfermero si está tomando medicamentos que debilitan el sistema inmunitario, por ejemplo:

- corticosteroides.

Debe hacerlo porque estos medicamentos pueden reducir el efecto de Breyanzi.

Otros medicamentos para tratar el cáncer

Algunos medicamentos para el cáncer podrían reducir el efecto de Breyanzi. Su médico valorará si necesita otros tratamientos para el cáncer.

Vacunas vivas

No debe recibir ciertas vacunas, en concreto, las llamadas vacunas vivas:

- en las 6 semanas antes de recibir el ciclo breve de quimioterapia (denominada quimioterapia reductora del número de linfocitos) que se administra con el fin de preparar el organismo para Breyanzi;
- durante el tratamiento con Breyanzi;
- después del tratamiento, mientras el sistema inmunitario se está recuperando.

Consulte a su médico si necesita recibir alguna vacuna.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir este medicamento o la quimioterapia reductora del número de linfocitos. Los efectos de Breyanzi en las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia se desconocen y pueden ser nocivos para el bebé en gestación o el lactante.

- Si está embarazada o cree que podría estar embarazada después del tratamiento con Breyanzi, consulte a su médico inmediatamente.
- Se le realizará una prueba de embarazo antes del inicio del tratamiento. Breyanzi solo se debe administrar si los resultados indican que no está embarazada.

Consulte a su médico la necesidad de anticonceptivos.

Si ha recibido Breyanzi, consulte a su médico acerca del embarazo.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca, use máquinas ni participe en actividades en las que deba estar alerta durante al menos 8 semanas después del tratamiento. Breyanzi puede causar somnolencia, reducir el nivel de alerta y causar confusión y convulsiones (ataques epilépticos).

Breyanzi contiene sodio, potasio y dimetilsulfóxido (DMSO)

Este medicamento contiene hasta 12,5 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 0,6 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para

un adulto. Se pueden administrar hasta 8 viales de este medicamento por dosis, lo que supone un total de 100 mg de sodio o un 5 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Este medicamento contiene hasta 0,2 mmol (o 6,5 mg) de potasio por dosis. Su médico tendrá en cuenta este contenido de potasio si sus riñones no funcionan correctamente o si sigue una dieta pobre en potasio.

Este medicamento también contiene DMSO que puede provocar reacciones de hipersensibilidad graves.

3. Cómo se administra Breyanzi

Tarjeta para el paciente

- Su médico le entregará una tarjeta para el paciente. Lea la tarjeta detenidamente y siga las instrucciones que contiene.
- Muéstrole siempre la tarjeta para el paciente al médico o enfermero cuando los vea o si acude a un hospital.

Donación de sangre para fabricar Breyanzi a partir de sus glóbulos blancos

Breyanzi se fabrica a partir de sus glóbulos blancos.

- Su médico le extraerá sangre a través de una vía (catéter) que se introduce en la vena. Algunos de sus glóbulos blancos se separarán de su sangre. El resto de la sangre se devolverá al organismo. Este procedimiento se denomina “leucaféresis” y puede durar de 3 a 6 horas. Quizá sea necesario repetir el proceso.
- A continuación, sus glóbulos blancos se enviarán para la fabricación de Breyanzi.

Otros medicamentos que recibirá antes de Breyanzi

- Unos días antes de recibir Breyanzi, se le administrará un ciclo breve de quimioterapia. El objetivo de esta es eliminar sus glóbulos blancos.
- Poco antes de recibir Breyanzi, se le administrará paracetamol y un medicamento antihistamínico. El objetivo de estos es reducir el riesgo de reacciones a la perfusión y fiebre.

Cómo se administra Breyanzi

- Su médico verificará que Breyanzi se ha preparado a partir de su propia sangre, comprobando que la información relativa a la identidad del paciente que aparece en las etiquetas del medicamento coincide con sus datos.
- Breyanzi se administra mediante perfusión (goteo) en una vena a través de una vía.
- Recibirá perfusiones de las células CD8 positivas, seguidas inmediatamente de perfusiones de las células CD4 positivas. El tiempo de perfusión variará, pero normalmente será inferior a 15 minutos para cada uno de los 2 tipos de células.

Después de la administración de Breyanzi

- Debe permanecer cerca del centro de tratamiento donde ha recibido Breyanzi (durante al menos 4 semanas).
- Durante la primera semana después del tratamiento, tendrá que volver al centro de tratamiento de 2 a 3 veces para que su médico pueda comprobar si el tratamiento está funcionando y ayudarle con cualquier posible efecto adverso. Ver secciones 2 y 4.

