

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ sejt/ml / $1,1-70 \times 10^6$ sejt/ml diszperziós infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

A Breyanzi (lizokabtagén maraleucel) egy CD19-et célzó, genetikailag módosított, autológ sejtalapú készítmény, amely anti-CD19 kiméra antigénreceptort (*chimeric antigen receptor*, CAR) expresszáló, replikációra képtelen, lentivirális vektorral *ex vivo* külön transzdukált, tisztított CD8+ és CD4+ T-sejteket tartalmaz, meghatározott összetételben. A CAR egy rágsálóeredetű, CD19-specifikus monoklonális antitestből (mAb; FMC63) származó, egyláncú variábilis fragmenst (*single chain variable fragment*, scFv) kötő doménből és a 4-1BB kostimulációs endodomén egy részéből, illetve CD3-zeta (ζ) jelátviteli doménekből, valamint egy nem funkcionális, csonka epidermalisnövekedésifaktor-receptorból (*truncated epidermal growth factor receptor*, EGFRt) áll.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

A Breyanzi CAR-pozitív, életképes T-sejteket tartalmaz, amelyek CD8+ és CD4+ sejtkomponensből állnak, meghatározott összetételben:

CD8+ sejtkomponens

Minden egyes injekciós üveg lizokabtagén maraleucelt tartalmaz olyan autológ T-sejtekből kifejezett, az adott gyártási tételre jellemző koncentrációban, amelyeket genetikailag úgy módosítottak, hogy egy CD19 elleni kiméra antigénreceptort expresszáljanak (CAR-pozitív, életképes T-sejtek). A gyógyszer egy vagy több injekciós üvegben kerül kiszerezésre, amely $5,1-322 \times 10^6$, krioprezervatív oldatban szuszpendált CAR-pozitív, életképes T-sejtet ($1,1-70 \times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejt/ml) tartalmaz sejtdiszperzió formájában.

Minden egyes injekciós üveg 4,6 ml CD8+ sejtkomponenst tartalmaz.

CD4+ sejtkomponens

Minden egyes injekciós üveg lizokabtagén maraleucelt tartalmaz olyan autológ T-sejtekből kifejezett, az adott gyártási tételre jellemző koncentrációban, amelyeket genetikailag úgy módosítottak, hogy egy CD19 elleni kiméra antigénreceptort expresszáljanak (CAR-pozitív, életképes T-sejtek). A gyógyszer egy vagy több injekciós üvegben kerül kiszerezésre, amely $5,1-322 \times 10^6$, krioprezervatív oldatban szuszpendált CAR-pozitív, életképes T-sejtet ($1,1-70 \times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejt/ml) tartalmaz sejtdiszperzió formájában.

Minden egyes injekciós üveg 4,6 ml CD4+ sejtkomponenst tartalmaz.

A Breyanzi dózísának eléréséhez a CD8+ sejtkomponenst és/vagy a CD4+ sejtkomponenst tartalmazó injekciós üvegből akár többre is szükség lehet. A beadásra szánt dózis teljes térfogata és az ehhez szükséges injekciós üvegek száma az egyes sejtkomponensek esetében eltérhet.

A gyógyszer egyes sejtkomponenseinek mennyiségére vonatkozó információk – beleértve a beadandó injekciós üvegek számát (lásd 6. pont) – a szállításhoz használt kriotartály fedelének belsején található

infúziófelszabadítási tanúsítványon (*Release for Infusion Certificate*, RfIC) vannak feltüntetve. Az egyes komponensek RfIC-ja tartalmazza a beadásra szánt dózis teljes térfogatát, az ehhez szükséges injekciós üvegek számát és az egyes injekciós üvegekből adagolandó térfogatot – a krioprezervált CAR-pozitív, életképes T-sejt-koncentráció alapján kiszámolva.

Ismert hatású segédanyagok:

Ez a gyógyszer 12,5 mg nátriumot, 6,5 mg káliumot és 0,35 ml (7,5 V/V%) dimetil-szulfoxidot tartalmaz injekciós üvegenként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós infúzió (infúzió).

Enyhén opálos vagy opálos, színtelen vagy sárga, illetve barnássárga diszperzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Breyanzi olyan diffúz, nagy B-sejtes lymphomában (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), magas malignitású B-sejtes lymphomában (*high grade B-cell lymphoma*, HGBCL), primer mediastinalis, nagy B-sejtes lymphomában (*primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) és 3.B fokozatú follicularis lymphomában (*follicular lymphoma grade 3B*, FL3B) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik az első vonalbeli kemoimmunoterápia befejezését követően 12 hónapon belül relabáltak, vagy refrakterek az első vonalbeli kemoimmunoterápiára.

A Breyanzi relabáló vagy refrakter DLBCL-ben, PMBCL-ben vagy FL3B-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, második vagy többedik vonalbeli szisztémás terápiát követően.

A Breyanzi relabáló vagy refrakter follicularis lymphomában (FL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, második vagy többedik vonalbeli szisztémás terápiát követően.

A Breyanzi relabáló vagy refrakter köpenysejtes lymphomában (MCL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, legalább két vonalbeli szisztémás terápiát – köztük egy Bruton-féle tirozin-kináz- (BTK-) inhibitor-terápiát – követően.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Breyanzi-t minősített ellátóhelyen kell beadni.

A terápiát olyan egészségügyi szakember utasításai szerint kell elkezdni és felügyelni, aki a hematológiai malignitások kezelésében jártas, és aki a Breyanzi beadásával és a betegek ellátásával kapcsolatos oktatásban részesült.

A Breyanzi infúzió beadása előtt betegként legalább egy dózis tocilizumabnak, valamint a sürgősségi ellátás eszközeinek rendelkezésre kell állnia citokinfelszabadulási szindróma (*cytokine release syndrome*, CRS) esetére. Az ellátóhelynek biztosítania kell, hogy minden egyes tocilizumab-dózis beadásától számított 8 órán belül egy további dózis is rendelkezésre álljon. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt nem áll rendelkezésre, a CRS kezelésére a tocilizumab helyett egyéb alternatív ellátásról kell gondoskodni az infúzió megkezdése előtt.

Adagolás

A Breyanzi autológ alkalmazásra szolgál (lásd 4.4 pont).

A kezelés egyetlen infúzióban beadott dóziséból áll, amihez egy vagy több, CAR-pozitív, életképes T-sejtekből készült diszperziós infúziót tartalmazó injekciós üveg szükséges.

A céldózis 100×10^6 CAR-pozitív, életképes T-sejt (ahol a CD4+ és CD8+ sejtkomponens célaránya 1:1), egy $44\text{--}120 \times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejt-tartományon belüli érték. A dózisa vonatkozó további információért lásd a mellékelt infúziófelszabadítási tanúsítványt (RfIC).

A Breyanzi elérhetőségéről meg kell bizonyosodni a limfodepléciós kemoterápiás protokoll megkezdése előtt.

A limfodepléciós kemoterápia és a Breyanzi alkalmazása előtt a betegek klinikai állapotát újra kell értékelni, hogy nem áll-e fenn bármilyen ok a terápia elhalasztására (lásd 4.4 pont).

Előkezelés (limfodepléciós kemoterápia)

$300 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ ciklofoszfamidból és $30 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ fludarabinból álló limfodepléciós kemoterápia intravénásan, három napig adva. A vesekárosodás esetén alkalmazandó dózismódosításra vonatkozó információkért lásd a fludarabin és a ciklofoszfamid alkalmazási előírását.

A Breyanzi-t a limfodepléciós kemoterápia befejezése után 2–7 nappal kell beadni.

Ha több mint kéthetes csúszás van a limfodepléciós kemoterápia befejezése és a Breyanzi infúzió között, a beteget újra kell kezelni a limfodepléciós kemoterápiával, mielőtt megkapná az infúziót (lásd 4.4 pont).

Premedikáció

Az infúziós reakció valószínűségének csökkentése érdekében premedikációként paracetamol és difenhidramin (25–50 mg intravénásan vagy orálisan) vagy más H1-antihisztamin alkalmazása ajánlott, 30–60 perccel a Breyanzi infúzió beadása előtt.

Kerülni kell a szisztémás kortikoszteroid profilaktikus alkalmazását, mivel az befolyásolhatja a Breyanzi aktivitását (lásd 4.4 pont).

Infúzió utáni monitorozás

- A betegeket az infúzió beadását követő első héten 2-3-szor monitorozni kell a lehetséges CRS, neurológiai események és egyéb toxicitások jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében. A CRS és/vagy neurológiai események okozta első jelek vagy tünetek megjelenése esetén a kezelőorvosnak fontolóra kell vennie a kórházi felvételt.
- Az infúziót követő első hét után a beteget a kezelőorvos döntése szerinti gyakorisággal kell ellenőrizni és az ellenőrzést az infúziót követően legalább 2 hétig folytatni kell.
- A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy az infúzió után legalább 2 hétig kötelesek a minősített ellátóhely közelében maradni.

Különleges betegcsoportok

Humán immundeficiencia-vírussal (HIV), hepatitis-B-vírussal (HBV) és hepatitis-C-vírussal (HCV) fertőzött betegek

Aktív HIV-, HBV-, illetve HCV-fertőzésben szenvedő betegekre vonatkozóan nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat.

A HBV-, aktív HIV-, illetve aktív HCV-fertőzésre azelőtt kell szűrni, mielőtt a készítmény előállításához a sejteket kinyerik. Az aktív HIV-fertőzött vagy aktív HCV-fertőzésben szenvedő betegekből leukaferézissel kinyert anyag nem fogadható el a gyártáshoz (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≤ 30 ml/perc) szenvedő betegekre vonatkozóan nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat.

Idősek

Hatvanöt év feletti betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

Gyermekek és serdülők

A Breyanzi biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében még nem igazolták.

Az alkalmazás módja

A Breyanzi kizárólag intravénásan alkalmazható.

A Breyanzi elkészítése

Az injekciós üvegek kiolvasztása előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik a szállítódobozon, a külső dobozon és az infúziófelszabadítási tanúsítványon (RfIC) található egyedi betegazonosító adatokkal. A beadandó injekciós üvegek teljes számáról az infúziófelszabadítási tanúsítványon (RfIC) szereplő betegspecifikus információk alapján is meg kell bizonyosodni (lásd 4.4 pont). Azonnal fel kell venni a kapcsolatot a vállalattal, ha bármilyen eltérés van a címke és a betegazonosító adatok között.

Beadás

- NE használjon leukodeplációs szűrőt.
- Győződjön meg arról, hogy a tocilizumab, illetve abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt nem áll rendelkezésre, megfelelő alternatívák, és a sürgősségi ellátás szükséges eszközei rendelkezésre állnak az infúzió beadása előtt és a lábadozási időszak alatt.
- Győződjön meg arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik az adott infúzió felszabadítási tanúsítványához (RfIC) mellékelt fecskendőcímkén található betegazonosító adatokkal.
- Miután a Breyanzi komponenseit felszívta a fecskendőbe, a gyógyszert mihamarabb adja be. A mélyhűtőből történő kivétel és a betegnek történő beadás között eltelt teljes idő nem lépheti túl a 2 órát.

A Breyanzi előkészítésére, alkalmazására, véletlen expozíciójára és ártalmatlanítására vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A limfodeplációs kemoterápia ellenjavallatait figyelembe kell venni.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

Erre a gyógyszerre a sejtalapú fejlett terápiás gyógyszerek nyomonkövethetőségére vonatkozó követelményeket kell alkalmazni. A nyomonkövethetőség biztosítása érdekében a készítmény nevét, a gyártási tételszámát és a kezelt beteg nevét 30 évig meg kell őrizni a készítmény lejárat dátumát követően.

Autológ alkalmazás

A Breyanzi kizárólag autológ alkalmazásra szolgál, és semmilyen körülmények között nem adható más betegnek. A Breyanzi-t tilos alkalmazni, ha a készítmény címkéjén és az infúziófelszabadítási tanúsítványon (RfIC) feltüntetett betegazonosító adatok nem egyeznek meg a beteg személyazonosságával.

A kezelés késleltetésének indokai

A Breyanzi-kezeléssel összefüggő kockázatok miatt az infúzió beadását el kell halasztani, ha a betegnél az alábbi állapotok bármelyike fennáll:

- Nem rendeződött súlyos nemkívánatos események (különösen a pulmonalis események, a cardialis események vagy a hypotensio), beleértve azokat, amelyek az előzetes kemoterápiák után alakultak ki.
- Aktív, nem kontrollált fertőzés vagy gyulladásos rendellenesség.
- Aktív *graft versus host* betegség (*graft-versus-host disease*, GVHD).

A Breyanzi-infúzió elhalasztása esetén lásd a 4.2 pontot.

Vér-, szerv-, szövet- és sejtdonáció

A Breyanzi-val kezelt betegek nem adhatnak vért, szervet, szöveteket vagy sejteket transzplantáció céljából.

Központi idegrendszeri (KIR) lymphoma

A Breyanzi primer központi idegrendszeri lymphomában szenvedő betegeknél történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre tapasztalat. A Breyanzi szekunder KIR lymphomában történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű klinikai tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont).

Anti-CD19-terápiával végzett korábbi kezelés

Korlátozott mennyiségű klinikai tapasztalat áll rendelkezésre a Breyanzi alkalmazásáról olyan betegek körében, akik korábban CD19-et célzó kezelést kaptak (lásd 5.1 pont). Korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre a Breyanzi-val kezelt CD19-negatív betegekről. Az immunhisztokémiával megállapított CD19-negatív státuszú betegeknél mégis expresszáldozhat CD19. A CD19-negatív betegek Breyanzi-val történő kezelésénél figyelembe kell venni a kezeléssel járó esetleges kockázatokat és előnyöket.

Citokinfelszabadulási szindróma

CRS, többek közt halálos kimenetelű és életet veszélyeztető reakciók fordulhatnak elő a Breyanzi infúzió beadását követően. Azoknál a betegeknél, akik nagy B-sejtes lymphoma (LBCL) kezelésére korábban egy terápiás vonalbeli kezelést kaptak, a CRS kialakulásáig eltelt medián idő 4 nap volt (tartomány: 1–63 nap, amiből a felső határértéket egy betegnél jelentették láz nélküli CRS kialakulása miatt). Azoknál a betegeknél, akik korábban kettő vagy több vonalbeli kezelést kaptak LBCL kezelésére, a CRS kialakulásáig eltelt medián idő 4 nap volt (tartomány: 1–14 nap). Azoknál a betegeknél, akik FL kezelésére kaptak Breyanzi-t, a CRS kialakulásáig eltelt medián idő 6 nap volt (tartomány: 1–17 nap). Azoknál a betegeknél, akik MCL kezelésére kaptak Breyanzi-t, a CRS kialakulásáig eltelt medián idő 4 nap volt (tartomány: 1–10 nap). A Breyanzi-val kezelt betegek kevesebb mint fele tapasztalt valamilyen mértékű CRS-t (lásd 4.8 pont).

Klinikai vizsgálatokban a Breyanzi infúzió alkalmazása előtt tapasztalt nagy tumorterhelés a CRS nagyobb incidenciájával társult.

A Breyanzi infúzió beadása után jelentkező CRS kezelésére tocilizumabot és/vagy kortikoszteroidot alkalmaztak (lásd 4.8 pont).

A CRS monitorozása és kezelése

A CRS-t a klinikai kép alapján kell azonosítani. A betegeket ki kell vizsgálni, és kezelni kell a láz, a hypoxia és a hypotensio egyéb okait.

A Breyanzi infúzió beadása előtt betegenként legalább egy dózis tocilizumabnak rendelkezésre kell állnia a kezelés helyszínén. Az ellátóhelynek biztosítania kell, hogy minden egyes tocilizumab-dózis beadásától számított 8 órán belül egy további dózis is rendelkezésre álljon. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab nem áll rendelkezésre – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt, az ellátóhelynek a tocilizumab helyett megfelelő alternatív megoldást kell biztosítania a CRS kezelésére. A betegeket a Breyanzi infúzió beadását követő első héten 2-3-szor monitorozni kell a minősített ellátóhelyen a CRS jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében. Az infúziót követő első hét után a beteget a kezelőorvos döntése szerinti gyakorisággal kell ellenőrizni, és az ellenőrzést az infúziót követően legalább 2 hétig folytatni kell. A betegeket és a gondozókat tájékoztatni kell a CRS lehetséges késői megjelenéséről, és fel kell hívni a figyelmüket, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a betegeknél a CRS bármely jele vagy tünete jelentkezik.

A CRS első jelenél szupportív ellátással, tocilizumabbal vagy tocilizumabbal és kortikoszteroiddal történő kezelést kell elkezdeni az 1. táblázatban megadottak szerint. A Breyanzi hatása a tocilizumab és a kortikoszteroid alkalmazása után továbbra is fokozódhat és fennmaradhat (lásd 5.2 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél CRS lép fel, a tünetek megszűnéséig szorosan monitorozni kell a szív és a szervek működését. Súlyos vagy életveszélyes CRS esetén mérlegelni kell az intenzív osztályon történő monitorozás és szupportív terápia szükségességét.

A súlyos vagy kezelésre nem reagáló CRS-ben szenvedő betegeknél mérlegelni kell a haemophagocytás lymphohistiocytosis / macrophagaktivációs szindróma (HLH/MAS) irányában történő kivizsgálást. A HLH/MAS kezelését az intézmény irányelvei szerint kell végezni.

Ha a CRS során egyidejű neurológiai toxicitás gyanúja merül fel, a következőket kell alkalmazni:

- kortikoszteroidot az 1. és 2. táblázatban feltüntetett CRS- és neurológiai toxicitási fokozaton alapuló agresszívebb beavatkozás szerint;
- tocilizumabot az 1. táblázatban feltüntetett CRS-fokozat szerint;
- anticonvulsiv gyógyszert a 2. táblázatban feltüntetett neurológiai toxicitási fokozat szerint.

1. táblázat: CRS-osztályozás és terápiás irányelvek

CRS-fokozat^a	Tocilizumab	Kortikoszteroid^b
1. fokozat Láz	Ha az infúzió beadása után 72 órával vagy annál később jelentkezik, tüneti kezelést kell alkalmazni. Ha az infúzió beadása után kevesebb mint 72 órával lép fel, megfontolandó 8 mg/ttkg (legfeljebb 800 mg) tocilizumab iv. alkalmazása 1 órán keresztül.	Ha az infúzió beadása után 72 órával vagy annál később jelentkezik, tüneti kezelést kell alkalmazni. Ha az infúzió beadása után kevesebb mint 72 órával lép fel, megfontolandó 10 mg/ttkg dexametazon iv. alkalmazása 24 óránként.

CRS-fokozat ^a	Tocilizumab	Kortikoszteroid ^b
2. fokozat A tünetek közepes intenzitású beavatkozást igényelnek, és arra reagálnak. Láz, kevesebb mint 40% FiO ₂ (belélegzett oxigén frakciója) oxigénszükséglet, vagy folyadékra, illetve kis dózisú vazopresszorra reagáló hypotensio, vagy 2. fokozatú szervtoxicitás.	8 mg/ttkg (legfeljebb 800 mg) tocilizumab iv. alkalmazása 1 órán keresztül.	Ha az infúzió beadása után 72 órával vagy annál később jelentkeznek, mérlegelendő 10 mg iv. dexametazon alkalmazása 12–24 óránként. Ha az infúzió beadása után kevesebb mint 72 órával lép fel, 10 mg/ttkg dexametazont kell alkalmazni iv. 12–24 óránként.
	Ha 24 órán belül nem mutat javulást, vagy gyors progresszió áll fenn, megismétlendő a tocilizumab-kezelés, és emelni kell a dexametazon dózisát és az adagolás gyakoriságát (10–20 mg iv. 6–12 óránként). Ha nem mutat javulást, vagy ha a gyors progresszió továbbra is fennáll, akkor maximális dexametazon-dózist kell alkalmazni, át kell váltani nagy dózisú metilprednizolonra, szükség esetén 2 mg/ttkg-ra. A tocilizumab 2 dózisa után alternatív immunszuppresszáns alkalmazását kell fontolóra venni. A tocilizumabból 3 dózissal többet 24 órán belül, vagy összesen 4 dózissal többet nem szabad adni.	
3. fokozat A tünetek agresszív beavatkozást igényelnek, és arra reagálnak. Láz, oxigénszükséglet legalább 40%-os FiO ₂ , vagy nagy dózisú vazopresszort vagy többféle vazopresszort igénylő hypotensio, vagy 3. fokozatú szervtoxicitás, vagy 4. fokozatú transzaminitis.	A 2. fokozatnál leírtak szerint.	10 mg dexametazon alkalmazandó iv., 12 óránként.
	Ha a CRS 24 órán belül nem mutat javulást, vagy gyors progresszió áll fenn, a 2. fokozatnál leírtak szerint emelni kell a tocilizumab dózisát, és emelt dózissal kortikoszteroidot kell alkalmazni.	
4. fokozat Életveszélyes tünetek. Légzéztámogatás vagy folyamatos venovenosus hemodialízis (<i>continuous veno-venous hemodialysis</i> , CVVHD) szükséges, vagy 4. fokozatú szervtoxicitás (kivéve a transzaminitist).	A 2. fokozatnál leírtak szerint.	20 mg dexametazon alkalmazandó iv., 6 óránként.
	Ha a CRS 24 órán belül nem mutat javulást, vagy gyors progresszió áll fenn, a 2. fokozatnál leírtak szerint emelni kell a tocilizumab dózisát, és emelt dózissal kortikoszteroidot kell alkalmazni.	

^a Lee és mtsai, 2014.

^b Ha elkezdték a kortikoszteroid alkalmazását, folytatni kell legalább 3 dózis beadásáig, vagy a tünetek teljes megszűnéséig, és figyelembe kell venni a kortikoszteroidoknál alkalmazott fokozatos dóziscsökkentést.

Neurológiai mellékhatások

A Breyanzi-kezelést követően előfordult olyan neurológiai toxicitás, többek között az immuneffektorsejtes neurotoxiciási szindróma (ICANS), amely életveszélyes vagy halálos kimenetelű is lehet. A tünetek egyes esetekben a CRS-sel egyidejűleg, vagy a CRS rendeződése után, vagy CRS kialakulása nélkül jelentkeztek. Azoknál a betegeknél, akik LBCL kezelésére korábban egy terápiás vonalbeli kezelést kaptak, az első esemény megjelenéséig eltelt medián idő 8 nap volt (tartomány: 1–63 nap), azoknál a betegeknél, akik korábban kettő vagy több vonalbeli kezelést kaptak LBCL kezelésére, az első esemény megjelenéséig eltelt medián idő 9 nap volt (tartomány: 1–66 nap), azoknál a betegeknél, akik FL kezelésére kaptak Breyanzi-t, az első esemény megjelenéséig eltelt medián idő 8 nap volt (tartomány: 4–16 nap), azoknál a betegeknél pedig, akik MCL kezelésére kaptak Breyanzi-t, az első esemény megjelenéséig eltelt medián idő 8 nap volt (tartomány: 1–25 nap). A leggyakoribb

neurológiai tünetek közé tartozott az encephalopathia, a tremor, az aphasia, a delírium, a szédülés és a fejfájás (lásd 4.8 pont).

A neurológiai toxicitás monitorozása és kezelése

A betegeket az infúzió beadását követő első héten a minősített ellátóhelyen 2-3 alkalommal ellenőrizni kell a neurológiai toxicitásra utaló jelek és tünetek mielőbbi felismerése érdekében. Az infúziót követő első hét után a beteget az orvos belátása szerinti gyakorisággal kell monitorozni, és az ellenőrzést az infúzió után legalább 2 hétig folytatni kell. A betegeket és a gondozókat tájékoztatni kell a neurológiai toxicitás lehetséges késői megjelenéséről, és fel kell hívni a figyelmüket, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a betegeknél a neurológiai toxicitás bármely jele vagy tünete jelentkezik.

Ha fennáll a neurológiai toxicitás gyanúja, akkor azt a 2. táblázatban megadott ajánlásoknak megfelelően kell kezelni. A neurológiai tünetek egyéb okait ki kell zárni, ideértve a vascularis eseményeket is. Súlyos vagy életveszélyes neurológiai toxicitás esetén intenzív osztályon végzett szupportív terápiát kell biztosítani.

Ha a neurológiai toxicitási reakció során egyidejű CRS gyanúja merül fel, a következőket kell alkalmazni:

- kortikoszteroidot az 1. és 2. táblázatban feltüntetett CRS- és neurológiai toxicitási fokozaton alapuló agresszívebb beavatkozás szerint;
- tocilizumabot az 1. táblázatban feltüntetett CRS-fokozat szerint;
- anticonvulsiv gyógyszert a 2. táblázatban feltüntetett neurológiai toxicitási fokozat szerint.

2. táblázat: Neurológiai toxicitás, az ICANS osztályozását és a kezelésére vonatkozó irányelveket is beleértve

A neurológiai toxicitás mértéke az észlelt tünetekkel együtt^a	Kortikoszteroid és anticonvulsiv gyógyszer
1. fokozat* Enyhe vagy tünetmentes vagy ICE-pontszám: 7–9 ^b vagy Csökkent éberségi szint ^c : spontán felébred.	Kezdjen el nem szedatív, anticonvulsiv gyógyszert (pl. levetiracetámot) adni roham profilaxisa céljából. Ha az infúzió után 72 órával vagy ennél hosszabb idő elteltével jelentkezik, a beteget meg kell figyelni. Ha kevesebb mint 72 órával az infúzió után lép fel, 10 mg dexametazont kell alkalmazni iv., 12–24 óránként 2-3 napig.
2. fokozat* Közepes fokú vagy ICE-pontszám: 3–6 ^b vagy Csökkent éberségi szint ^c : hangingerre felébred.	Kezdjen el nem szedatív, anticonvulsiv gyógyszert (pl. levetiracetámot) adni roham profilaxisa céljából. Huzamosabb ideig fennálló tünetek kezelésére 10 mg dexametazont kell adni iv. 12 óránként, 2-3 napig vagy hosszabb ideig. Amennyiben a teljes kortikoszteroid-expozíció 3 napnál hosszabb ideig tart, fontolja meg a dózis fokozatos csökkentését. Ha 24 óra elteltével nem mutatkozik javulás, vagy a neurológiai toxicitás rosszabbodik, akkor a dexametazon dózisát és/vagy az adagolás gyakoriságát növelni kell, 6 óránként legfeljebb 20 mg iv. dózissal. Ha további 24 óra után sincs javulás, a tünetek gyorsan progrediálnak, vagy életet veszélyeztető szövödmények lépnek fel, akkor metilprednizolont kell alkalmazni (2 mg/ttkg telítő dózis, majd ezt követően 2 mg/ttkg napi 4-szeri alkalomra elosztva; 7 nap alatt fokozatosan kell csökkenteni a dózist).

A neurológiai toxicitás mértéke az észlelt tünetekkel együtt ^a	Kortikoszteroid és anticonvulsiv gyógyszer
3. fokozat* Súlyos vagy orvosilag jelentős, de nem közvetlenül életveszélyes; hospitalizációt igénylő vagy tartós egészségkárosodást okozó. vagy ICE-pontszám: 0–2^b <i>ha az ICE-pontszám 0, de a beteg ébreszthető (pl. globális aphasia mellett éber), és elvégezhető nála az értékelés.</i> vagy Csökkent éberségi szint^c: csak taktilis ingerrel ébreszthető, vagy görcsrohamok^c, amelyek az alábbiak lehetnek: • bármilyen klinikai görcsroham, fokális vagy generalizált, ami gyorsan oldódik, vagy • az EEG-n látható nem convulsiv rohamok, amelyek beavatkozás hatására oldódnak; vagy emelkedett ICP^c: fokális/lokális ödéma a neurológiai képalkotó vizsgálatok felvételein.	Kezdjen el nem szedatív, anticonvulsiv gyógyszert (pl. levetiracetámot) adni roham profilaxisa céljából. 10–20 mg dexametazont kell alkalmazni iv., 8–12 óránként. Kortikoszteroidot nem javasolt izolált 3. fokozatú fejfájás esetén adni. Ha 24 óra elteltével nem mutatkozik javulás, vagy a neurológiai toxicitás súlyosbodik, akkor metilprednizolonra kell váltani (a dózis és az adagolás gyakorisága a 2. fokozatnál leírtak szerint). Ha agyi ödéma gyanúja merül fel, megfontolandó a hyperventiliációs és a hyperosmolaris terápia. Nagy dózisú metilprednizolon (1-2 g, szükség esetén 24 óránként megismételve; a klinikai állapottól függően a dózis fokozatosan csökkentendő) és 1,5 g/m² ciklofoszfamid alkalmazandó.

A neurológiai toxicitás mértéke az észlelt tünetekkel együtt ^a	Kortikoszteroid és anticonvulsiv gyógyszer
4. fokozat* Életveszélyes. vagy ICE-pontszám^b 0 vagy Csökkent éberségi szint^c, ami az alábbiak valamelyike lehet: • a beteg nem ébreszthető, vagy csak erőteljes vagy ismételt taktilis ingerrel ébreszthető, vagy • stupor vagy kóma; vagy görcsrohamok^c, amik az alábbiak lehetnek: • életveszélyes, tartós görcsroham (>5 perc), vagy • halmozott klinikai vagy elektromos görcsrohamok, amelyek között az EEG nem tér vissza a kiindulási szintre, vagy motoros tünetek^c: • mély fokális motoros gyengeség, például hemiparesis vagy paraparesis; vagy emelkedett ICP/agyi ödéma^c, az alábbi jelekkel/tünetekkel: • diffúz agyi ödéma neurológiai képalkotó vizsgálatok felvételein, vagy • decerebrációs vagy decorticiós testtartás, vagy • a VI. agyideg bénulása, vagy • papillaödéma, vagy • Cushing-triász.	Kezdjen el nem szedatív, anticonvulsiv gyógyszert (pl. levetiracetámot) adni roham profilaxisa céljából. 20 mg dexametazont kell alkalmazni iv., 6 óránként. Ha 24 óra elteltével nem mutatkozik javulás, vagy a neurológiai toxicitás súlyosbodik, akkor metilprednizolonra kell váltani (a dózis és az adagolás gyakorisága a 2. fokozatnál leírtak szerint). Ha agyi ödéma gyanúja merül fel, megfontolandó a hyperventilációs és a hyperosmolaris terápia. Nagy dózisú metilprednizolon (1-2 g, szükség esetén 24 óránként megismételve; a klinikai állapottól függően a dózis fokozatosan csökkentendő) és 1,5 g/m² ciklofoszfamid alkalmazandó.

EEG = elektroencephalogram; ICE = immuneffektorsejtes encephalopathia (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*); ICP = intracranialis nyomás.

*NCI CTCAE- vagy ASTCT/ICANS-osztályozás

^a A kezelést a más oknak nem tulajdonítható legsúlyosabb esemény határozza meg.

^b Ha a beteg éber, és elvégezhető nála az ICE-értékelés, akkor az alábbiakat kell felmérni: orientáció (év, hónap, város, kórház = 4 pont); tárgyak megnevezése (nevezzen meg három tárgyat, pl. mutasson a faliórára, egy tollra és egy gombra = 3 pont); utasítások követése (pl. „mutasson kettőt az ujjaiával” vagy „csukja be a szemét, majd nyújtsa ki a nyelvét” = 1 pont); írás (képes leírni egy átlagos mondatot = 1 pont); és figyelem (számoljon vissza tízesével száztól = 1 pont). Ha a beteg nem ébreszthető, és nem tudja elvégezni az ICE-értékelést (4. súlyossági fokozatú ICANS) = 0 pont.

^c Más oknak nem tulajdonítható.

Fertőzések és lázas neutropenia

A Breyanzi nem adható klinikailag jelentős aktív fertőzésben vagy gyulladásos betegségben szenvedő betegeknek. A betegeknél súlyos fertőzések, beleértve az életveszélyes vagy halálos fertőzéseket is, fordultak elő a gyógyszer beadását követően (lásd 4.8 pont). A betegeket az infúzió beadása előtt és után a fertőzésre utaló jelek és tünetek mielőbbi felismerése érdekében monitorozni kell, és megfelelően kell kezelni őket. Profilaktikus antimikrobás szereket kell alkalmazni, az adott intézmény irányelvei szerint.

A Breyanzi-kezelés után lázas neutropeniát figyeltek meg a betegeknél (lásd 4.8 pont), amely a CRS-sel egyidejűleg is jelentkezhet. Lázas neutropenia esetén a fertőzést ki kell vizsgálni és széles

spektrumú antibiotikummal, folyadékokkal és egyéb orvosilag indokolt szupportív terápiával kell kezelni.

A Breyanzi-val kezelt betegeknél fennállhat a súlyos/végzetes COVID19-fertőzés nagyobb kockázata. A betegeket tájékoztatni kell a megelőzési intézkedések fontosságáról.

Vírusreaktiváció

Az immunszupprimált betegeknél vírusreaktiváció (pl. HBV, humán herpesvírus 6 [HHV-6] és humán polyomavirus 2 [John Cunningham/JC-vírus]) fordulhat elő.

A vírusreaktiváció következtében kialakuló tünetek komplikálhatják és késleltethetik a CAR T-sejttel összefüggő nemkívánatos események diagnosztikáját és megfelelő kezelését. Megfelelő diagnosztikus vizsgálatokat kell végezni ezen tünetek és a CAR T-sejttel összefüggő nemkívánatos események megkülönböztetésének elősegítése érdekében.

A B-sejtek ellen irányuló gyógyszerekkel kezelt betegeknél HBV-reaktiváció fordulhat elő, ami bizonyos esetekben fulmináns hepatitiszt, májelégtelenséget és halált okozhat. Azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében HBV-fertőzés szerepel, ajánlott profilaktikus vírusellenes szuppresszív kezelést alkalmazni a Breyanzi-kezelés alatt és után, a HBV reaktiválódásának megelőzése érdekében (lásd 5.1 pont).

A JC-vírus progresszív multifokális leukoencephalopathiához (PML) vezető reaktivációjáról számoltak be olyan Breyanzi-kezelésben részesülő betegeknél, akik korábban más immunszuppresszív kezelésben részesültek. Beszámoltak halálos kimenetű esetekről is.

Szerológiai vizsgálat

A készítmény gyártásához szükséges sejtek kinyerése előtt HBV-, HCV- és HIV-szűrést kell végezni (lásd 4.2 pont).

Elhúzódó cytopeniák

A limfodepléciós kemoterápiát és a Breyanzi-kezelést követően a betegeknél hetekig tartó cytopenia alakulhat ki (lásd 4.8 pont). A Breyanzi alkalmazása előtt és után a vérképet monitorozni kell. Az elhúzódó cytopeniákat a klinikai irányelvek szerint kell kezelni.

Hypogammaglobulinaemia

A Breyanzi-kezelésben részesülő betegeknél előfordulhat hypogammaglobulinaemiához vezető B-sejtes aplasia. Hypogammaglobulinaemiát nagyon gyakran figyeltek meg Breyanzi-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). Az immunglobulinszinteket a kezelés után monitorozni kell, és a klinikai irányelveknek megfelelő intézkedéseket kell tenni, ideértve a fertőzésre vonatkozó óvintézkedéseket, az antibiotikus profilaxist és/vagy az immunglobulin-pótlást.

Szekunder malignitások, beleértve a T-sejtes eredetűeket is

A Breyanzi-val kezelt betegeknél szekunder malignitás alakulhat ki. Hematológiai malignitások BCMA vagy CD19 elleni CAR T-sejt-terápiával (beleértve a Breyanzi-t is) történő kezelését követően T-sejtes malignitásokról számoltak be. T-sejtes malignitásokat – beleértve a CAR-pozitív malignitásokat – a CD19 vagy BCMA elleni CAR T-sejt-terápia alkalmazását követően heteken belül, de akár évek múlva is jelentettek. Halálos kimenetű esetek is előfordultak. A betegeket a szekunder malignitás szempontjából élethosszig monitorozni kell. Abban az esetben, ha T-sejt eredetű szekunder malignitás fordul elő, fel kell venni a kapcsolatot a gyártóval, akitől instrukciókat lehet kérni a tumormintavételre vonatkozóan, amely elemzési célból történik.

Tumorlízis-szindróma (TLS)

A CAR T-sejt-kezelést kapó betegeknél előfordulhat TLS. A TLS kockázatának minimalizálása érdekében a magas húgysavszintet vagy nagy tumorterhelést mutató betegeknél allopurinolt vagy alternatív profilaktikus kezelést kell kapniuk a Breyanzi infúziót megelőzően. A TLS jeleit és tüneteit monitorozni kell és a klinikai irányelvek szerint kezelni.

Túlérzékenységi reakciók

A Breyanzi infúzió beadása során allergiás reakciók fordulhatnak elő. A dimetil-szulfoxid miatt súlyos túlérzékenységi reakciók, köztük anafilaxia is, kialakulhatnak.

Fertőző ágens átvitele

Bár a Breyanzi-t vizsgálják a sterilitás és a *Mycoplasma* jelenléte szempontjából, fennáll a fertőző kórokozók átvitelének kockázata. Ezért a Breyanzi-t alkalmazó egészségügyi szakembereknek a kezelés után monitorozniuk kell a betegeket a fertőzésre utaló jelek és tünetek mielőbbi felismerése érdekében, amelyeket szükség esetén megfelelően kezelni kell.

Virológiai vizsgálatokra gyakorolt zavaró hatás

Mivel a Breyanzi gyártásához használt lentivirális vektor és a HIV kevés, rövid szakaszokban megegyező genetikai információval rendelkeznek, egyes HIV-nukleinsavtesztek (NAT-ok) álpozitív eredményt adhatnak.

Korábbi összejt-transzplantáció (GVHD)

Nem javasolt, hogy allogén összejt-transzplantáción átesett és aktív akut vagy krónikus GVHD-ban szenvedő betegek kezelést kapjanak, mert fennáll az esetleges kockázata annak, hogy a Breyanzi súlyosbítja a GVHD-t.

Hosszú távú utánpótlás

A Breyanzi hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának jobb megértése céljából a betegeket várhatóan be fogják vonni egy regiszterbe, és annak keretében fogják utánpótlani őket.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer 12,5 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g-os nátriumbevitel 0,6%-ának felnőtteknél.

Ez a készítmény 0,2 mmol (vagy 6,5 mg) káliumot tartalmaz injekciós üvegenként, amit figyelembe kell venni csökkent vesefunkció vagy kontrollált káliumszegény diéta esetén.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatot embernél nem végeztek.

Epidermalisnövekedésifaktor-receptor elleni monoklonális antitestek (anti-EGFR-mabok)

A CAR T-sejtek hosszú távú perzisztenciáját befolyásolhatja egy későbbi, anti-EGFR-mabokkal végzett kezelés, azonban korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre az anti-EGFR-mabok klinikai alkalmazásáról Breyanzi-val kezelt betegeknél.

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák

A Breyanzi-kezelés alatt vagy azt követően történő, élő vírust tartalmazó vakcinákkal végzett immunizáció biztonságosságát nem vizsgálták. Elővigyázatossági intézkedésként élő kórokozót

tartalmazó vakcinával történő oltás nem ajánlott a limfodepléciós kemoterápia kezdete előtt legalább 6 héttel, illetve a Breyanzi-kezelés alatt és az immunrendszer kezelés utáni helyreállásáig.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A Breyanzi-kezelés megkezdése előtt fogamzóképes nőknél terhességi teszt használatával ellenőrizni kell, hogy fennáll-e terhesség.