Si falta a una cita

Llame a su médico o al centro de tratamiento lo antes posible para concertar otra cita.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe a su médico de inmediato si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos después del tratamiento con Breyanzi:

- fiebre, escalofríos o temblores, sensación de cansancio, latidos cardíacos rápidos o irregulares, aturdimiento y falta de aliento, que pueden ser signos de un problema grave llamado “síndrome de liberación de citocinas”
- confusión, disminución del estado de alerta (disminución de la consciencia), dificultad para hablar o hablar arrastrando las palabras, temblores, sensación de ansiedad, sensación de mareo y dolor de cabeza, que pueden ser síntomas de una afección llamada síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras (ICANS, por sus siglas en inglés) o signos de problemas en el sistema nervioso
- sensación de calor, fiebre, escalofríos o tiritona, que pueden ser signos de infección. Las infecciones pueden deberse a:
 - niveles bajos de glóbulos blancos, que ayudan a combatir las infecciones, o
 - niveles bajos de anticuerpos llamados “inmunoglobulinas”.
- sensación de mucho cansancio, debilidad o falta de aliento, que pueden ser signos de niveles bajos de glóbulos rojos (anemia)
- sangrado o aparición de moratones con más facilidad, que pueden ser signos de niveles bajos de unas células de la sangre llamadas plaquetas.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los efectos adversos anteriores después de haber recibido Breyanzi, ya que puede necesitar tratamiento médico urgente.

Otros posibles efectos adversos

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- dificultad para dormir
- presión arterial baja, incluidos signos como mareos, desmayo o alteración visual
- tos
- náuseas o vómitos
- diarrea o estreñimiento
- dolor de estómago
- hinchazón de los tobillos, los brazos, las piernas y la cara

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- problemas de equilibrio o para caminar
- presión arterial alta que puede incluir signos como dolor de cabeza muy fuerte, sudoración o problemas para dormir
- cambios en la visión
- cambios en el sabor de las cosas
- ictus o mini-ictus
- entumecimiento y hormigueo en los pies o las manos
- convulsiones o crisis (ataques epilépticos)
- coágulos de sangre o problemas de coagulación de la sangre
- sangrado en el intestino
- menos cantidad de orina
- reacciones a la perfusión, como sensación de mareo, fiebre y falta de aliento
- niveles bajos de fosfatos en la sangre

- niveles bajos de oxígeno en la sangre
- erupción cutánea.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- un nuevo tipo de cáncer que comienza en un tipo de glóbulos blancos llamados linfocitos T (neoplasia secundaria de células T)
- rápida descomposición de las células cancerosas, lo que produce la liberación de productos de desecho tóxicos en el torrente sanguíneo: un signo puede ser orina de color oscuro con síntomas de náuseas o dolor en un lado del estómago
- afección inflamatoria grave: los síntomas pueden incluir fiebre, erupción cutánea, agrandamiento del hígado, el bazo y los ganglios linfáticos
- debilidad del corazón, que produce falta de aliento e hinchazón de los tobillos
- líquido alrededor de los pulmones
- debilidad de los músculos de la cara
- hinchazón del cerebro.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Breyanzi

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en las cajas y en la etiqueta del vial después de “CAD/EXP”.

Conservar congelado en la fase de vapor del nitrógeno líquido (≤ -130 °C).

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Breyanzi

- El principio activo es lisocabtagén maraleucel. Cada vial de 4,6 ml contiene una dispersión de linfocitos T-CAR positivos viables (componente celular CD8 positivo o componente celular CD4 positivo) con una concentración de $1,1 \times 10^6$ a 70×10^6 linfocitos T-CAR positivos viables/ml de cada componente celular. Puede haber hasta 4 viales de cada uno de los componentes celulares CD8 positivo o CD4 positivo, en función de la concentración del medicamento criopreservado.
- Los demás componentes (excipientes) son Cryostor CS10 (contiene dimetilsulfóxido o DMSO), cloruro de sodio, gluconato de sodio, acetato de sodio trihidrato, cloruro potásico, cloruro de magnesio, albúmina humana, N-acetil-DL-triptófano, ácido caprílico y agua para preparaciones inyectables. Ver sección 2, “Breyanzi contiene sodio, potasio y dimetilsulfóxido (DMSO)”.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas modificadas genéticamente.