Kérjük, olvassa el a fludarabin és a ciklofoszfamid alkalmazási előírását a limfodepléciós kemoterápiában részesülő betegeknél szükséges hatékony fogamzásgátlásra vonatkozó információért.

Nem áll rendelkezésre elegendő expozíciós adat ahhoz, hogy ajánlást tegyünk a Breyanzi-val végzett kezelést követő fogamzásgátlás időtartamára vonatkozóan.

Terhesség

A lizokabtagén maraleucel terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Állatokkal nem végeztek reprodukciós és fejlődéstudományi vizsgálatot annak felmérésére, hogy a gyógyszer terhes nőnél alkalmazva okozhat-e magzatkárosodást (lásd 5.3 pont).

Nem ismert, hogy a lizokabtagén maraleucel átjut-e a magzatba. A hatásmechanizmus alapján, ha a transzdukált sejtek átjutnak a placentán, akkor okozhatnak magzati toxicitást, beleértve a B-sejtes lymphocytopeniát. Ezért a Breyanzi alkalmazása nem javasolt terhes nőknél és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. A terhes nőt tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatokról. A Breyanzi-kezelés utáni terhességet meg kell beszélni a kezelőorvossal.

Megfontolandó az immunglobulinszintek és a B-sejtek vizsgálata a Breyanzi-val kezelt anyák újszülött gyermekénél.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a lizokabtagén maraleucel kiválasztódik-e a humán anyatejbe, vagy átkerül-e a szoptatott gyermekbe. A szoptató nőt tájékoztatni kell arról, hogy a szoptatott gyermek potenciális kockázatnak van kitéve.

Termékenység

A lizokabtagén maraleucel termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Breyanzi nagymértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A neurológiai események esetleges fellépése miatt, beleértve a megváltozott mentális állapotot és a Breyanzi mellett fellépő görcsrohamokat, a Breyanzi-kezelést kapott betegeknek kerülniük kell a nehéz vagy potenciálisan veszélyes gépek vezetését és kezelését a Breyanzi infúziót követően legalább 4 hétig – vagy hosszabb ideig, a kezelőorvos belátása szerint.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

LBCL

Olyan betegek, akik LBCL kezelésére korábban egy terápiás vonalbeli kezelést kaptak

Az ebben a részben leírt mellékhatásokat 177, Breyanzi infúzióval kezelt betegnél jellemezték 3 összesített vizsgálatban (TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] és TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, 2. kohorsz].

A leggyakrabban előforduló mellékhatások, azok bármely fokozatát tekintve, a neutropenia (71%), az anaemia (45%), a CRS (45%) és a thrombocytopenia (43%) voltak.

A leggyakrabban előforduló súlyos mellékhatások a következők voltak: CRS (12%), neutropenia (3%), bakteriális fertőző betegségek (3%), nem meghatározott kórokozó okozta fertőzés (3%), thrombocytopenia (2%), lázas neutropenia (2%), láz (2%), aphasia (2%), fejfájás (2%), zavart tudatállapot (2%), tüdőembólia (2%), anaemia (1%), felső gastrointestinalis vérzés (1%) és tremor (1%).

A leggyakoribb 3. vagy magasabb fokozatú mellékhatások közé tartozott a neutropenia (68%), a thrombocytopenia (33%), az anaemia (31%), a lymphopenia (17%), a leukopenia (17%), a lázas neutropenia (5%) és a bakteriális fertőzés (5%).

Olyan betegek, akik LBCL kezelésére korábban kettő vagy több vonalbeli terápiát kaptak

Az ebben a részben leírt mellékhatásokat 384, Breyanzi infúzióval kezelt betegnél jellemezték 4 összesített vizsgálatban (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, 1., 3. és 7. kohorsz], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] és OUTREACH [017007].

A leggyakrabban előforduló mellékhatások, azok bármely fokozatát tekintve, a következők voltak: neutropenia (68%), anaemia (45%), CRS (38%), fáradtság (37%) és thrombocytopenia (36%).

A leggyakoribb súlyos mellékhatások a következők voltak: CRS (18%), nem meghatározott kórokozó által okozott fertőzés (6%), láz (4%), encephalopathia (4%), lázas neutropenia (4%), neutropenia (3%), thrombocytopenia (3%), aphasia (3%), bakteriális fertőző betegség (3%), tremor (3%), zavart állapot (3%), anaemia (2%) és hypotensio (2%).

A leggyakoribb 3. vagy magasabb fokozatú mellékhatások közé tartozott a neutropenia (64%), az anaemia (34%), a thrombocytopenia (29%), a leukopenia (25%), lymphopenia (9%), a nem meghatározott kórokozó okozta fertőzés (8%) és a lázas neutropenia (8%).

FL

Az ebben a részben leírt mellékhatások 130, a TRANSCEND-FL (FOL-001) vizsgálatban részt vevő, Breyanzi infúzióval kezelt betegnél fordultak elő.

A leggyakrabban előforduló mellékhatások, azok bármely fokozatát tekintve a következők voltak: neutropenia (68%), CRS (58%), anaemia (40%), fejfájás (29%), thrombocytopenia (29%) és székrekedés (21%).

A leggyakrabban előforduló súlyos mellékhatások a következők voltak: CRS (9%), aphasia (4%), lázas neutropenia (3%), láz (2%) és tremor (2%).

A leggyakoribb 3. vagy magasabb fokozatú mellékhatások közé tartozott a neutropenia (61%), a leukopenia (12%), a lymphopenia (12%), a thrombocytopenia (12%) és az anaemia (10%).

MCL

Az ebben a részben leírt mellékhatásokat 88, Breyanzi infúzióval kezelt betegnél értékelték a TRANSCEND vizsgálat MCL kohorszában [017001].

A leggyakrabban előforduló mellékhatások, azok bármely fokozatát tekintve, a következők voltak: CRS (61%), neutropenia (59%), anaemia (44%), fáradtság (35%), thrombocytopenia (30%) és fejfájás (23%).

A leggyakrabban előforduló súlyos mellékhatások a következők voltak: CRS (24%), zavart állapot (6%), láz (3%), mentális állapotváltozás (2%), encephalopathia (2%), felső légúti fertőzés (2%) és pleurális folyadékgyülem (2%).

A leggyakrabban előforduló 3. vagy magasabb fokozatú mellékhatások közé tartozott a neutropenia (56%), anaemia (38%), thrombocytopenia (25%), hypophosphataemia (9%) és a leukopenia (7%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakorisági értékei egy dózis lizokabtagén maraleucelt kapó, 779 felnőtt beteggel végzett 7 klinikai vizsgálat (TRANSCEND [017001], beleértve az LBCL és MCL kohorszokat is, TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, 1., 2., 3. és 7. kohorszok], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] és TRANSCEND-FL [JCAR017-FOL-001]) összesített adatain és a forgalomba hozatalt követő jelentéseken alapulnak. A mellékhatások klinikai vizsgálatokból származó gyakorisági értékei a bármilyen okból bekövetkező nemkívánatos események gyakoriságán alapulnak, így a mellékhatást kiváltó események egy részének más oka is lehetett.

A jelentett mellékhatásokat az alábbiakban mutatjuk be. A mellékhatások a MedDRA szerinti szervrendszeri kategória és gyakoriság alapján kerültek felsorolásra. A mellékhatások előfordulási gyakoriságának meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak felsorolva.

3. táblázat: Breyanzi mellett azonosított gyógyszer mellékhatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések ^a	Nagyon gyakori	Fertőzések – nem meghatározott kórokozó által okozott
	Gyakori	Bakteriális fertőző betegségek Vírusos fertőző betegségek Gombás fertőző betegségek
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nem gyakori	T-sejtes eredetű szekunder malignitás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Neutropenia Anaemia Thrombocytopenia Leukopenia Lymphopenia
	Gyakori	Lázas neutropenia Hypofibrinogenaemia ^w
	Nem gyakori	Pancytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Citokinfelszabadulási szindróma
	Gyakori	Hypogammaglobulinaemia ^v
	Nem gyakori	Haemophagocytás lymphohistiocytosis

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Hypophosphataemia
	Nem gyakori	Tumorlízis-szindróma
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori	Álmatlanság
	Gyakori	Delírium ^b Szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás ^c Encephalopathia ^d Szédülés ^e Remegés ^f
	Gyakori	Aphasia ^g Perifériás neuropathia ^h Látászavar ⁱ Ataxia ^j Ízérvészavar ^k Cerebellaris szindróma ^l
	Nem gyakori	Cerebrovascularis betegség ^m Görcsroham ⁿ Paresis ^o Agyödéma
	Nem ismert	Immuneffektorsejtes neurotoxiciási szindróma*
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori	Tachycardia
	Gyakori	Arrhythmia ^p
	Nem gyakori	Cardiomyopathia
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hypotensio
	Gyakori	Hypertensio Thrombosis ^q
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Köhögés
	Gyakori	Dyspnoe ^r Pleurális folyadékgyülem Hypoxia
	Nem gyakori	Tüdőödéma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányinger Hasmenés Székrekedés Hasi fájdalom Hányás
	Gyakori	Emésztőrendszeri vérzés ^s
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrkiütés
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Akut vesekárosodás ^t
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság Láz Ödéma ^u
	Gyakori	Hidegrázás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Infúzióval kapcsolatos reakció

* Az eseményt nem gyűjtötték szisztematikusan a klinikai vizsgálatok során.

^a A fertőző betegségeket és parazitafertőzéseket a MedDRA magas szintű csoport kifejezései szerint csoportosították.

^b A delírium magában foglalja az izgatottságot, a delíriumot, a téveszméket, a dezorientációt, a hallucinációt, a vizuális hallucinációt, az ingerlékenységet és a nyugtalanságot.

^c A fejfájás magában foglalja a fejfájást, a migrént, az ophthalmicus migrént, az orrmelléküreg eredetű fejfájást.

^d Az encephalopathia magában foglalja az amnesiát, a kognitív rendellenességet, a zavart állapotot, a deperszonalizációs/derealizációs zavart, a beszűkült tudatállapotot, a figyelemzavart, az encephalopathiát, az érzelmi

sivárságot, a letargiát, a leukoencephalopathiát, az eszméletvesztést, a memóriakárosodást, a mentális károsodást, a mentális állapotváltozásokat, a paranoiát, az aluszékonyt, a stuport.

^e A szédülés magában foglalja a szédülést, a posturalis szédülést, a presyncopét, a syncopét.

^f A tremor magában foglalja az esszenciális tremort, az intenciós tremort, a nyugalmi tremort, a tremort.

^g Az aphasia magában foglalja az aphasiát, a zavaros beszédet, a dysarthriát, a dysphoniát, a lassú beszédet, a beszédzavart.

^h A perifériás neuropathia magába foglalja a demyelinisációs polyneuropathiát, a hyperaesthesiát, a hypaesthesiát, a hyporeflexiát, a propriocepció kiesését, a perifériás neuropathiát, a paraesthesiát, a perifériás motoros neuropathiát, a perifériás szenzoros neuropathiát, az érzékkiesést, a carpalis alagút szindrómát.

ⁱ A látászavar magában foglalja a vaktságot, az egyoldali vaktságot, a tekintésbénulást, a mydriasiszt, a nystagmust, a homályos látást, a látótérdefektust, a látáskárosodást.

^j Az ataxia magában foglalja az ataxiát, a járászavart.

^k Az ízérzés zavara magában foglalja a dysgeusiát, az ízérzés zavarát.

^l A cerebellaris szindróma magában foglalja az egyensúlyzavart, a dysdiadochokinesist, a dyskinesiat, a dysmetriát, a károsodott kéz-szem koordinációt.

^m A cerebrovascularis zavar magába foglalja az agyi infarktust, az agyi vénás sinustrombózist, az embóliás agyi infarktust, az intracranialis vérzést, a tranziens ischaemiás attackot.

ⁿ A görcsroham magában foglalja a görcsrohamot, a status epilepticust.

^o A paresis magában foglalja a facialis paralysist, a facialis paresist, a hangszálbénulást.

^p Az arrhythmia magában foglalja az arrhythmiat, a pitvarfibrillatiót, a teljes atrioventricularis blokkot, a másodfokú atrioventricularis blokkot, a supraventricularis tachycardiát, az extrasystolét, a ventricularis extrasystolét, a kamrai tachycardiát.

^q A thrombosis magában foglalja a mélyvénás thrombosist, az emboliát, a tüdőemboliát, a thrombosist, a vena cava thrombosist, a vénás thrombosist, a végtagi vénás thrombosist.

^r A dyspnoe magában foglalja az akut légzési elégtelenséget, a dyspnoét, a fizikai terhelés okozta dyspnoét, a légzési elégtelenséget.

^s A gastrointestinalis vérzés magában foglalja a gyomorvérzést, a gyomorfekélyvérzést, a gastrointestinalis vérzést, a haematochesist, az alsó gastrointestinalis vérzést, a melaenát, a rectalis vérzést, a felső gastrointestinalis vérzést.

^t Az akut vesekárosodás magában foglalja az akut vesekárosodást, az emelkedett kreatininszintet a vérben, a csökkent glomerulusfiltrációs rátát, a veseelégtelenséget, a vesefunkció károsodást, a vese károsodását.

^u Az ödéma magában foglalja a facialis ödémát, a generalizált ödémát, a lokalizált ödémát, az ödémát, a genitális ödémát, a perifériás ödémát, a perifériás duzzanatot, a scrotumödémát, a duzzanatot, az arc duzzanatát.

^v A hypogammaglobulinemia magában foglalja a vér immunoglobulin A-szintjének csökkenését, a vér immunoglobulin G-szintjének csökkenését, a vér immunoglobulin M-szintjének csökkenését, a hypogammaglobulinaemiát, az immunoglobulinszintek csökkenését.

^w A hypofibrinogenaemia magában foglalja a vér fibrinogénszintjének csökkenését, a hypofibrinogenaemiát.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Citokinfelszabadulási szindróma

Azoknál a betegeknél, akik korábban egy terápiás vonalbeli kezelést kaptak LBCL miatt, a betegek 45%-ánál fordult elő CRS, amelyből 1% volt 3. fokozatú CRS. A CRS megjelenéséig eltelt medián idő 4 nap volt (tartomány: 1–63 nap, amiből a felső határértéket egy betegnél jelentették láz nélküli CRS kialakulása miatt), és a CRS medián időtartama 4 nap volt (tartomány: 1–16 nap).

A CRS leggyakoribb megnyilvánulásai közé tartozott a láz (44%), a hypotensio (12%), a hidegrázás (5%), a hypoxia (5%), a tachycardia (4%), a fejfájás (3%) és a fáradtság (2%).

Az LBCL klinikai vizsgálatokban 177 beteg közül 42-en (24%) kaptak tocilizumabot és/vagy kortikoszteroidot CRS miatt a Breyanzi infúzió beadását követően. Tizenhét beteg (10%) csak tocilizumabot kapott, 24-en (14%) tocilizumabot és egy kortikoszteroidot, és nem volt olyan beteg, aki csak kortikoszteroidot kapott volna.

Azoknál a betegeknél, akik LBCL kezelésére korábban kettő vagy több vonalbeli terápiát kaptak, CRS a betegek 38%-ánál fordult elő, 2%-uknál a CRS 3. vagy 4. fokozatú volt (súlyos vagy életveszélyes). Azok közül a betegek közül, akik meghaltak, miután megkapták a Breyanzi-t, 4 betegnél a halál időpontjában CRS állt fenn. A CRS kialakulásáig eltelt medián idő 4 nap volt (tartomány: 1–14 nap), és a CRS medián időtartama 5 nap (tartomány: 1–17 nap) volt.

A CRS leggyakoribb megnyilvánulásai közé tartozott a láz (38%), a hypotensio (18%), a tachycardia (13%), a hidegrázás (9%) és a hypoxia (8%).

Az LBCL klinikai vizsgálatokban 384 beteg közül 74-en (19%) kaptak tocilizumabot és/vagy kortikoszteroidot CRS miatt a Breyanzi infúzió beadását követően. Harminchét beteg (10%) csak

tocilizumabot kapott, 29-en (8%) tocilizumabot és egy kortikoszteroidot, 8-an (2%) pedig csak kortikoszteroidot kaptak.

Az FL-re Breyanzi-kezelést kapó betegek 58%-ánál fordult elő CRS, amelyből 0,8% volt 3. fokozatú CRS. A CRS kialakulásáig eltelt medián idő 6 nap volt (tartomány: 1–17 nap), és a CRS medián időtartama 3 nap (tartomány: 1–10 nap) volt.

A CRS leggyakoribb megnyilvánulásai közé tartozott a láz (57%), a hypotensio (14%), a hidegrázás (4%), a hypoxia (2%) és a tachycardia (0,8%).

Az FL klinikai vizsgálataiban 130 beteg közül 33-an (25%) kaptak tocilizumabot és/vagy kortikoszteroidot CRS miatt a Breyanzi infúzió beadását követően. Tizenhét beteg (14%) csak tocilizumabot kapott, 15-en (12%) tocilizumabot és kortikoszteroidot, és nem volt olyan beteg, aki csak kortikoszteroidot kapott volna. A monitorozásra és kezelésre vonatkozó útmutatásért lásd a 4.4 pontot.

Az MCL-re Breyanzi-kezelést kapó betegek 61%-ánál fordult elő CRS, amelyből 1% volt 3. vagy 4. fokozatú CRS. A CRS kialakulásáig eltelt medián idő 4 nap volt (tartomány: 1–10 nap), és a CRS medián időtartama 4 nap (tartomány: 1–14 nap) volt.

A CRS leggyakoribb megnyilvánulásai közé tartozott a láz (60%), a hypotensio (22%), a hypoxia (11%), a tachycardia (10%), a hidegrázás (8%), a fejfájás (8%), a hányinger (3%) és a dyspnoe (2%).

A TRANSCEND-MCL kohorszban 88 beteg közül 24-en (27%) kaptak tocilizumabot és/vagy kortikoszteroidot CRS miatt a Breyanzi infúzió beadását követően. Tizenöt beteg (17%) csak tocilizumabot kapott, 8-an (9%) tocilizumabot és kortikoszteroidot, és 1 beteg (1%) csak kortikoszteroidot kapott.

A monitorozásra és kezelésre vonatkozó útmutatásért lásd a 4.4 pontot.

Neurológiai mellékhatások

Azoknál a betegeknél, akik az LBCL kezelésére már egy terápiás vonalbeli kezelést kaptak, a Breyanzi-t kapók 18%-ánál fordult elő a vizsgáló által értékelt, CAR T-sejthez köthető neurológiai toxicitás, beleértve az 5%-uknál észlelt 3. fokozatú eseményeket. Az első esemény bekövetkezéséig eltelt medián idő 8 nap volt (tartomány: 1–63 nap). Az összes neurológiai toxicitás 84%-a a Breyanzi infúziót követő 2 héten belül következett be. A neurológiai toxicitás medián időtartama 6 nap volt (tartomány: 1–89 nap).

A leggyakrabban előforduló neurotoxicitás az encephalopathia (10%), a tremor (8%), az aphasia (5%), a szédülés (2%) és a fejfájás (1%) volt.

Azoknál a betegeknél, akik LBCL kezelésére korábban kettő vagy több vonalbeli terápiát kaptak, a vizsgáló által értékelt, CAR T-sejthez köthető neurológiai toxicitás a Breyanzi-t kapó betegek 26%-ánál fordult elő, köztük 3. vagy 4. fokozatú események a betegek 10%-ánál. Az első esemény bekövetkezéséig eltelt medián idő 9 nap volt (tartomány: 1–66 nap). Az összes neurológiai toxicitás 83%-a a Breyanzi infúziót követő 2 héten belül következett be. A neurológiai toxicitás medián időtartama 10 nap volt (tartomány: 1–84 nap).

A leggyakrabban előforduló neurotoxicitás az encephalopathia (18%), a tremor (9%), az aphasia (8%), a delírium (7%), a fejfájás (4%), az ataxia (3%) és a szédülés (3%) volt. A Breyanzi-val kezelt betegeknél görcsrohamok (2%) és agyödéma (0,3%) is előfordult.

Az FL kezelésére Breyanzi-terápiát kapó betegek 16%-ánál fordult elő vizsgáló által értékelt, CAR T-sejthez köthető neurológiai toxicitás, beleértve a 3%-uknál észlelt 3. fokozatú eseményeket. Az első esemény bekövetkezéséig eltelt medián idő 8 nap volt (tartomány: 4–16 nap). Az összes neurológiai

toxicitás 95%-a a Breyanzi infúziót követő 2 héten belül következett be. A neurológiai toxicitások medián időtartama 3 nap volt (tartomány: 1–17 nap).

A leggyakrabban előforduló neurológiai toxicitás a tremor (8%), az aphasia (8%), az encephalopathia (5%), a delirium (4%) és a fejfájás (2%) volt. A monitorozásra és a neurológiai toxicitás kezelésére vonatkozó útmutatásért lásd a 4.4 pontot.

Az MCL kezelésére Breyanzi-terápiát kapó betegek 31%-ánál fordult elő vizsgáló által értékelt, CAR T-sejthez köthető neurológiai toxicitás, beleértve a 9%-uknál észlelt 3. vagy 4. fokozatú eseményeket. Az első esemény bekövetkezéséig eltelt medián idő 8 nap volt (tartomány: 1–25 nap). Az összes neurológiai toxicitás 100%-a a Breyanzi infúziót követő első 8 héten belül következett be. A neurológiai toxicitás medián időtartama 5 nap volt (tartomány: 1–45 nap).

A leggyakrabban előforduló neurológiai toxicitás az encephalopathia (26%), a tremor (7%), a delirium (6%), az aphasia (6%), a fejfájás (5%) és a szédülés (3%) volt. A Breyanzi-val kezelt betegeknél görcsrohamok (1%) fordultak elő.

A monitorozásra és a neurológiai toxicitások kezelésére vonatkozó útmutatásért lásd a 4.4 pontot.

A forgalomba hozatalt követő időszakban beszámoltak halálos kimenetelű ICANS eseményekről.

Lázás neutropenia és fertőzések

Azoknál a betegeknél, akik LBCL kezelésére Breyanzi-terápiát kaptak: egy terápiás vonal alkalmazása után a betegek 7%-ánál, két vagy több terápiás vonal alkalmazása után a betegek 9%-ánál figyeltek meg lázas neutropeniát. Azoknál a betegeknél, akik FL kezelésére Breyanzi-terápiát kaptak: a betegek 5%-ánál; akik pedig MCL kezelésére kaptak Breyanzi-terápiát: a betegek 6%-ánál figyeltek meg lázas neutropeniát.

Azoknál a betegeknél, akik az LBCL kezelésére már egy terápiás vonalbeli kezelést kaptak, fertőzés (bármilyen fokozatú) a betegek 25%-ánál fordult elő. 3. vagy magasabb fokozatú fertőzés a betegek 10%-ánál fordult elő. 3. vagy magasabb fokozatú, meghatározatlan kórokozó által kiváltott fertőzés a betegek 3%-ánál, bakteriális fertőzés a betegek 5%-ánál, vírusos fertőzés a betegek 2%-ánál fordult elő, gombás fertőzés pedig nem fordult elő.

Azoknál a betegeknél, akik az LBCL kezelésére már kettő vagy több terápiás vonalban részesültek, fertőzés (bármilyen fokozatú) a betegek 38%-ánál fordult elő. A betegek 12%-ánál 3. vagy magasabb fokozatú fertőzés fordult elő. 3. vagy magasabb fokozatú, meghatározatlan kórokozó által kiváltott fertőzés a betegek 8%-ánál, bakteriális fertőzés a betegek 4%-ánál, vírusos és gombás fertőzés pedig a betegek 1%-ánál fordult elő.

Az FL kezelésére Breyanzi-terápiát kapó betegek 20%-ánál fordult elő fertőzés (bármilyen fokozatú). 3. fokozatú fertőzés a betegek 5%-ánál fordult elő. 3. vagy magasabb fokozatú, meghatározatlan kórokozó által kiváltott fertőzés a betegek 4%-ánál, bakteriális fertőzés a betegek 2%-ánál, vírusos és gombás fertőzés pedig a betegek 1%-ánál fordult elő.

Az MCL kezelésére Breyanzi-terápiát kapó betegek 35%-ánál fordult elő fertőzés (bármilyen fokozatú). A betegek 15%-ánál 3. vagy magasabb fokozatú esemény fordult elő. 3. vagy magasabb fokozatú, meghatározatlan kórokozó által kiváltott fertőzés a betegek 6%-ánál, bakteriális fertőzés a betegek 5%-ánál, vírusos és gombás fertőzés pedig a betegek 5, illetve 1%-ánál fordult elő.

Opportunista fertőzést (bármilyen fokozatú) a Breyanzi-val kezelt és az LBCL kezelésére már egy terápiás vonalban részesült 177 beteg 2%-ánál figyeltek meg, amelyen belül a betegek 0,6%-ánál fordult elő 3. vagy magasabb fokozatú oportunist fertőzés. Opportunista fertőzést (bármilyen fokozatú) a Breyanzi-val kezelt és LBCL kezelésére korábban kettő vagy több vonalbeli terápiát kapó 384 beteg 3%-ánál figyeltek meg, 3. vagy magasabb fokozatú oportunist fertőzés a betegek 1%-ánál fordult elő. Az FL kezelésére Breyanzi-terápiát kapó 130 beteg 0,8%-ánál figyeltek meg (bármilyen fokozatú) oportunist fertőzést; nem fordult elő 3. vagy magasabb fokozatú

opportunistika fertőzés. Az MCL kezelésére Breyanzi-terápiát kapó 88 beteg 1%-ánál figyeltek meg (bármilyen fokozatú) opportunistika fertőzést, amelyek minden esetben 3. vagy magasabb fokozatúak voltak.

A Breyanzi-val kezelt és az LBCL kezelésére már egy terápiás vonalbeli kezelést kapott 177 beteg közül két esetben jelentettek halálos kimenetelű fertőzést. Az összesített LBCL klinikai vizsgálatokban a Breyanzi-val kezelt és az LBCL kezelésére korábban kettő vagy több vonalbeli kezelést kapó 384 beteg közül négyenél jelentettek halálos kimenetelű fertőzést. Ezek közül egyről mint halálos kimenetelű opportunistika fertőzésről számoltak be. Az FL kezelésére Breyanzi-terápiát kapó 130 beteg köréből nem jelentettek halálos kimenetelű fertőzést. Az MCL kezelésére Breyanzi-terápiát kapó 88 beteg közül két halálos kimenetelű fertőzést jelentettek.

A monitorozásra és kezelésre vonatkozó útmutatásért lásd a 4.4 pontot.

Elhúzódó cytopeniák

Azoknál a betegeknél, akik az LBCL kezelésére már egy terápiás vonalbeli kezelést kaptak, a Breyanzi beadása utáni 35. napon fennálló 3. vagy magasabb fokozatú cytopenia a betegek 35%-ánál fordult elő, köztük thrombocytopenia (28%), neutropenia (26%) és anaemia (9%).

A TRANSFORM, a PILOT és a TRANSCEND WORLD (2. kohorsz) vizsgálatban összesen kezelt 177 beteg közül azoknál, akiknél rendre a 35., illetve a 29. napon a laboratóriumi vizsgálat 3-4. fokozatú thrombocytopeniát (n = 50) vagy 3-4. fokozatú neutropeniát (n = 46) vagy 3-4. fokozatú anaemiát (n = 15) mutatott ki, és akiknél a cytopeniára vonatkozóan rendelkezésre álltak utánkövetési laboratóriumi eredmények, az eltérések rendeződéséig (2. vagy alacsonyabb fokozatra rendeződő cytopenia) eltelt medián idő (min; max) napokban kifejezve a következő volt: thrombocytopenia 32 nap (4; 309); neutropenia 32 nap (8; 339) és anaemia 22 nap (4; 64).

Azoknál a betegeknél, akik az LBCL kezelésére már kettő vagy több vonalbeli terápiát kaptak, a Breyanzi beadása utáni 29. napon fennálló 3-as vagy magasabb fokozatú cytopenia a betegek 38%-ánál fordult elő, köztük thrombocytopenia (31%), neutropenia (21%) és anaemia (7%).

A TRANSCEND, a TRANSCEND WORLD (1. kohorsz, 3. kohorsz és 7. kohorsz), a PLATFORM és az OUTREACH vizsgálatban összesen kezelt 384 beteg közül azoknál, akiknél a 29. napon a laboratóriumi vizsgálat 3-4. fokozatú thrombocytopeniát (n = 117) vagy 3-4. fokozatú neutropeniát (n = 80) vagy 3-4. fokozatú anaemiát (n = 27) mutatott ki, és akiknél a cytopeniára vonatkozóan rendelkezésre álltak utánkövetési laboratóriumi eredmények, az eltérések rendeződéséig (2. vagy alacsonyabb fokozatra rendeződő cytopenia) eltelt medián idő (min; max) napokban kifejezve a következő volt: thrombocytopenia 30 nap (2; 329); neutropenia 29 nap (3; 337); és anaemia 15 nap (3; 78).

Az FL kezelésére Breyanzi-terápiát kapó betegek 22%-ánál fordult elő a Breyanzi beadása utáni 29. napon fennálló 3. vagy magasabb fokozatú cytopenia, köztük thrombocytopenia (15%), neutropenia (15%) és anaemia (5%). A monitorozásra és kezelésre vonatkozó útmutatásért lásd a 4.4 pontot.

A TRANSCEND-FL vizsgálatban összesen kezelt 130 beteg közül azoknál, akiknél a 29. napon a laboratóriumi vizsgálat 3-4. fokozatú thrombocytopeniát (n = 19) vagy 3-4. fokozatú neutropeniát (n = 20) vagy 3-4. fokozatú anaemiát (n = 6) mutatott ki, és akiknél a cytopeniára vonatkozóan rendelkezésre álltak utánkövetési laboratóriumi eredmények, az eltérések rendeződéséig (2. vagy alacsonyabb fokozatra rendeződő cytopenia) eltelt medián idő (min; max) napokban kifejezve a következő volt: thrombocytopenia 36 nap (16; 694); neutropenia 30 nap (5; 110) és anaemia 36 nap (8; 64).

Az MCL kezelésére Breyanzi-t kapó betegeknél a Breyanzi beadása utáni 29. napon 40%-uknál jelentkezett 3. vagy magasabb fokozatú cytopenia, köztük thrombocytopenia (32%), neutropenia (24%) és anaemia (5%).

A TRANSCEND-MCL kohorszban összesen kezelt 88 beteg közül azoknál, akiknél a 29. napon a laboratóriumi vizsgálat 3-4. fokozatú thrombocytopeniát (n = 28) vagy 3-4. fokozatú neutropeniát (n = 21) vagy 3-4. fokozatú anaemiát (n = 4) mutatott ki, és akiknél a cytopeniára vonatkozóan rendelkezésre álltak utánkövetési laboratóriumi eredmények, az eltérések rendeződéséig (2. vagy alacsonyabb fokozatra rendeződő cytopenia) eltelt medián idő (min; max) napokban kifejezve a következő volt: thrombocytopenia 30 nap (5; 302); neutropenia 30 nap (8; 275) és anaemia 18 nap (9; 32).

A monitorozásra és kezelésre vonatkozó útmutatásért lásd a 4.4 pontot.

Hypogammaglobulinaemia

Azoknál a betegeknél, akik az LBCL kezelésére már egy terápiás vonalbeli kezelést kaptak, hypogammaglobulinaemia nemkívánatos esemény a betegek 7%-ánál fordult elő. Azoknál a betegeknél, akik LBCL kezelésére korábban kettő vagy több vonalbeli terápiát kaptak, hypogammaglobulinaemia nemkívánatos esemény a betegek 11%-ánál fordult elő. Az FL kezelésére Breyanzi-terápiát kapó betegek 2%-ánál fordult elő hypogammaglobulinaemia nemkívánatos esemény. Az MCL kezelésére Breyanzi-terápiát kapó betegek 7%-ánál fordult elő hypogammaglobulinaemia nemkívánatos esemény. A monitorozásra és kezelésre vonatkozó útmutatásért lásd a 4.4 pontot.

Immunogenitás

A Breyanzi gyógyszerellenes antitestek termelődését válthatja ki. A Breyanzi humorális immunogenitását mérték az anti-CAR-antitestek alkalmazás előtt és után történő meghatározásával. Azoknál a betegeknél, akik LBCL kezelésére korábban egy vonalbeli terápiát kaptak (TRANSFORM, PILOT és TRANSCEND WORLD 2. kohorsz), előzetesen jelen lévő terápiaellenes antitesteket (*anti-therapeutic antibodies*, ATA-k) mutattak ki a betegek 0,6%-ánál (1/172), a kezelés által indukált ATA-kat pedig a betegek 19%-ánál (32/172) mutattak ki. Az LBCL kezelésére korábban kettő vagy több vonalbeli terápiát kapó betegek összesített vizsgálatában (TRANSCEND és TRANSCEND WORLD, 1. és 3. kohorsz) előzetesen jelen lévő ATA-kat a betegek 9%-ánál (29/309), a kezelés által indukált vagy a kezelés révén megnövekedett mennyiségű ATA-kat pedig a betegek 16%-ánál (48/304) mutattak ki. Az FL kezelésére Breyanzi-terápiát kapó betegek (TRANSCEND-FL) 1,6%-ánál (2/124) mutattak ki előzetesen jelen lévő terápiaellenes antitesteket (ATA-kat), 26,8%-uknál (33/123) pedig kezelés által indukált vagy a kezelés révén megnövekedett mennyiségű ATA-kat. Az MCL kezelésére Breyanzi-terápiát kapó betegek (TRANSCEND-MCL kohorsz) 13%-ánál (11/88) mutattak ki előzetesen jelen lévő ATA-kat, 20%-uknál (17/86) pedig kezelés által indukált vagy a kezelés révén megnövekedett mennyiségű ATA-kat. Az ATA-státusz és a hatásosság, biztonságosság vagy a farmakokinetika közti kapcsolat nem volt meggyőző a vizsgálatban résztvevő és ATA-val rendelkező betegek korlátozott száma miatt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Breyanzi túlادagolására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálatokból származó adatok.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb daganatellenes szerek, ATC-kód: L01XL08

Hatásmechanizmus

A Breyanzi egy CD19-et célzó genetikailag módosított autológ sejtes immunterápia, amelyet meghatározott összetételben alkalmaznak a CD8+ és CD4+ T-sejtdózis variabilitásának csökkentésére. A CAR egy rágszállóeredetű FMC63 monoklonális antitestből származó egyláncú variábilis fragmentumból (*single chain variable fragment*, scFv), IgG4 kapocsrégióból, CD28 transzmembrán doménből, 4-1BB (CD137) kostimulációs doménből és egy CD3-zéta aktivációs doménből áll. A CD3-zéta jeladás kritikus fontosságú a T-sejt-aktiválás és daganatellenes aktivitás elindításához, a 4-1BB (CD137) jeladás pedig fokozza a Breyanzi expanszióját és perzisztenciáját (lásd 5.2 pont).

A daganatos és a normál B-sejtek sejtfelületén expresszáldott CD19-hez kötődő CAR elindítja a CAR T-sejtek aktivációját és proliferációját, a proinflammatorikus citokinek felszabadulását és a célsejtek citotoxikus elpusztítását.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

TRANSFORM

A Breyanzi hatásosságát és biztonságosságát a TRANSFORM (BCM-003) III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű, párhuzamos csoportos, multicentrikus vizsgálatban hasonlították össze a standard terápiával (*standard of care*, SOC) olyan elsődlegesen refrakter vagy a kezdeti terápia első 12 hónapján belül relabáló, nagy B-sejtes non-Hodgkin-lymphomában szenvedő felnőtt betegeknél, akik alkalmasak voltak haemopoeticus-össejt-transzplantációra (*haematopoietic stem cell transplant*, HSCT). A SOC mentő (*salvage*) immunkemoterápia utáni nagy dózisú kemoterápiából (*high dose chemotherapy*, HDCT) és autológ HSCT-ből állt. A vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik a WHO 2016-os osztályozása szerint k.m.n. (külön meg nem nevezett) diffúz, nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL), *de novo* vagy átalakult indolens NHL-ben, MYC- és BCL2- és/vagy BCL6-átrendeződéses DLBCL szövettanú (dupla/tripla hit lymphoma [DHL/THL]), magas malignitású B-sejtes lymphomában, primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphomában (PMBCL), T-sejtes / histiocytában gazdag, nagy B-sejtes lymphomában (THRBCL) vagy 3B fokozatú follicularis lymphomában (FL3B) szenvedtek. A vizsgálatba bevont betegek Eastern Cooperative Oncology Group- (ECOG-) teljesítménystátusza ≤ 1 volt, és a másodlagos KIR lymphoma érintettségű betegek a BCM-003 vizsgálatba bevonhatóak voltak, ha a vizsgálóorvos az egyes betegeknél az előny/kockázat-arányt pozitívnak ítélte meg.

A bevonási és kizárási kritériumokat úgy választották meg, hogy a megfelelő szervműködés és a HSCT-hez szükséges vérsejtszám biztosítva legyen. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik esetében a kreatinin-clearance kisebb volt mint 45 ml/perc, a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT [ALAT]) szintje a normálérték felső határának (*upper limit of normal*, ULN) ötszörösénél magasabb volt, vagy a bal kamrai ejekciós frakció (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) 40%-nál kisebb volt, és az abszolút neutrofilszám (*absolute neutrophil count*, ANC) $1,0 \times 10^9$ sejt/l-nél alacsonyabb, illetve a vérlemezkeszám 50×10^9 sejt/l-nél alacsonyabb volt – csontvelő-érintettség nélkül.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták Breyanzi- vagy SOC-kezelésre. A randomizációt az első vonalbeli kezelésre adott válasz és a másodlagos, életkor szerint korrigált nemzetközi prognosztikai index (sAAPI) (0-1 vs. 2-3) szerint stratifikálták. A Breyanzi-kezelésre randomizált betegek 30 mg/m²/nap dózisú fludarabinból és 300 mg/m²/nap ciklofoszfamidből álló limfodepléciós kemoterápiát kaptak 3 egymást követő napon, ennek befejezése után 2–7 nappal Breyanzi infúziót kaptak.

A Breyanzi-karon az aferézis és a limfodepléciós kemoterápia kezdete között engedélyezett volt az áthidaló kemoterápia 1 ciklus immunkemoterápia formájában (vagyis rituximab, dexametazon,

citarabin és ciszplatin [R-DHAP], rituximab, ifoszfamid, karboplatin és etopozid [R-ICE] vagy rituximab, gemcitabin, dexametazon és ciszplatin [R-GDP]). A SOC-karra randomizált összes beteg 3 ciklus mentő immunkemoterápiát kapott (pl. R-DHAP, R-ICE vagy R-GDP). A terápiás választ adó betegek (teljes válasz [*complete response*, CR] és részleges válasz [*partial response*, PR]) a 3 ciklus után HDCT-vel és autológ HSCT-vel folytatták a kezelést. A SOC-kezelést kapó betegek kaphattak Breyanzi-kezelést, ha 3 ciklus mentő immunkemoterápia után sem értek el CR-t vagy PR-t, vagy betegségük bármikor progrediált, vagy ha a betegnek hatásossági aggályok miatt új kezelést kellett elkezdenie.