Aspecto del producto y contenido del envase

Breyanzi es una dispersión celular para perfusión. Se suministra en viales con una dispersión de ligeramente opaca a opaca, de incolora a amarillenta o amarillo pardo. Cada vial contiene 4,6 ml de dispersión celular del componente celular CD8 positivo o del componente celular CD4 positivo.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Breyanzi debe transportarse dentro de la instalación en recipientes cerrados, a prueba de rotura y a prueba de fugas.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen Breyanzi deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes, ropa de protección y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Preparación previa a la administración*Antes de descongelar los viales*

- Confirme los datos identificativos del paciente con los identificadores del paciente que figuran en la caja de envío.
- Breyanzi está compuesto por linfocitos T-CAR positivos viables formulados como componentes celulares CD8+ y CD4+ por separado; hay un certificado de liberación para perfusión (RfIC) distinto para cada componente celular. Lea el RfIC (pegado en el interior de la caja de envío) para obtener información sobre el número de jeringas que necesitará y el volumen a administrar de los componentes celulares CD8+ y CD4+ (las etiquetas de las jeringas se proporcionan con el RfIC).
- Confirme la hora de perfusión por adelantado y ajuste la hora de inicio de la descongelación de Breyanzi de manera que esté disponible para la perfusión cuando el paciente esté preparado.

Nota: una vez que los viales de linfocitos T-CAR positivos viables (componentes celulares CD8+ y CD4+) se retiran del contenedor de almacenamiento de criopreservación, la descongelación se debe llevar a cabo hasta su finalización y las células se deben administrar en un plazo de 2 horas.

Descongelación de los viales

- Confirme los datos identificativos del paciente con los identificadores del paciente que figuran en la caja exterior y en el certificado de liberación para perfusión (RfIC).
- Saque la caja de componente celular CD8+ y la caja de componente celular CD4+ de la caja exterior.

- Abra cada caja interior e inspeccione visualmente los viales en busca de daños. Si los viales están dañados, póngase en contacto con la compañía.
- Saque con cuidado los viales de las cajas, coloque los viales sobre un protector o papel absorbente y descongele a temperatura ambiente. Descongele todos los viales al mismo tiempo. **Tenga cuidado de mantener separados los componentes celulares CD8+ y CD4+.**

Preparación de la dosis

- En función de la concentración de linfocitos T-CAR positivos viables de cada componente, puede ser necesario más de un vial de cada uno de los componentes celulares CD8+ y CD4+ para completar una dosis. Se debe preparar una jeringa distinta para cada vial de componente celular CD8+ o CD4+ recibido.

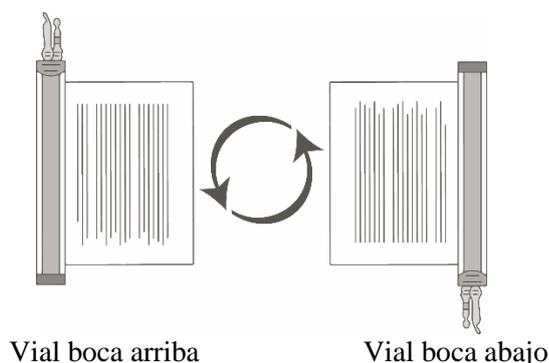
Nota: el volumen a extraer y perfundir puede ser diferente para cada componente.

- Cada vial de 5 ml contiene un volumen total extraíble de 4,6 ml de linfocitos T del componente celular CD8+ o CD4+. El RfIC para cada componente indica el volumen (ml) de células que debe ser extraído en cada jeringa. Utilice la jeringa con cono Luer Lock más pequeño (1 ml a 5 ml) necesaria para extraer el volumen especificado de cada vial. No se debe utilizar una jeringa de 5 ml para volúmenes inferiores a 3 ml.
- **Prepare primero la(s) jeringa(s) del componente celular CD8+.** Confirme que los identificadores del paciente que figuran en la etiqueta de la jeringa del componente celular CD8+ coinciden con los identificadores del paciente que figuran en la etiqueta del vial del componente celular CD8+. Pegue las etiquetas de la jeringa del componente celular CD8+ en la(s) jeringa(s) antes de extraer el volumen requerido en la(s) jeringa(s).
- Repita el proceso para el componente celular CD4+.