A Breyanzi-kezelésre randomizált 92 beteg közül 58 (63%) kapott daganatellenes terápiát betegségkontroll céljából (áthidaló terápia), 89 (97%) kapott Breyanzi-t, és 1 beteg (1%) kapott a specifikációtól kis mértékben eltérő kezelést. Két beteg (2%) nem kapott Breyanzi-t, akik közül az egyik (1%) gyártási hiba miatt nem kapott Breyanzi-t, a másik beteg pedig (1%) a kezelés előtt visszavonta beleegyezését. A Breyanzi medián dózisa $99,9 \times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejt (tartomány: $97\text{--}103 \times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejt) volt.

A SOC-kezelésre randomizált 92 beteg közül 91 beteg (99%) kezdte el a kezelést. Egy beteg (1%) a kezelés megkezdése előtt visszavonta beleegyezését. Negyvenhárom beteg (47%) fejezte be az immunkemoterápiát, a HDCT- és a HSCT-kezelést. Sikertelen SOC-kezelést követően ötvennyolc beteg (63%) kapott Breyanzi-kezelést.

A hatásossági elemzés a beválasztás szerinti populáción (*intention-to-treat*, ITT) ($n = 184$) alapult, amelynek meghatározása az adott kezelési karra randomizált összes beteg volt.

A leukaferézistől a készítmény elérhetőségéig eltelt medián idő 26 nap volt (tartomány: 19–84 nap), és a leukaferézistől az infúzió beadásáig eltelt medián idő 36 nap volt (tartomány: 25–91 nap).

A TRANSFORM vizsgálat kiindulási demográfiai és betegséggel összefüggő jellemzőit a 4. táblázat foglalja össze.

4. táblázat: Kiindulási demográfiai és betegséggel összefüggő jellemzők a TRANSFORM vizsgálatban (*intention-to-treat* [ITT] elemzési csoport)

Jellemző	Breyanzi (n = 92)	SOC (n = 92)
Medián életkor, év (tartomány)	60,0 (20; 74)	58,0 (26; 75)
≥65 – <75 év, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥75 év, n (%)	0	2 (2,2)
Nem, n (%)		
Férfi	44 (47,8)	61 (66,3)
Nő	48 (52,2)	31 (33,7)
ECOG-teljesítménystátusz (szűrőkor)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38,0)
A betegség szövettani altípusa, n (%)		
DLBCL, k.m.n.	53 (57,6)	50 (54,3)
Indolens lymphomából átalakult DLBCL	7 (7,6)	8 (8,7)
Magas malignitású B-sejtes lymphoma	22 (23,9)	21 (22,8)
PMBCL	8 (8,7)	9 (9,8)
FL3B	1 (1,1)	0
T-sejtben gazdag / histiocytában gazdag, nagy B-sejtes lymphoma	1 (1,1)	4 (4,3)
Kemorefrakter ^a , n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Refrakter ^b , n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Relabáló ^c , n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)

Jellemző	Breyanzi (n = 92)	SOC (n = 92)
Igazolt KIR-érintettség, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
Előzetes kezelések során CR-t soha el nem érők, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

^a A kemorefrakter betegség meghatározása: a legutolsó, kemoterápiát tartalmazó kezelési protokoll ellenére a betegség stabil (*stable disease*, SD) vagy progresszív (*progressive disease*, PD).

^b Az állapotot akkor nevezték refrakternek, ha a betegség SD, PD, illetve PR vagy CR elérése után kiújult 3 hónapon belül.

^c Az állapotot akkor nevezték relabálónak, ha a beteg teljes választ ért el, ami legalább 3 hónapig tartott, de a betegség 12 hónapon belül kiújult.

Ez a vizsgálat a Breyanzi-kezelésre randomizált betegeknél a SOC-cal összehasonlítva statisztikailag szignifikáns javulást igazolt az elsődleges végpontként meghatározott eseménymentes túlélésben (*event free survival*, EFS), illetve a fő másodlagos végpontokban, ami a teljes válasz- (CR) arány és a progressziómentes túlélés (*progression-free survival*, PFS) volt. A hatásosság az EFS-en alapult, amit független értékelő bizottság (*independent review committee*, IRC) állapított meg a Lugano 2014 kritériumok szerint. Az EFS-t az alábbiak szerint határozták meg: a randomizációtól a bármely okból bekövetkező halálig eltelt idő, a betegség progressziójáig eltelt idő, a randomizációt követő 9 hétig (3 ciklus mentő, ún. *salvage* immunkemoterápia után és 5 héttel a Breyanzi infúzió után) nem alakult ki CR vagy PR, vagy hatásossági problémák miatt kezdett új daganatellenes terápia megkezdéséig eltelt idő, attól függően, hogy melyik következik be előbb. Egy előre meghatározott, az információfrakció 80%-ánál végzett időközi elemzéskor, 6,2 hónapos (tartomány: 0,9–20 hónap) vizsgálat alatti medián utánkövetési időtartammal a Breyanzi statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az EFS-ben a SOC-karral összehasonlítva (HR = 0,349 [95%-os CI: 0,229; 0,530], egyoldalú p-érték <0,0001). A p-értéket összehasonlították az előre meghatározott időközi elemzés 0,012 kijelölt alfájával.

A Breyanzi a SOC-cal összehasonlítva javulást mutatott DLBCL-ben (n = 60, HR: 0,357 [95%-os CI: 0,204; 0,625]) és HGBCL-ben (n = 22, HR: 0,413 [95%-os CI: 0,189; 0,904]).

A végső elemzés eredményei (amelyek az 5. táblázatban és az 1. ábrán láthatók) a vizsgálat medián 33,86 hónapos (tartomány: 0,9–53,0 hónap) utánkövetésénél összhangban voltak mind az időközi-, mind az elsődleges elemzés eredményeivel.

5. táblázat: TRANSFORM vizsgálat: válaszarány, eseménymentes túlélés, progressziómentes túlélés és teljes túlélés relabáló vagy refrakter LBCL-ben szenvedő betegeknél (ITT analízis)

Kimenetel ^a	Breyanzi-kar (n = 92)	SOC-kar (n = 92)
Eseménymentes túlélés (hónap)		
Események száma n, (%)	48 (52,2)	73 (79,3)
Medián [95%-os CI] ^b	29,5 (9,5; NR)	2,4 (2,2; 4,9)
Relatív hazard [95%-os CI] ^c	0,375 [0,259; 0,542]	
Teljes válaszarány		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
Kétoldalú [95%-os CI]	[63,7; 82,5]	[33,2; 54,2]
Progressziómentes túlélés (hónap)		
Események száma n, (%)	41 (44,6)	54 (58,7)
Medián [95%-os CI] ^b	NR (12,6; NR)	6,2 (4,3; 8,6)
Relatív hazard [95%-os CI] ^c	0,422 [0,279; 0,639]	
Teljes túlélés (OS) (hónap)		
Események száma n, (%)	34 (37,0)	42 (45,7)
Medián [95%-os CI] ^b	NR (42,8; NR)	NR (18,2; NR)
Relatív hazard [95%-os CI] ^c	0,757 [0,481; 1,191]	

NR (not reached) = nem érték el; CI = konfidenciaintervallum.

^a A 2014-es Lugano-kritériumok szerint, az IRC által meghatározva.

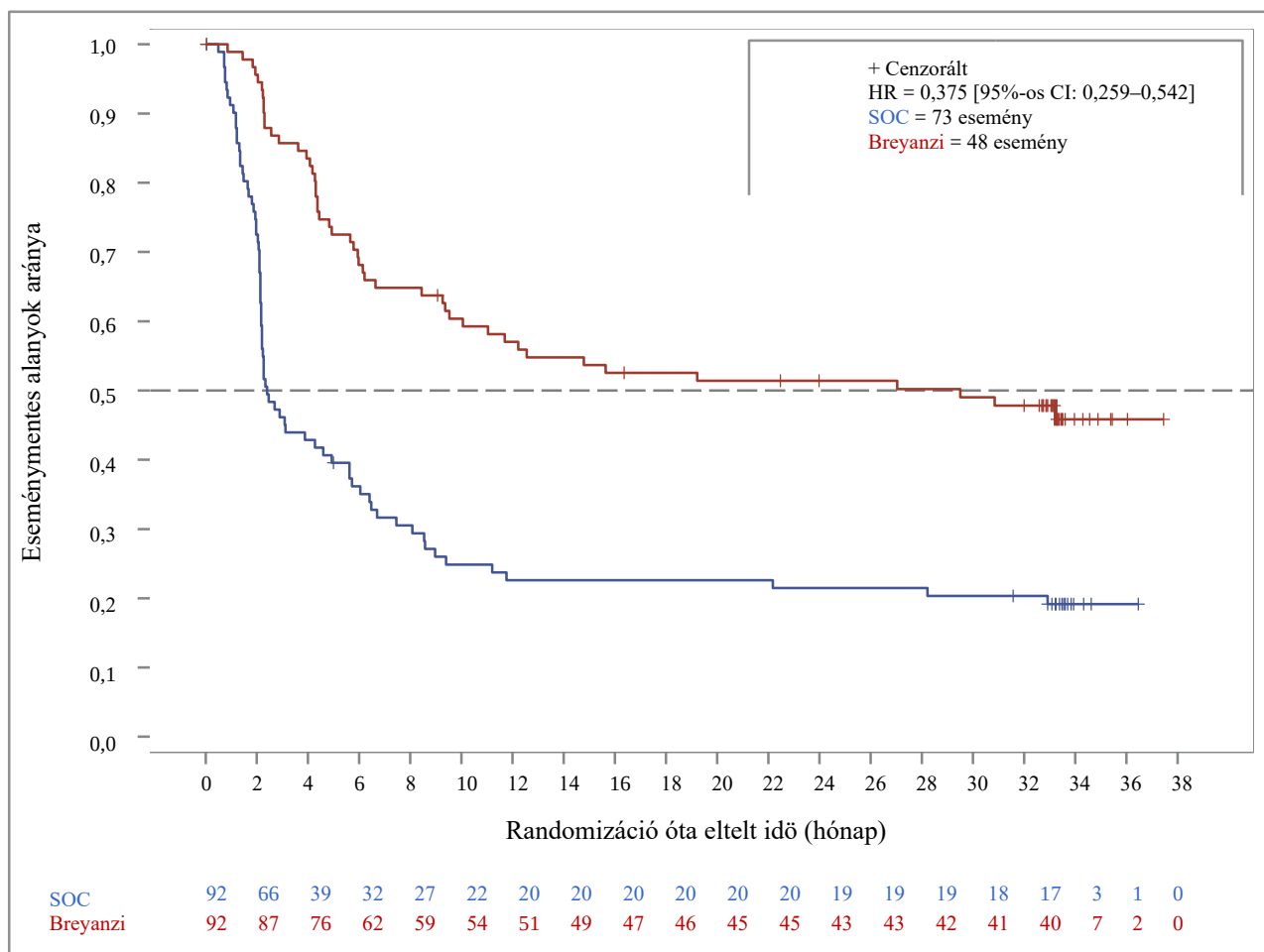
^b Kaplan–Meier-beccslés.

^c Stratifikált Cox-féle arányos kockázatok modell alapján.

^d Greenwood-képlet

A Breyanzi-karon lévő 92 beteg közül 80 betegnél alakult ki válasz (68 CR, 12 PR), ami összességében 87%-os teljes válaszaránynak felel meg.

1. ábra: Az eseménymentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje az IRC értékelése alapján (ITT elemzési csoport)



TRANSCEND-LBCL kohorsz

A Breyanzi hatásosságát és biztonságosságát egy nyílt elrendezésű, multicentrikus, egykarú, TRANSCEND (017001) elnevezésű klinikai vizsgálatban értékelték relabáló vagy refrakter (R/R), agresszív B-sejtes non-Hodgkin-lymphomában (NHL) szenvedő betegeknél. A vizsgálatba olyan 18 éves vagy annál idősebb betegeket vontak be, akik a WHO 2008-as osztályozása szerinti k.m.n. (külön meg nem nevezett) R/R DLBCL-ben szenvedtek – ideértve az indolens lymphomából eredő (follicularis lymphomából, marginális zóna lymphomából, krónikus lymphocytás leukaemiából / kissejtes lymphocytás leukaemiából, Waldenström-macroglobulinaemiából vagy más formákból átalakuló) DLBCL-ben szenvedő betegeket is; akik magas malignitású B-sejtes lymphomában, illetve primer mediastinalis, nagy B-sejtes lymphomában (PMBCL) vagy 3.B fokozatú follicularis lymphomában (FL3B) szenvedtek, és legalább 2 kezelési vonalban vagy autológ haemopoeticus-össejt-transzplantációban részesültek. Más DLBCL-altípusban szenvedő betegeket nem vontak be a vizsgálatba és az előny/kockázat arányt sem állapították meg. A vizsgálatba ≤ 2 ECOG-teljesítményszűzű, korábbi autológ és/vagy allogén haemopoeticus-össejt-transzplantáción (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) átesett és másodlagos KIR lymphoma érintettségű betegeket vontak be. Azok a betegek, akik korábbi CD19-et célzó terápiát kaptak, alkalmasak voltak, amennyiben a CD19-pozitivitást a CD19-et célzó terápia után bármikor igazolták tumorbiopsziával. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a kreatinin clearance kisebb mint 30 ml/perc, a

glutamát-piruvát-transzamináz (GPT [ALAT]) szintje a normálérték felső határának >5-szöröse vagy a bal kamrai ejekciós frakció <40% volt.

A véresejtszámok tekintetében nem volt minimális követelmény. A betegek alkalmasak voltak a részvételre, ha a vizsgáló értékelése szerint megfelelő csontvelőfunkcióval rendelkeztek a limfodeplációs kemoterápiához. A kiindulási demográfiai és betegséggel összefüggő jellemzők a 6. táblázatban vannak feltüntetve.

A kezelés 3 napig alkalmazott limfodeplációs kemoterápiából (30 mg/m²/nap fludarabin és 300 mg/m²/nap ciklofoszfamid), majd 2–7 nappal később alkalmazott Breyanzi-ból állt.

A betegség kontrollálására alkalmazott daganatellenes terápia (áthidaló kezelés) megengedett volt az aferézis és a limfodepláció között. A Breyanzi-val kezelt 229 beteg közül 137 (60%) kapott betegségkontroll céljából daganatellenes terápiát; az áthidaló kezelés típusát és időtartamát a vizsgálóorvos ítélte meg.

A leukaferézistől a készítmény elérhetőségéig eltelt medián idő 24 nap volt (tartomány: 17–51 nap). Emellett a leukaferézistől az infúzióig eltelt medián idő 38,5 nap volt (tartomány: 27–156 nap).

A leukaferézisen áteső 298 beteg közül, akiknek a Breyanzi-t a 44–120 ×10⁶ CAR-pozitív, életképes T-sejt dózistartományban gyártották, 229-en (77%) megkapták a Breyanzi-t, 69-en (23%) pedig nem. A 69 beteg közül 27 esetben (39%) gyártási hibáról volt szó, ideértve 2 beteget, akik nem kaptak Breyanzi-t, és 25 olyan beteget, akiket olyan vizsgálati készítménnyel kezeltek, amely nem felelt meg a felszabadítás követelményeinek. Negyvenkét további beteget (61%) nem kezeltek Breyanzi-val, aminek a leggyakoribb oka a halál (n = 29) vagy a betegség szövődménye (n = 6) volt. A 44–120 ×10⁶ CAR-pozitív életképes T-sejttel kezelt betegek körében a Breyanzi medián dózisa 87 ×10⁶ CAR-pozitív életképes T-sejt volt.

A hatásosság szempontjából értékelhető betegek száma 216 volt (hatásossági csoport). Tizenhárom beteg nem volt értékelhető a hatásosság szempontjából, ideértve 10 olyan beteget, akiknek kiinduláskor nem volt pozitronemissziós tomográfiával kimutatható (PET+) betegsége, vagy a független értékelő bizottság (IRC) nem erősítette meg a PET+ betegséget a betegségkontroll érdekében végzett daganatellenes terápiát követően, illetve 3 olyan beteget, akik más okból nem voltak értékelhetők.

A 6. táblázat összefoglalja a TRANSCEND vizsgálat kiindulási beteg- és betegségjellemzőit.

6. táblázat: Kiindulási demográfiai és betegséggel összefüggő jellemzők a TRANSCEND vizsgálatban

Jellemző	Összes, leukaferézisen átesett beteg (n = 298)	Breyanzi-val kezelt beteg (n = 229)
Medián életkor, év (tartomány)	62,0 (18–82)	62,0 (18–82)
≥65 év, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥75 év, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Nem, n (%)		
Férfi	197 (66,1)	153 (66,8)
Nő	101 (33,9)	76 (33,2)
Előzetes HSCT, n (%)		
Autológ HSCT	106 (35,6)	87 (38,0)
Allogén HSCT	100 (33,6)	84 (36,7)
	11 (3,7)	8 (3,5)
ECOG-teljesítményszűrés (szűrőkor)		
ECOG 0-1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)

Jellemző	Összes, leukaferézisen átesett beteg (n = 298)	Breyanzi-val kezelt beteg (n = 229)
A betegség szövettani altípusa, n (%)		
DLBCL, k.m.n.	142 (47,7)	117 (51,1)
Indolens lymphomából átalakult DLBCL	87 (29,2)	60 (26,2)
Magas malignitású B-sejtes lymphoma ^a	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Előzetes kezelések medián száma (tartomány)	3 (1–12)	3 (1–8)
Kemorefrakter ^b , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Refrakter ^c , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Relabáló ^d , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Másodlagos KIR lymphoma a Breyanzi infúzió idején, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Előzetes kezelések során CR-t soha el nem érők, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

^a MYC- és BCL2- és/vagy BCL6-átrendeződés DLBCL szövettannal.

^b A kemorefrakter betegség meghatározása: a legutolsó, kemoterápiát tartalmazó kezelési protokoll ellenére a betegség stabil vagy progresszív vagy <12 hónappal az autológ őssejt-transzplantációt követően relabált.

^c Az állapotot akkor nevezték refrakternek, ha a beteg a teljes válasznál kevesebbet ért el a legutolsó előzetes kezelés hatására.

^d Az állapotot akkor nevezték relabálónak, ha a beteg teljes választ ért el a legutolsó előzetes kezelés hatására.

A hatásosságot az elsődleges végpont, a teljes terápiásválasz-arány (*overall response rate*, ORR) és a másodlagos végpontok, nevezetesen a CR aránya, az IRC által meghatározott válaszidőtartam (*duration of response*, DOR) alapján értékelték (7. táblázat és 2. ábra). A vizsgálat alatti medián utánkövetési idő 20,5 hónap (tartomány: 0,2–60,9 hónap) volt.

7. táblázat: TRANSCEND vizsgálat: Válaszarány, a válasz időtartama (az IRC értékelése alapján)

	Összes leukaferézisen átesett beteg (n=298)	Hatásossági csoport (n=216)
Teljes terápiásválasz-arány ^a , n (%) [95%-os CI]	179 (60,1) [54,3; 65,7]	157 (72,7) [66,2; 78,5]
Teljes válasz, n (%) [95%-os CI]	128 (43,0) [37,3; 48,8]	115 (53,2) [46,4; 60,0]
Részleges válasz, n (%) [95%-os CI]	51 (17,1) [13,0%; 21,9]	42 (19,4) [14,4; 25,4]
A válasz időtartama (DOR)^{a,b} (hónap)	n=179	n=157
Mediánérték [95%-os CI] ^c	16,8 [8,0; NR]	20,5 [8,2; NR]
Tartomány	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+
DOR, ha a legjobb válasz CR^{a,b} (hónap)	n=128	n=115
Mediánérték [95%-os CI] ^c	26,1 [23,1; NR]	26,1 [23,1; NR]
Tartomány	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+

CI = konfidenciaintervallum; CR (*complete response*) = teljes válasz; IRC (*Independent Review Committee*) = független értékelő bizottság; KM = Kaplan–Meier; NR (not reached) = nem érték el

^a A Lugano 2014 kritériumok szerint, az IRC által meghatározva.

^b A daganatellenes kezelés elkezdése után bekövetkezett halált eseménynek tekintették.

^c A 2. oldalú 95%-os CI kiszámításához a KM-féle módszert alkalmazták.

⁺ Folyamatban.

A válaszig (teljes válasz [CR] vagy részleges válasz [PR]) eltelt medián idő 1,0 hónap volt (tartomány: 0,7–8,9 hónap). A teljes válaszig (CR) eltelt medián idő 1,0 hónap volt (tartomány: 0,8–12,5 hónap). A válaszig idő hosszabb volt a CR-t elérő betegeknél azokkal a betegekkal szemben, akiknél a PR volt a legjobb válasz.

A TRANSCEND vizsgálatban 6, másodlagos KIR lymphomában szenvedő beteget kezeltek: ők voltak értékelhetők a hatásosság tekintetében. A hat beteg közül hárman értek el CR-t. Három beteg közül 2-nél 23 hónapos tartós remisszió alakult ki, amely továbbra is fennállt a vizsgálat befejezésekor. A másodlagos KIR lymphomában szenvedő betegek biztonságossági profilja hasonló volt az általános populációban megfigyelt profilhoz.

A hatásossági csoportban a PMBCL-es betegek ORR eredménye 79% (11/14 beteg), az FL3B-s betegeké pedig 100% (4/4 beteg) volt. A CR arány a PMBCL alcsoportban 50%, az FL3B-s betegeknél pedig 100% volt. A biztonságossági profil hasonló volt ezen altípusok esetében.

A hatásossági csoportban az ORR eredmény a korábbi FL indolens lymphomából, marginális sejt lymphomából (MZL), krónikus lymphocytás leukaemiából / kissejt lymphocytás lymphomából (CLL/SLL) és a Waldenström-macroglobulinaemiából (WM) átalakuló (t) DLBCL betegek körében sorrendben 86% (38/44 beteg), 43% (3/7 beteg), 50% (2/4 beteg) és 50% (1/2 beteg) volt. A CR arány 61,4% volt a tFL, 29% a tMZL, 25% a tCLL/SLL (Richter-szindróma) és 0% a WM esetén. A biztonságossági profil hasonló volt ezen altípusok esetében. Tartós remissziót (vagyis DOR ≥ 12 hónap) tFL-ben és tMZL-ben szenvedő betegeknél figyelték meg, azonban nagyon korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre tCLL/SLL betegek (4 beteg) és tWM betegek (2 beteg) esetében, akiknél 2, illetve 5,3 hónapos maximális DOR-t figyelték meg. A biztonságossági profil hasonló volt ezen altípusok esetében.

A Breyanzi klinikai vizsgálataiban a TRANSCEND vizsgálatban részt vevő 229 beteg közül 89 (39%) 65 éves vagy idősebb volt, 19-en (8%) pedig 75 évesek vagy idősebbek voltak. Ezeknél a betegeknél a fiatalabb betegekhöz viszonyítva hasonló volt a Breyanzi biztonságossága vagy hatásossága.

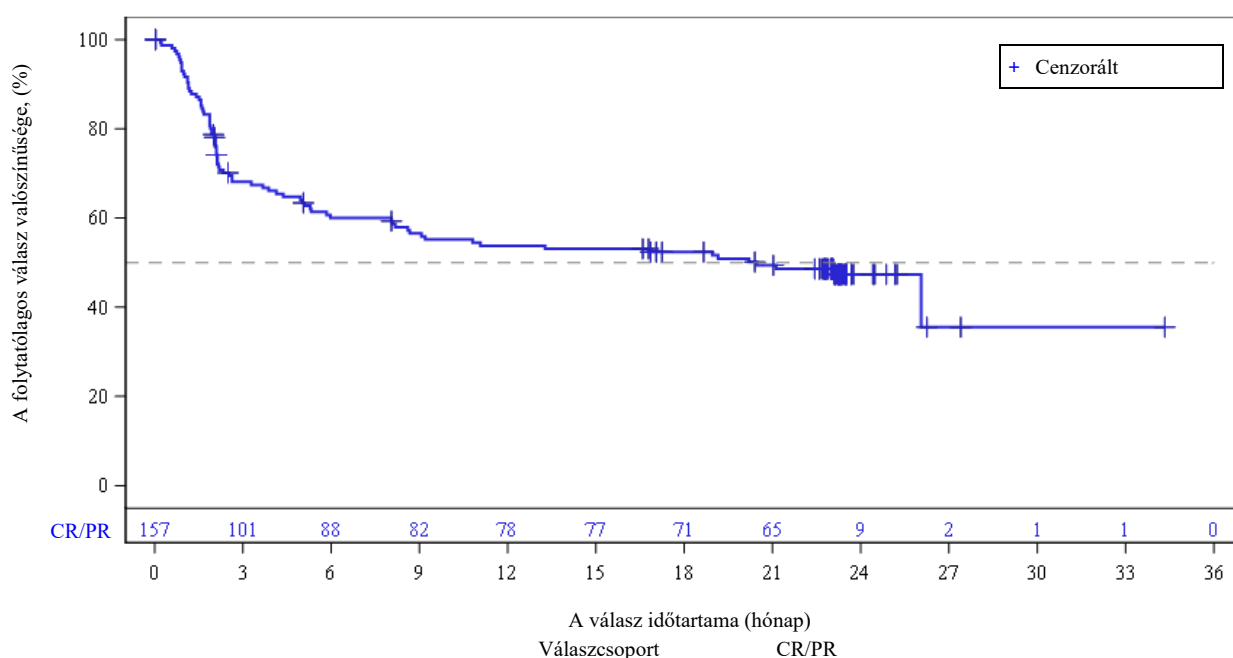
Tizenegy beteg kapott korábban CD19-et célzó terápiát, és ért el az általános populációhoz hasonló hatásossági és biztonságossági kimenetelt. Valamennyi betegnél volt CD19-expresszió a Breyanzi infúziót megelőzően.

Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a Breyanzi alkalmazásával kapcsolatban az aferézis előtt 2 ECOG-teljesítménystátuszú betegek körében (4 beteg), és korábbi allogén HSCT esetén (8 beteg).

A 229, Breyanzi-val kezelt beteg közül a betegek többsége (n = 209) a Breyanzi-t a javasolt 0,8–1,2 CD4:CD8-arány-tartományon belül kapta. Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a Breyanzi ezen CD4:CD8-arány-tartományon kívüli alkalmazásáról (n = 19 1,2 fölött, n = 1 0,8 alatt), ami ezért korlátozza az adatok értelmezését ebben az alcsoportban.

A CR-t elérő 115 beteg közül 82-nél (71%) a remisszió legalább 6 hónapig, 74-nél (64%) pedig legalább 12 hónapig tartott.

2. ábra: A válasz időtartama a reszpondereknél az IRC értékelésének megfelelően – TRANSCEND, hatásossági csoport



CR = teljes válasz; PR = részleges válasz.

A datanatellenes kezelés elkezdése után bekövetkezett halált eseménynek tekintették

Tizenegy olyan beteget, akinek a kórelőzményében hepatitis-B vagy hepatitis-C szerepelt, Breyanzi-val kezelték a hepatitis újraaktivációja nélkül, a klinikai irányelvek szerinti antivirális szuppressziós kezelés alkalmazása mellett (lásd 4.4 pont).

TRANSCEND WORLD

A TRANSCEND WORLD egy folyamatban lévő egykarú, multicentrikus, II. fázisú vizsgálat. A vizsgálat 1. kohorszáának célja, hogy klinikai tapasztalatokat szerezzen Európában a Breyanzi-val az R/R DLBCL-ként (DLBCL k.m.n. [*de novo*], átalakult FL) meghatározott 3L+ nagy B-sejtes lymphomában, MYC- és BCL2- és/vagy BCL6-átrendeződéses DLBCL szövettanú magas malignitású B-sejtes lymphomában és a WHO 2016-os osztályozása szerint FL3B-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésében. Kizárták azokat a betegeket, akik korábban CD19-et célzó terápiát kaptak. A kiindulási demográfiai és betegséggel összefüggő jellemzők a 8. táblázatban vannak feltüntetve.

8. táblázat: Kiindulási demográfiai és betegséggel összefüggő jellemzők – TRANSCEND WORLD vizsgálat (1. kohorsz)

Jellemző	Leukaferézisen átesett összes beteg (n = 45)	Breyanzi-val kezelt beteg (n = 36)
Medián életkor, év (tartomány)	64,0 (26–73)	61,5 (26,0–72,0)
≥65 év, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥75 év, n (%)	0	0
Nem, n (%)		
Férfi	30 (66,7)	25 (69,4)
Nő	15 (33,3)	11 (30,6)
Előzetes HSCT, n (%)		
Autológ HSCT	14 (31,1)	12 (33,3)
Allogén HSCT	0	0

Jellemző	Leukaferézisen átesett összes beteg (n = 45)	Breyanzi-val kezelt beteg (n = 36)
ECOG teljesítménystatusz (a szűrésakor)		
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)
A betegség szövettani altípusa, n (%)		
DLBCL, k.m.n.	36 (80,01)	31 (86,1)
Magas malignitású B-sejtes lymphoma ^a	7 (15,6)	4 (11,1)
PMBC	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Kemorefrakter ^b , n (%)	37 (82,2)	29 (80,6)
Refrakter ^c , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Relabáló ^d , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

^aMYC- és BCL2- és/vagy BCL6-átrendeződés DLBCL szövettannal.

^bA kemorefrakter betegség meghatározása: a legutolsó, kemoterápiát tartalmazó kezelési protokoll ellenére a betegség stabil vagy progresszív vagy <12 hónappal az autológ őssejt-transzplantációt követően relabált.

^cAz állapotot akkor nevezték refrakternek, ha a beteg a teljes válasznál (CR) kevesebbet ért el a legutolsó előzetes kezelés hatására.

^dAz állapotot akkor nevezték relabálónak, ha a beteg teljes választ (CR) ért el a legutolsó előzetes kezelés hatására.

A végső elemzés időpontjában az 1. kohorsz 45 beteget esett át leukaferézisen és 36 beteget kezeltek Breyanzi-val 15,8 hónapos medián utánkövetési idővel. A leukaferézistől a készítmény elérhetőségéig eltelt medián idő 29 nap volt (tartomány: 24–38 nap). A Breyanzi-val kezelt csoportban az ORR 61,1% (95%-os CI: 43,5–76,9), a CR aránya pedig 33,3% (95%-os CI: 18,6–51,0). A betegségteher és a kiindulási demográfiai adatok előrehaladott, agresszív betegségjellemzőkre utaltak. A Breyanzi biztonságossági profilja összhangban volt az általános biztonságossági populáció összesített adataival. A lizokabtagén maraleucellel kapcsolatos nemkívánatos gyógyszerhatásokat lásd a 4.8 pontban.

TRANSCEND-FL

A Breyanzi hatásosságát és biztonságosságát egy II. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus, egykarú vizsgálatban (TRANSCEND-FL) értékelték olyan felnőtt betegeknél, akik két vagy több szisztémás terápiás vonal alkalmazása után 1., 2. és 3A fokozatú, relabáló vagy refrakter FL-ben szenvedtek. A vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknek ECOG-teljesítménystatusza ≤1 volt. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a kreatinin clearance kisebb mint 30 ml/perc, a glutamát-piruvát-transzamináz-szint a normálérték felső határának >5-szöröse vagy a bal kamrai ejekciós frakció (BKEF) ≤40% volt. A vérsejtszámok tekintetében nem volt előre meghatározott minimális követelmény. A betegek alkalmasak voltak a részvételre, ha a vizsgálat értékelése szerint megfelelő csontvelőfunkcióval rendelkeztek a limfodeplációs kemoterápiához.

A kezelés limfodeplációs (LD) kemoterápiából (30 mg/m²/nap fludarabin és 300 mg/m²/nap ciklofoszfamid 3 napig), majd 2–7 nappal később alkalmazott Breyanzi-ból állt. A Breyanzi medián dózisa 100 ×10⁶ CAR-pozitív, életképes T-sejt (tartomány: 93,4–109,2 ×10⁶ CAR-pozitív, életképes T-sejt) volt.

A betegség kontrollálására alkalmazott daganatellenes terápia (áthidaló kezelés) megengedett volt az aferézis és a limfodepláció között. A 107 Breyanzi-kezelést kapó beteg közül 44 (41%) kapott daganatellenes terápiát a vizsgálat döntése szerint, a betegség kontrollja céljából.

A 114, leukaferézisben részesülő beteg közül 107 beteg (93,8%) kapott Breyanzi-t, 4 beteg (3,5%) pedig nem megfelelő készítményt. Három beteg (2,7%) a következő okok miatt nem kapott Breyanzi-t: 1 beteg (0,9%) nemkívánatos esemény miatt, 1 beteg (0,9%) nem felelt meg a vizsgálati kritériumoknak, és 1 beteg (0,9%) egyéb okok miatt.

A hatásosság szempontjából értékelhető betegek száma 103 volt (hatásossági csoport). Négy beteg nem volt értékelhető a hatásosság szempontjából, mivel a kiinduláskor nem volt jelen náluk PET-pozitív betegség, vagy az IRC nem erősítette meg a PET-pozitív betegséget a betegség kontrollálására alkalmazott daganatellenes terápia után.

A leukaferézistől a készítmény elérhetőségéig eltelt medián idő 29 nap volt (tartomány: 20–55 nap), és a leukaferézistől az infúzió beadásáig eltelt medián idő 50 nap volt (tartomány: 31–313 nap).

9. táblázat: Kiindulási demográfiai / betegséggel összefüggő jellemzők a TRANSCEND-FL vizsgálatban

Jellemző	Leukaferézisen átesett összes beteg (N = 114)	Breyanzi-val kezelt betegek (N = 107)
Medián életkor, év (tartomány)	62,0 (23; 80)	62,0 (23; 80)
≥65 – <75 év, n (%)	36 (31,6)	32 (29,9)
≥75 év, n (%)	10 (8,8)	10 (9,3)
Férfi, n (%)	72 (63,2)	66 (61,7)
Előzetes HSCT, n (%)		
Autológ HSCT	34 (29,8)	33 (30,8)
Magas FLIPI-pontszám (3–5), n (%)	66 (57,9)	61 (57,0)
III–IV. stádiumú betegség a szűréskor, n (%)	102 (89,4)	95 (88,7)
ECOG-teljesítménystatusz (szűréskor)		
ECOG 0, n (%)	68 (59,6)	65 (60,7)
ECOG 1, n (%)	46 (40,4)	42 (39,3)
Kétszeresen refrakter, n (%)	74 (64,9)	69 (64,5)
Progresszió az anti-CD20-készítménnyel és alkilezőszerrel végzett első vonalbeli terápiát követő 24 hónapon belül, n (%)		
Igen	63 (55,3)	58 (54,2)
Nem	50 (43,9)	48 (44,9)
Nem becsülhető	1 (0,9)	1 (0,9)
Korábbi szisztémás kezelések medián száma (tartomány)	3 (2; 10)	3 (2; 10)

A hatásosságot a teljes terápiásválasz-arány (ORR) alapján határozták meg, ami definíció szerint a Breyanzi infúzió beadása után elért, az IRC által értékelt legjobb teljes válasz (BOR), azaz a teljes választ (CR) vagy részleges választ (PR) mutató betegek százalékos aránya (10. táblázat). A vizsgálat alatti medián utánkövetési idő 30,0 hónap (tartomány: 0,3–39,6 hónap) volt.

Az első válaszig (teljes válasz [CR] vagy részleges válasz [PR]) és az első CR-ig eltelt medián idő 0,95 hónap volt (tartomány: 0,6–3,3 hónap).

10. táblázat: TRANSCEND-FL vizsgálat: Válaszarány, a válasz időtartama (az IRC értékelése alapján)

	Leukaferézisen átesett összes beteg (N = 114)	Hatásossági csoport (N = 103)
Teljes terápiásválasz-arány^a, n (%) [95%-os CI] ^b	106 (93,0) [86,6; 96,9]	100 (97,1) [91,7; 99,4]
Teljes válasz, n (%) [95%-os CI] ^b	103 (90,4) [83,4; 95,1]	97 (94,2) [87,8; 97,8]
Részleges válasz, n (%) [95%-os CI] ^b	3 (2,6) [0,5; 7,5]	3 (2,9) [0,6; 8,3]
A válasz időtartama (DOR) (hónap)		
Medián [95%-os CI] ^c	NR [30,85; NR]	NR [30,85; NR]
Tartomány	1,9; 35,0+	1,9; 35,0+
A tartós remisszió aránya ^d , % [95%-os CI]		
18. hónapos adat	76,1 (66,7; 83,2)	75,7 (66,0; 83,0)

CI = konfidenciaintervallum; CR = teljes válasz; NR = nem érték el;

+ cenzúrázott értéket jelöl

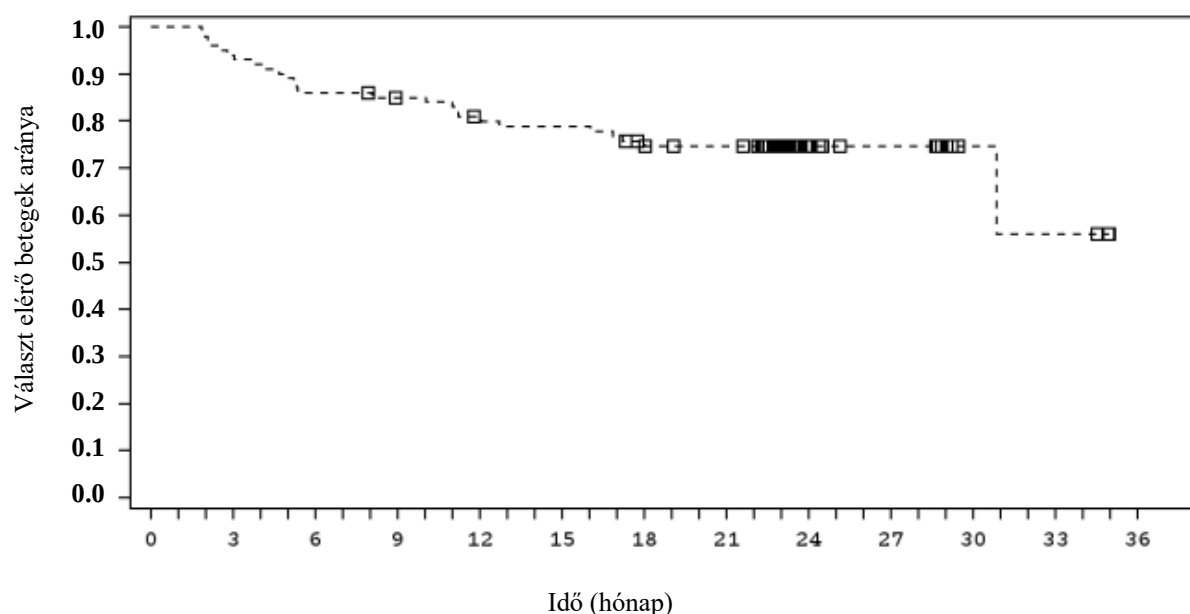
^a A 2014-es Lugano-kritériumok szerint, az IRC által meghatározva.

^b Kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallum az egzakt Clopper–Pearson-módszer alapján.

^c Medián, Q1, Q3 meghatározása KM- (*product-limit*) eljárással.