Nota: es importante confirmar que el volumen extraído de cada componente celular coincide con el volumen especificado en el correspondiente certificado de liberación para perfusión (RfIC).

La extracción del volumen requerido de células de cada vial en una jeringa distinta se debe realizar siguiendo las siguientes instrucciones:

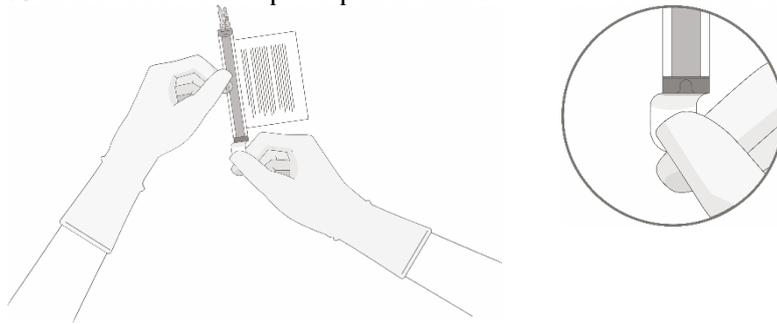
1. Sujete el (los) vial(es) descongelado(s) boca arriba y gírelos boca abajo/boca arriba con cuidado para mezclar el producto celular. Si se observan grumos, continúe girándolos boca abajo/boca arriba hasta que los grumos se hayan dispersado y las células parezcan estar uniformemente resuspendidas.



2. Inspeccione visualmente el (los) vial(es) descongelado(s) en busca de daños o fugas. No utilice el vial si está dañado o si los grumos no se dispersan; póngase en contacto con la compañía. El líquido de los viales debe ser de ligeramente opaco a opaco, de incoloro a amarillento o amarillo pardo.

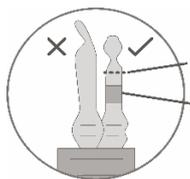
3. Retire la tapa de polialuminio (si hay) de la parte inferior del vial y limpie el septum con una toallita con alcohol. Deje que se seque al aire antes de proceder.

NOTA: la falta de la tapa de polialuminio no afecta a la esterilidad del vial.

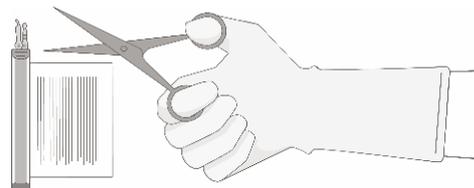


4. Con el (los) vial(es) boca arriba, corte el sello por la línea del tubo en la parte superior del vial inmediatamente por encima del filtro para abrir el respiradero del vial.

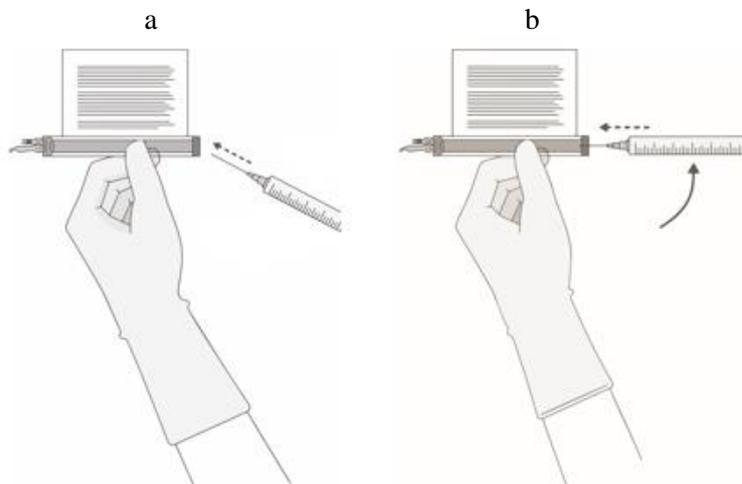
NOTA: tenga cuidado de seleccionar la línea del tubo correcta con el filtro. Corte SOLO el tubo con filtro.



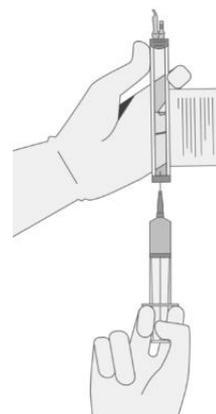
CORTAR AQUÍ
Filtro



5. Coja una aguja de calibre 20, de 1-1½ pulgadas, con la abertura de la punta de la aguja alejada del septum del orificio de extracción.
 - a. Introduzca la aguja en el septum en un ángulo de 45°-60° para perforar el septum del orificio de extracción.
 - b. Aumente el ángulo de la aguja gradualmente a medida que la aguja entra en el vial.