^d A válasz időtartamára vonatkozó KM-becslés alapján

3. ábra: A válasz időtartama az IRC értékelése szerint, TRANSCEND-FL hatásossági csoport



A kockázatnak kitett betegek száma (cenzorált)

3L + 100 (0) 94 (0) 86 (0) 83 (2) 78 (1) 76 (0) 71 (2) 68 (2) 14 (54) 10 (4) 4 (6) 3 (0) 0 (3)

TRANSCEND-MCL kohorsz

A Breyanzi hatásosságát és biztonságosságát egy nyílt elrendezésű, multicentrikus, egykarú vizsgálatban (TRANSCEND-MCL kohorsz) értékelték relabáló vagy refrakter MCL-ben szenvedő felnőtt betegeknél, akik korábban legalább 2 vonalbeli kezelésben részesültek, beleértve a Bruton-féle tirozin-kináz- (BTK-) inhibitor, egy alkilezőszert és egy anti-CD20 szert. A vizsgálatba ≤ 2 ECOG-teljesítményszűz, korábbi autológ és/vagy allogén HSCT-n átesett és másodlagos KIR lymphomában szenvedő betegeket vontak be. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a kreatinin clearance ≤ 30 ml/perc, a glutamát-piruvát-transzamináz szintje a normálérték felső határának >5 -szöröse vagy a bal kamrai ejekciós frakció (BKEF) $<40\%$ volt. A véresejtszámok tekintetében nem

volt előre meghatározott minimális követelmény. A betegek alkalmasak voltak a részvételre, ha a vizsgáló értékelése szerint megfelelő csontvelőfunkcióval rendelkeztek a limfodepléciós (LD) kemoterápiához.

A kezelés LD kemoterápiából (30 mg/m²/nap fludarabin és 300 mg/m²/nap ciklofoszfamid 3 napig), majd 2–7 nappal később alkalmazott Breyanzi-ból állt.

A betegség kontrollálására alkalmazott daganatellenes terápia (áthidaló kezelés) megengedett volt az aferézis és a limfodeplécia között. A 88, Breyanzi-kezelést kapó beteg közül 58 (65,9%) kapott daganatellenes terápiát a vizsgáló döntése szerint, betegségkontroll céljából.

A leukaferézisen átesett 104 beteg közül 88-an (84,6%) kaptak Breyanzi-t; a Breyanzi medián dózisa 99,5 ×10⁶ CAR-pozitív, életképes T-sejt (tartomány: 46-103 ×10⁶ CAR-pozitív, életképes T-sejt) volt. Négy beteg (3,8%) a specifikációtól kismértékben eltérő készítményt kapott. Tizenkét beteg (11,5%) a következő okok miatt nem részesült Breyanzi-kezelésben: 8 beteg (7,6%) elhalálozott, 1 beteg (0,9%) már nem felelt meg az alkalmassági kritériumoknak, 3 beteg (2,8%) pedig egyéb okok miatt.

A Breyanzi-t kapó 88 beteg közül 81 beteg volt értékelhető a hatásosság szempontjából – legalább 2 terápiás vonalbeli szisztémás kezelést kaptak, beleértve egy BTK-inhibitort is –, őket bevonták a hatásossági csoportba. Öt beteg nem volt értékelhető a hatásosság szempontjából, mivel ezeknél a betegeknél nem volt PET-pozitív betegség a kiinduláskor, vagy a PET-pozitív betegséget az IRC nem erősítette meg a betegségkontroll érdekében végzett daganatellenes kezelést követően; 1 beteg nem kapott korábban legalább 2 terápiás vonalbeli szisztémás kezelést és BTK-inhibitort, továbbá 1 beteg nem kapott korábban BTK-inhibitort.

A leukaferézistől a készítmény elérhetőségéig eltelt medián idő 24,5 nap volt (tartomány: 17–80 nap). Emellett a leukaferézistől a készítmény infúziójáig eltelt medián idő 39 nap volt (tartomány: 28–489 nap).

11. táblázat: Kiindulási demográfiai / betegséggel összefüggő jellemzők a TRANSCEND-MCL kohorszban

Jellemző	Leukaferézisen átesett összes beteg (N = 104)	Breyanzi-val kezelt betegek (N = 88)
Medián életkor, év (tartomány)	68,0 (36–86)	68,5 (36–86)
≥65 év, n (%)	71 (68,3)	64 (72,7)
≥75 év, n (%)	22 (21,2)	18 (20,5)
Nem, n (%)		
Férfi	81 (77,9)	67 (76,1)
Nő	23 (22,1)	21 (23,9)
Előzetes HSCT, n (%)		
Autológ HSCT	33 (31,7)	26 (29,5)
Allogén HSCT	8 (7,7)	6 (6,8)
ECOG-teljesítménystatusz (szűrőkor)		
ECOG 0, n (%)	56 (53,8)	48 (54,5)
ECOG 1, n (%)	47 (45,2)	40 (45,5)
ECOG 2, n (%)	1 (1,0)	0
Nagy kockázatot hordozó jellemzők, n (%)		
Ki67 proliferációs frakció ≥30%	82 (78,8)	66 (75,0)
TP53 mutáció	25 (24,0)	20 (22,7)
Blastoid morfológia	30 (28,8)	27 (30,7)
Komplex kariotípus	30 (28,8)	26 (29,5)
Másodlagos KIR lymphoma a Breyanzi infúzió idején, n (%)	7 (6,7)	7 (8,0)
Korábbi szisztémás kezelések medián száma (tartomány)	3 (1–11)	3 (1–11)

Jellemző	Leukaferézisen átesett összes beteg (N = 104)	Breyanzi-val kezelt betegek (N = 88)
Refrakter vagy relabáló beteg a legutóbbi előzetes terápiával szemben, n (%)		
Refrakter ^a	70 (67,3)	58 (65,9)
Relabáló ^b	34 (32,7)	30 (34,1)

^a Az állapotot akkor nevezték refrakternek, ha a beteg a teljes válasznál (CR) rosszabb választ ért el a legutolsó előzetes kezelés hatására.

^b Az állapotot akkor nevezték relabálónak, ha a beteg teljes választ (CR) ért el a legutolsó előzetes kezelés hatására.

A hatásosságot a teljes terápiásválasz-arány (ORR) alapján határozták meg, ami definíció szerint a Breyanzi infúzió beadása után elért, az IRC által értékelt legjobb teljes válasz (BOR), azaz a teljes választ (CR) vagy részleges választ (PR) mutató betegek százalékos aránya (12. táblázat). A vizsgálat alatti medián utánkövetési idő 19,5 hónap (tartomány: 0,4–72 hónap) volt.

A hatásossági csoportba bevont 81 beteg körében az első válaszig (CR vagy PR) eltelt medián idő 0,95 hónap volt (tartomány: 0,7–3,0 hónap) és az első CR válaszig eltelt medián idő 0,95 hónap volt (tartomány: 0,7–4,9 hónap). A válasz időtartama hosszabb volt a legjobb válaszként (BOR) CR-t elérő betegeknél azokkal a betegekkal szemben, akiknél a PR volt a BOR.

12. táblázat: TRANSCEND-MCL kohorsz: Válaszarány, a válasz időtartama (az IRC értékelése alapján)

	Leukaferézisen átesett összes beteg (N = 104)	Hatásossági csoport (N = 81)
Teljes terápiásválasz-arány^a, n (%) [95%-os CI]	73 (70,2) [60,4; 78,8]	67 (82,7) [72,7; 90,2]
Teljes válasz, n (%) [95%-os CI] ^b	64 (61,5) [51,5; 70,9]	58 (71,6) [60,5; 81,1]
Részleges válasz, n (%) [95%-os CI] ^b	9 (8,7) [4,0; 15,8]	9 (11,1) [5,2; 20,0]
Reszponderek száma		
A válasz időtartama (DOR) (hónap)		
Medián [95%-os CI] ^c	15,2 [7,0; 24,0]	11,5 [6,2; 24,0]
Tartomány	0,0+–24,0	0,0+–24,0
A tartós remisszió aránya ^d , % [95%-os CI]		
24. hónapos adat	44,8 (32,9; 55,9)	41,2 (29,2; 52,9)
A DOR utánkövetésének medián időtartama (hónap)		
Mediánérték [95%-os CI]	23,0 [22,8; 23,1]	22,9 [22,8; 23,0]
Tartomány	0,0+–24,0	0,0+–24,0

CI = konfidenciaintervallum; CR = teljes válasz; NR = nem érték el;

+ cenzúrázott értéket jelöl

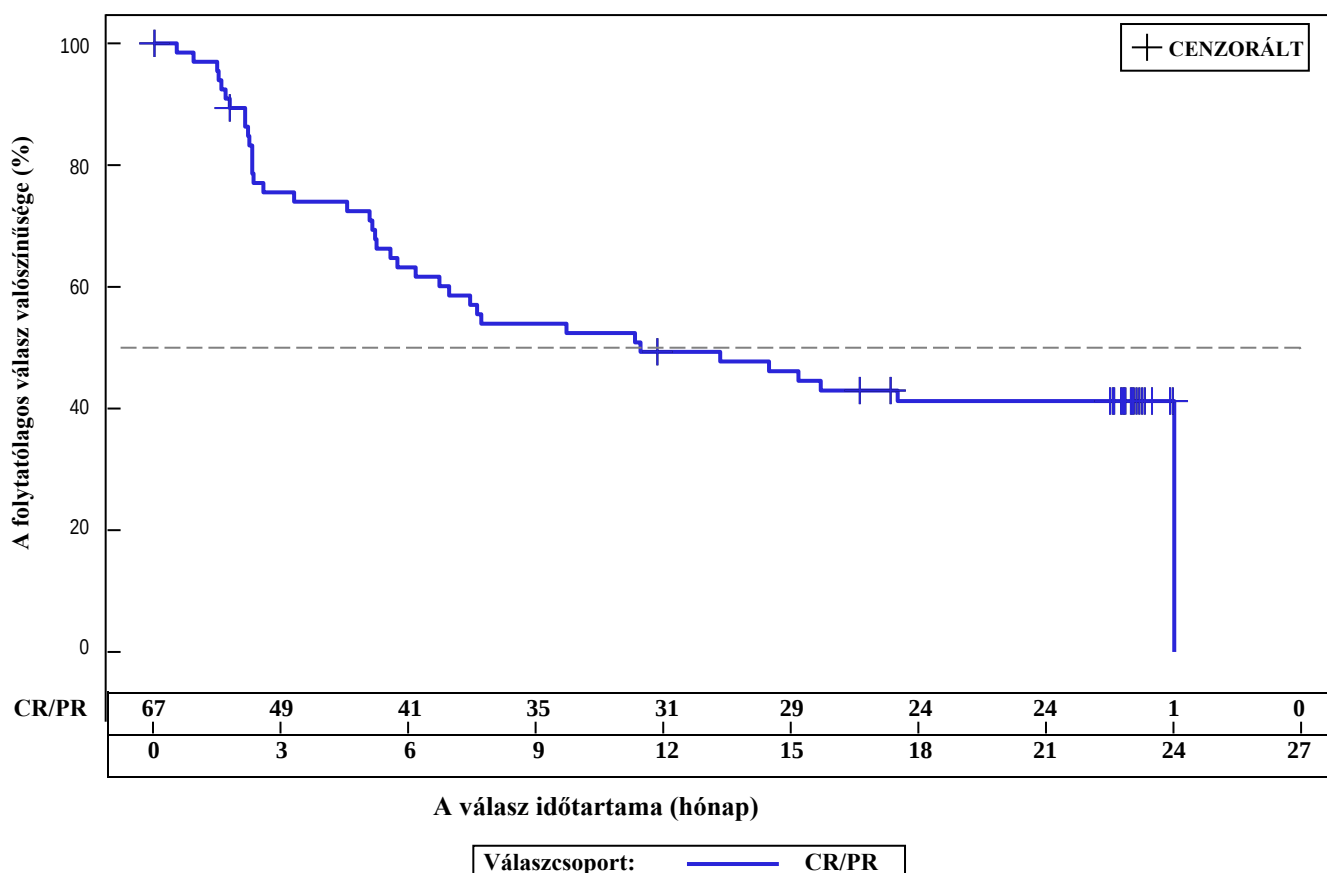
^a A Lugano 2014 kritériumok szerint, az IRC által meghatározva.

^b Kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallum az egzakt Clopper – Pearson-módszer alapján.

^c Medián, Q1, Q3 meghatározása KM- (*product-limit*) eljárással.

^d A válasz időtartamára vonatkozó KM-bebecslés alapján.

4. ábra A válasz időtartama az IRC értékelése szerint, TRANSCEND-MCL kohorsz hatásossági csoportja



CR = teljes válasz; PR = részleges válasz.

A daganatellenes kezelés elkezdése után bekövetkezett betegségprogressziót/halált eseménynek tekintették

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Breyanzi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően az érett B-sejtes neoplasmák kezelése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az infúziót követően a Breyanzi kezdetben expanziót mutatott, amelyet biexponenciális csökkenés követett.

LBCL

A TRANSCEND-LBCL kohorszban azoknál a betegeknél, akik az LBCL kezelésére előzőleg legalább két vonalbeli terápiát kaptak, a maximális expanzió medián ideje a perifériás vérben 11 nappal az első infúzió után következett be. A Breyanzi legfeljebb 2 évig volt jelen a perifériás vérben.

Azoknál a betegeknél, akik korábban egy terápiás vonalbeli kezelést kaptak LBCL kezelésére (TRANSFORM), a medián C_{max} a reszpondereknél ($n = 76$) 33 285 kópia/ μg volt, a nonreszpondereknél ($n = 7$) 95 618 kópia/ μg . A medián $AUC_{0-28\text{nap}}$ a reszpondereknél 268 887 nap $\times$ kópia/ μg , a nonreszpondereknél 733 406 nap $\times$ kópia/ μg volt.

A TRANSCEND vizsgálatban a reszpondereknél ($n = 150$) a medián C_{max} 2,85-szor magasabb volt, mint a nonreszponderek ($n = 45$) esetében (33 766,0 vs. 11 846,0 kópia/ μg). A reszpondereknél a medián $AUC_{0-28\text{nap}}$ 2,22-szor magasabb volt, mint a nonreszponderek esetében (257 769,0 vs. 116 237,3 nap $\times$ kópia/ μg).

A TRANSCEND vizsgálatban a 65 évesnél fiatalabb betegeknek (n = 145) a medián C_{max} 2,93-szor, a medián $AUC_{0-28nap}$ pedig 2,35-szor magasabb volt, mint a ≥ 65 éves betegek esetében (n = 102, ideértve 77, 65–74 éves, 24, 75–84 éves és 1, ≥ 85 éves beteget). A nem és a testtömeg nem mutatott egyértelmű összefüggést a C_{max} - és az $AUC_{0-28nap}$ -értékkel.

FL

A TRANSCEND-FL vizsgálatban azoknál a betegeknek, akik az FL kezelésére előzőleg legalább két terápiás vonalbeli terápiát kaptak, a maximális expanzió medián ideje a perifériás vérben 10 nappal az első infúzió után következett be. A Breyanzi legfeljebb 3 évig volt jelen a perifériás vérben.

Az FL kezelésére Breyanzi-terápiát kapó betegeknek (TRANSCEND-FL) a medián C_{max} a reszpondereknél (n = 100) 31 336 kópia/ μ g volt, a nonreszpondereknél (n = 2) 15 568 kópia/ μ g. A medián $AUC_{0-28 nap}$ a reszpondereknél (n = 96) 245 730 nap $\times$ kópia/ μ g, a nonreszpondereknél (n = 2) 161 935 nap $\times$ kópia/ μ g volt.

MCL

A TRANSCEND-MCL kohorszban azoknál a betegeknek, akik az MCL kezelésére előzőleg legalább két terápiás vonalbeli terápiát kaptak, a maximális expanzió medián ideje a perifériás vérben 10 nappal az első infúzió után következett be. A Breyanzi legfeljebb 2 évig volt jelen a perifériás vérben.

Az MCL kezelésére Breyanzi-terápiát kapó betegeknek (TRANSCEND-MCL kohorsz) a medián C_{max} a reszpondereknél (n = 67) 31 631 kópia/ μ g, a nonreszpondereknél (n = 8) 12 444 kópia/ μ g volt. A medián $AUC_{0-28 nap}$ a reszpondereknél (n = 67) 309 578 nap $\times$ kópia/ μ g, a nonreszpondereknél (n = 8) 142 462 nap $\times$ kópia/ μ g volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem végeztek genotoxicitási, sem karcinogenitási vizsgálatokat.

Az egészséges donoroktól és betegektől származó anyagokon végzett *in vitro* expanziós vizsgálatok nem nyújtottak bizonyítékot az átalakulásra és/vagy az immortalizációra, és nem mutattak ki preferenciális integrációt az érintett gének közelében a Breyanzi T-sejtekben.

A készítmény természetéből adódóan nem végeztek nem klinikai vizsgálatokat a termékenységgel, a reprodukcióval és a fejlődéssel kapcsolatban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Cryostor CS10
nátrium-klorid
nátrium-glükonát
nátrium-acetát-trihidrát
kálium-klorid
magnézium-klorid
humán albumin
N-acetil-DL-triptofán
kaprilsav
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg folyékony nitrogén gőzfázisában tárolva

13 hónap.

Kiolvasztás után

A készítményt kiolvasztás után azonnal be kell adni. Az eltartási idő nem haladhatja meg a 2 órát, szobahőmérsékleten (15 °C – 25 °C) való tárolás esetén.

Ne fagyassza le újra!

6.4 Különleges tárolási előírások

Annak biztosítása érdekében, hogy az életképes sejtek rendelkezésre álljanak a beteg számára, a Breyanzi-t folyékony nitrogén gőzfázisában ($\leq -130\text{ °C}$) kell tárolni, és fagyasztott állapotban kell tartani, amíg a beteg készen nem áll a kezelésre. A kiolvasztott gyógyszer nem fagyasztható újra.

A gyógyszer kiolvasztás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Breyanzi-t ciklikus olefin kopolimerből készült kriogén injekciós üvegekben szállítják. Az 5 ml-es injekciós üvegek mindegyike 4,6 ml sejtdiszperziót tartalmaz.

A CAR-pozitív, életképes T-sejtek (CD8+ sejtkomponens vagy CD4+ sejtkomponens) komponensenként legfeljebb 4 injekciós üveget tartalmazó külön dobozokba vannak csomagolva, a mélyhűtött készítmény CAR-pozitív, életképes T-sejt-koncentrációjától függően.

A CD8+ sejtkomponenst és CD4+ sejtkomponenst tartalmazó dobozok egy közös dobozba vannak csomagolva.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Óvintézkedések a gyógyszer előkészítése vagy alkalmazása előtt

- A Breyanzi-t az intézményen belül lezárt, törésbiztos és szivárgásmentes tartályban kell szállítani.
- Ez a gyógyszer humán vérsejteket tartalmaz. A fertőző betegségek potenciális átvitelének elkerülése érdekében az egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű, védőruházat és szemvédő eszköz viselése) a Breyanzi-val történő munkavégzés közben.

Előkészítés az alkalmazás előtt

Az injekciós üvegek kiolvasztása előtt

- Ellenőrizze, hogy a beteg személyazonossága megegyezik-e a szállítódobozon található betegazonosító adatokkal.
- A Breyanzi külön CD8+ és CD4+ sejtkomponens formájában előállított CAR-pozitív, életképes T-sejtekből áll. Minden sejtkomponenshez külön infúziófelszabadítási tanúsítvány tartozik (*release for infusion certificate*, RfIC). Olvassa el a (szállítódoboz belsejére ragasztott) RfIC-en,

hogyan sok fecskendőre lesz szüksége, és milyen mennyiséget kell beadnia a CD8+ és a CD4+ sejtkomponensből (a fecskendőcímkék az RfIC-hez vannak mellékelve).

- Előzetesen ellenőrizze az infúzió beadásának idejét, és időzítsa a Breyanzi kiolvasztásának kezdő időpontját úgy, hogy a készítmény rendelkezésre álljon az infúzióhoz, amikor a beteg arra készen áll.

Megjegyzés: Miután a CAR-pozitív, életképes T-sejteket (a CD8+ sejtkomponens és CD4+ sejtkomponens) tartalmazó injekciós üvegeket kiveszik a mélyhűtőből, teljesen ki kell azokat olvasztani, és a sejteket 2 órán belül be kell adni.