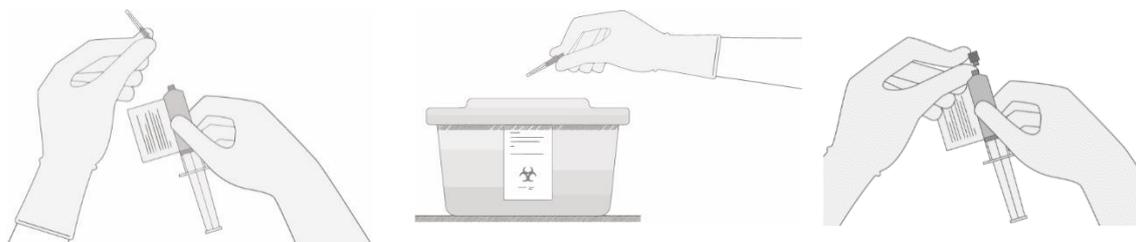
6. SIN aspirar aire en la jeringa, extraiga lentamente el volumen objetivo (como se especifica en el certificado de liberación para perfusión [RfIC]).



7. Inspeccione cuidadosamente la jeringa para ver si hay signos de partículas extrañas antes de proceder. Si hay partículas extrañas, póngase en contacto con la compañía.
8. Verifique que el volumen del componente celular CD8+/CD4+ coincide con el volumen especificado para el componente correspondiente en el certificado de liberación para perfusión (RfIC).

Una vez verificado el volumen, gire el vial y la jeringa a una posición horizontal y retire la jeringa/aguja del vial.

Separe cuidadosamente la aguja de la jeringa y ponga el tapón en la jeringa.



9. Siga sujetando el vial horizontalmente y vuelva a colocarlo en la caja para evitar que se produzcan fugas del vial.
10. Deseche cualquier porción no utilizada de Breyanzi.

Administración

- **NO** utilice un filtro reductor del número de leucocitos.
- Asegúrese de que tocilizumab y el equipo de emergencia estén disponibles antes de la perfusión y durante el periodo de recuperación. En el caso excepcional de que no haya tocilizumab debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, asegúrese que se dispone de medidas alternativas adecuadas en el centro, en vez de tocilizumab, para tratar el SLC.
- Antes de la perfusión, confirme que la identidad del paciente coincide con los identificadores del paciente que figuran en la etiqueta de la jeringa suministrada en el correspondiente RfIC.
- Una vez que Breyanzi ha sido introducido en las jeringas, proceda a su administración lo antes posible. El tiempo total desde la extracción de Breyanzi del contenedor de almacenamiento de criopreservación hasta la administración al paciente no debe superar las 2 horas.
- Utilice una solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) intravenoso para enjuagar todas las vías de perfusión antes y después de la administración de cada componente celular CD8+ o CD4+.
- Administre primero el componente celular CD8+. Todo el volumen del componente celular CD8+ se administra por vía intravenosa a una velocidad de perfusión de aproximadamente 0,5 ml/minuto, utilizando el puerto más cercano o el brazo en Y (*piggyback*).
- Si se requiere más de una jeringa para una dosis completa del componente celular CD8+, administre el volumen en cada jeringa consecutivamente sin dejar tiempo entre la administración del contenido de las jeringas (a menos que haya una razón clínica para retener la dosis, p. ej., reacción a la perfusión). Una vez administrado el componente celular CD8+, enjuague la vía con solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %).
- Administre el componente celular CD4+ inmediatamente después de que se haya completado la administración del componente celular CD8+, siguiendo los mismos pasos y velocidad de perfusión descritos para el componente celular CD8+. Después de la administración del componente celular CD4+, enjuague la vía con solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %), utilizando una cantidad suficiente para enjuagar la vía y la longitud del catéter intravenoso. El tiempo de perfusión variará y normalmente será inferior a 15 minutos para cada componente.

Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre la manipulación de materiales de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Breyanzi deben descontaminarse con un desinfectante adecuado.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con Breyanzi (residuos sólidos y líquidos) deben manipularse y eliminarse como residuos potencialmente infecciosos de conformidad con las orientaciones locales sobre la manipulación de material de origen humano.