Az injekciós üvegek kiolvasztása

- Ellenőrizze, hogy a beteg személyazonossága megegyezik-e a külső dobozon és az infúzió felszabadítási tanúsítványán (RfIC) szereplő betegazonosító adatokkal.
- Vegye ki a CD8+ sejtkomponens tartalmazó dobozt és a CD4+ sejtkomponens tartalmazó dobozt a külső dobozból.
- Nyissa fel a belső dobozokat, és vizsgálja meg, hogy az injekciós üveg(ek) nem sérült(ek)-e meg. Ha az injekciós üvegek megsérültek, lépjen kapcsolatba a vállalattal.
- Óvatosan vegye ki az injekciós üvegeket a dobozból, helyezze az injekciós üvegeket egy ütéscsillapító alátétre, és olvassa ki szobahőmérsékleten. Az összes injekciós üveget egyszerre olvassa ki. **Ügyeljen arra, hogy a CD8+ és CD4+ sejtkomponens elkülönítve tartsa.**

A dózis előkészítése

- Az egyes komponensek CAR-pozitív, életképes T-sejtjeinek koncentrációja alapján előfordulhat, hogy egy dózishoz egynél több CD8+, illetve CD4+ sejtkomponens tartalmazó injekciós üvegre lesz szükség. Külön fecskendőt kell előkészíteni minden egyes CD8+ és CD4+ sejtkomponens tartalmazó injekciós üveghez, ami érkezett.

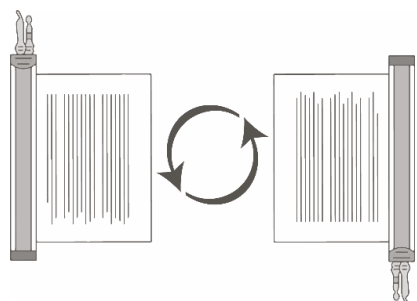
Megjegyzés: A felszívandó és infundálandó mennyiség eltérő lehet az egyes komponensek esetében.

- Egy 5 ml-es injekciós üveg összesen 4,6 ml felszívható mennyiségű CD8+ vagy CD4+ T-sejtkomponens tartalmaz. Az egyes komponensekre vonatkozó infúziófelszabadítási tanúsítványon (RfIC) fel van tüntetve az egyes fecskendőkbe felszívandó sejtek térfogata (ml). Az egyes injekciós üvegek esetében használja a lehető legkisebb Luer-lock végű fecskendőt (1–5 ml), ami alkalmas a megadott mennyiség felszívásához. Ne használjon 5 ml-es fecskendőt 3 ml-nél kisebb térfogat felszívásához.
- **Először a CD8+ sejtkomponenshez való fecskendő(ke)t készítse elő.** Ellenőrizze, hogy a CD8+ sejtkomponens fecskendőjéhez való címkén található betegazonosító adatok megegyeznek-e a CD8+ sejtkomponens tartalmazó injekciós üveg címkéjén szereplő betegazonosító adatokkal. Mielőtt felszívna a szükséges mennyiséget a fecskendő(k)be, ragassza fel a CD8+ sejtkomponens fecskendőjére/fecskendőire a fecskendő címkéjét/címkéit.
- Ismételje meg az eljárást a CD4+ sejtkomponens esetében is.

Megjegyzés: Fontos ellenőrizni, hogy az egyes komponensekből felszívott térfogat megegyezik-e a megfelelő infúziófelszabadítási tanúsítványban (RfIC) megadott térfogattal.

Az egyes injekciós üvegekből a szükséges sejtmennyiséget a következő utasításokat követve kell felszívni külön fecskendőkbe:

1. Tartsa függőlegesen a kiolvasztott injekciós üveget, és óvatosan fordítsa fejjel lefelé, hogy felkeverje a sejtkelesztményt. Látható összecsapzódás esetén fordítsa többször fejjel lefelé az injekciós üveget, amíg a csomók szét nem oszlanak, és a sejtek láthatóan egyenletesen újra nem szuszpendálódnak.

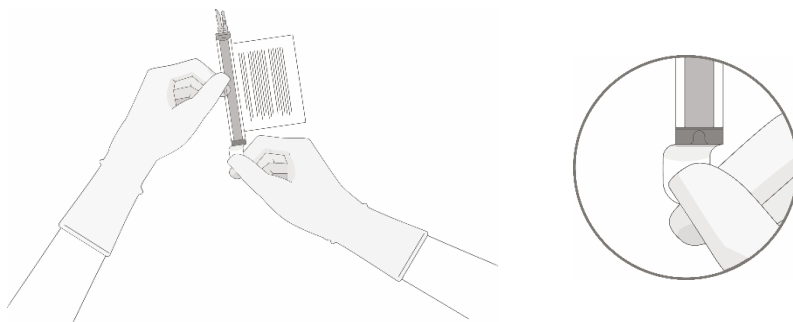


Felfelé néző
injekciós üveg

Fejjel lefelé fordított
injekciós üveg

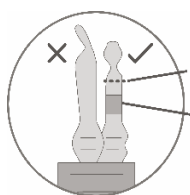
2. Szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy a kiolvasztott injekciós üveg nem sérült-e meg vagy nem szivárog-e. Ne használja fel, ha az injekciós üveg megsérült, vagy ha a csomók nem oszlanak szét. Ebben az esetben forduljon a vállalatához. Az injekciós üvegekben található folyadéknak enyhén opálosnak vagy opálosnak, színtelennek vagy sárgának, illetve barnássárgának kell lennie.
3. Távolítsa el a polialumínium borítást (ha van) az injekciós üveg aljáról, és törölje le alkoholos törülkövvel a szeptumot. Mielőtt továbblép, várja meg, amíg megszárad.

MEGJEGYZÉS: A polialumínium borítás hiánya nem befolyásolja az injekciós üveg sterilizálását.

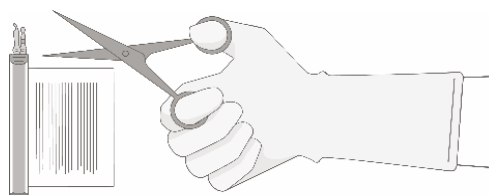


4. Az injekciós üveget függőlegesen tartva vágja el az injekciós üveg tetején található csövet a lezárásnál, közvetlenül a szűrő fölött, megnyitva ezzel az injekciós üveg levegőztető nyílását.

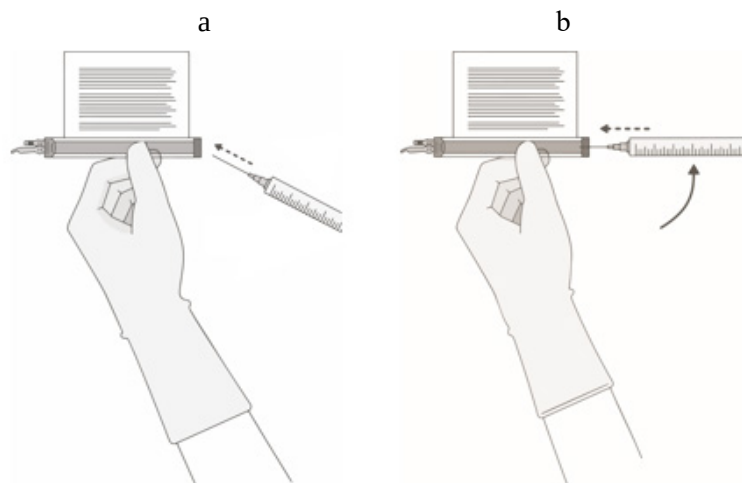
MEGJEGYZÉS: Ügyeljen arra, hogy a megfelelő csövet válassza, azt, amelyikben a szűrő található. CSAK a **szűrővel** rendelkező csövet vágja el.



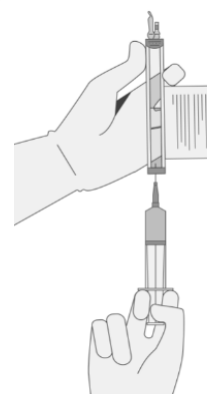
ITT VÁGJA EL
Szűrő



5. Tartson egy 20 G-s, 2,5–4 cm-es tűt úgy, hogy a tű hegyén lévő nyílás a beszúrás pillanatában felfelé, a kinyerési port szeptumától eltérő irányba mutasson.
 - a. A kinyerési port szeptumának átszúrásához szúrja be a tűt 45°–60°-os szögben a szeptumba.
 - b. Fokozatosan növelje a tű és az injekciós üveg által bezárt szöget (emelje a vízszintes helyzetig), miközben a tű behatol az injekciós üvegbe.



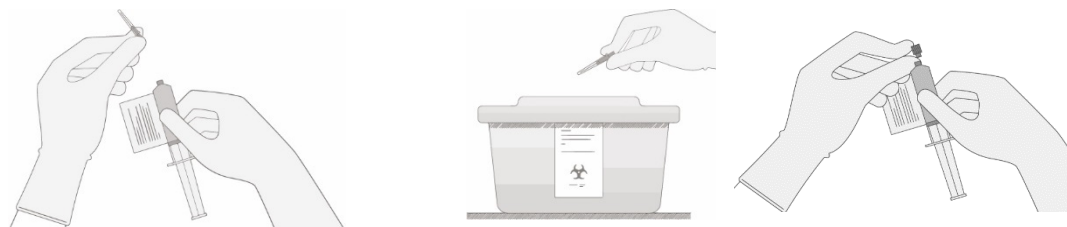
6. ANÉLKÜL, hogy levegőt szívna a fecskendőbe, lassan szívja fel a céltérfogatot (az infúzió felszabadítási tanúsítványában [RfIC] megadott mennyiséget).



7. Mielőtt továbblépne, gondosan ellenőrizze, hogy nem láthatók-e idegen részecskék a fecskendőben. Ha idegen részecske van jelen, lépjen kapcsolatba a vállalattal.
8. Ellenőrizze, hogy a CD8+/CD4+ sejtkomponens térfogata megegyezik-e az infúzió felszabadítási tanúsítványában (RfIC) az adott komponensre vonatkozóan megadott térfogattal.

A térfogat ellenőrzése után állítsa az injekciós üveget és a fecskendőt vízszintes helyzetbe, majd húzza ki a fecskendőt/tűt az injekciós üvegből.

Óvatosan válassza le a tűt a fecskendőről, és tegyen kupakot a fecskendőre.



9. Tartsa továbbra is vízszintesen az injekciós üveget, és tegye vissza a dobozba, hogy elkerülje a szivárgást az injekciós üvegből.
10. A Breyanzi fel nem használt részét kezelje hulladékként (lásd 6.6 pont).

Alkalmazás

A beadással kapcsolatos további információkat lásd a 4.2 pontban.

- Az egyes CD8+ vagy CD4+ sejtkomponensek beadása előtt és után öblítse át a teljes infúziós szerelvényt 9 mg/ml-es (0,9%) intravénás nátrium-klorid oldatos injekcióval.
- Először a CD8+ sejtkomponenst adja be. A CD8+ sejtkomponens teljes mennyiségét intravénásan kell beadni körülbelül 0,5 ml/perces infúziós sebességgel a legközelebbi porton vagy Y-csatlakozón (*piggyback*) keresztül.
- Ha egynél több fecskendőre van szükség a CD8+ sejtkomponens teljes dózisához, az egyes fecskendőkben lévő mennyiséget adja be egymás után, anélkül, hogy időt hagyna ki a fecskendők tartalmának beadása között (kivéve, ha klinikai ok, pl. infúzióra adott reakció miatt le kell állítani a beadást). A CD8+ sejtkomponens beadása után öblítse át a szerelvényt 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval.
- A CD4+ sejtkomponenst adja be közvetlenül a CD8+ sejtkomponens beadásának befejezése után, a CD8+ sejtkomponens beadásához alkalmazott lépésekben és infúziós sebességgel. A CD4+ sejtkomponens beadása után öblítse át a szerelvényt annyi 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval, amennyivel teljesen át tudja mosni a szerelvényt és az iv. katétert. Az infúzió beadásához szükséges idő eltérő; rendszerint kevesebb mint 15 perc komponensenként.

Intézkedések véletlen expozíció esetén

- Véletlen expozíció esetén a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni. A Breyanzi-val esetlegesen érintkezésbe került munkafelületeket és anyagokat megfelelő fertőtlenítőszerrel dekontaminálni kell.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

- A fel nem használt gyógyszert és a Breyanzi-val érintkezésbe került anyagokat (szilárd és folyékony hulladék) potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni, a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1631/001

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. április 4.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<https://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓJA
ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyagok gyártójának neve és címe

Juno Therapeutics Inc.
1522 217th Pl. SE
Bothell
WA 98021
Egyesült Államok

Celgene Corporation
556 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901
Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2. pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések

Főbb elemek:

A tocilizumab rendelkezésre állása és a felhasználó intézmény minősítése az ellenőrzött elosztási programon keresztül

A forgalombahozatali engedély jogosultja gondoskodik arról, hogy a Breyanzi-t kiadó kórházak és kapcsolódó ellátóhelyeik a megállapodás szerinti ellenőrzött elosztási programnak megfelelően minősítettek legyenek:

- azonnali, helyszíni hozzáférés biztosítása betegenként 1 dózis tocilizumabhoz a Breyanzi infúzió alkalmazása előtt. Az ellátóhely számára biztosítani kell a hozzáférést egy további tocilizumab-dózishoz is az előző dózistól számított 8 órán belül. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab nem áll rendelkezésre – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt, az ellátóhely számára biztosítani kell, hogy a helyszínen hozzáférhetőek legyenek a CRS kezelésére szolgáló megfelelő alternatív intézkedések.
- a betegek kezelésében részt vevő egészségügyi szakemberek számára az oktatási program előzetes teljesítése.

Oktatási program

A Breyanzi minden tagállamban történő forgalomba hozatala előtt a forgalombahozatali engedély jogosultjának meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal az ismertető anyagok tartalmáról és formájáról.

Oktatási program egészségügyi szakemberek számára

Minden olyan egészségügyi szakembert, aki felírhatja, kiadhatja és alkalmazhatja a Breyanzi-t, el kell látni egészségügyi szakembereknek szóló útmutatóval, amely információkat tartalmaz az alábbiakról:

- a CRS és a súlyos neurológiai mellékhatások, így az ICANS azonosítása;
- a CRS és a súlyos neurológiai mellékhatások, így az ICANS kezelése;
- a CRS és a súlyos neurológiai mellékhatások, így az ICANS megfelelő monitorozása;
- minden releváns információ átadása a betegeknek;
- azonnali, helyszíni hozzáférés biztosítása betegenként 1 dózis tocilizumabhoz a Breyanzi infúzió alkalmazása előtt. Az ellátóhelynek hozzáférést kell biztosítani a tocilizumab egy további dózisához az egyes előző dózisokat követő 8 órán belül. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab nem áll rendelkezésre – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt, biztosítani kell, hogy a helyszínen hozzáférhetőek legyenek a CRS kezelésére szolgáló megfelelő alternatív intézkedések;
- a T-sejtes eredetű szekunder malignitások kockázata;

- elérhetőségi adatok a tumorminta vizsgálatához T-sejt eredetű másodlagos malignitás kialakulását követően;
- információ nyújtása a hosszú távú biztonságossági és hatásossági utánpótló vizsgálatról és az ilyen vizsgálathoz való hozzájárulás fontosságáról;
- annak biztosítása, hogy a nemkívánatos eseményeket kellőképpen és megfelelően jelentsék;
- a kiolvasztási eljárásról szóló részletes utasítások megadásának biztosítása.

Oktatási program betegek számára

Minden betegnek, aki Breyanzi-t kap, át kell adni egy betegkártyát, amely a következő fő üzeneteket tartalmazza:

- a CRS kockázatait és a Breyanzi-val összefüggő súlyos neurológiai mellékhatásokat;
- a gyanított CRS és neurotoxicitás tüneteit azonnal jelenteni kell kezelőorvosuknak;
- annak szükségességéről, hogy a Breyanzi infúzió beadását követően legalább 2 hétig a Breyanzi beadási helyének közelében kell maradnia;
- a betegkártyát mindig magánál kell tartania;
- emlékeztető a betegek számára, hogy minden egészségügyi szakembernek mutassák be a betegkártyát, beleértve a sürgősségi ellátásokat is, valamint tájékoztatás az egészségügyi szakemberek számára arról, hogy a beteget Breyanzi-val kezelték;
- mezők a gyógyszer felíró orvos elérhetőségi adatainak és a gyártási szám feltüntetéséhez.

• **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A készítményminőség következtettségének és a klinikai kimenetek további értékelése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának gyártásítétel-elemzést és az ahhoz tartozó klinikai biztonságossági és hatásossági adatokat kell benyújtania a Breyanzi végleges készítmény legalább harminc (30) tételéből, amelyet egy beavatkozással nem járó vizsgálatban részt vevő betegek kezelésére alkalmaztak, meglévő regisztervizsgálatokból származó adatok másodlagos felhasználása alapján, egy elfogadott vizsgálati terv szerint. Ezen adatok alapján a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a végleges készítményspecifikáció felülvizsgálatának szükségességét felmérő értékelést is. Az időközi jelentéseket körülbelül 15 tételszám után kell benyújtani, és minden jelentős, tendencián kívüli eredményt haladéktalanul jelenteni kell.	Időközi jelentéseket kell beküldeni a kockázatkezelési terv szerint. Végső jelentés: 2026. december 31.
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): A Breyanzi jóváhagyott javallataiban való hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának további jellemzése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának regisztervizsgálatból származó adatokon alapuló progresszív vizsgálatot kell végeznie elfogadott vizsgálati terv szerint, és az eredményeket be kell nyújtania.	Jelentések frissítése: Időközi jelentéseket kell beküldeni a kockázatkezelési terv szerint. Végső jelentés: 2043 negyedik negyedévéig

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ sejt/ml / $1,1-70 \times 10^6$ sejt/ml diszperziós infúzió
lizokabtagén maraleucel (CAR+, életképes T-sejtek)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

CD19 elleni kiméra antigénreceptort (CAR) kódoló, lentivirális vektorral genetikailag módosított, CD8+ és CD4+ sejtkomponensből álló autológ humán T-sejtek, komponensenként $1,1-70 \times 10^6$ CAR+, életképes T-sejt/ml hatáserősséggel.

Ez a gyógyszer humán eredetű sejteket tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Emellett tartalmaz: Cryostor CS10, nátrium-klorid, nátrium-glükonát, nátrium-acetát-trihidrát, kálium-klorid, magnézium-klorid, humán albumin, N-acetil-DL-triptofán, kaprilsav, injekcióhoz való víz. **A** további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós infúzió Tartalma:

1–4 db, CD8+ sejtkomponenst tartalmazó injekciós üveg és 1–4 db, CD4+ sejtkomponenst tartalmazó injekciós üveg.

Tartalom: 4,6 ml sejtdiszperzió injekciós üvegenként.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.

Nem szabad besugározni!

NE használjon leukodeplációs szűrőt!

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót, illetve az infúzió felszabadítási tanúsítványát.

ÁLLJ! Ellenőrizze a beteg személyazonosságát az infundálás előtt!

Először a CD8+ sejtkomponenst adja be.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

	CD8+ sejtkomponens	CD4+ sejtkomponens
EXP		

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Fagyasztva, folyékony nitrogén gőzfázisában tárolandó és szállítandó ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Ne fagyassza le újra!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer humán vérsejteket tartalmaz.
A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1631/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ- ÉS KÉSZÍTMÉNYKÓDJA

Ellenőrizze a beteg személyazonosságát:

SEC:

Keresztnév:

Vezetéknév:

A beteg születési ideje:

JOIN:

Aph ID/DIN:

	CD8+ sejtkomponens	CD4+ sejtkomponens
Lot		

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A BELSŐ DOBOZON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (CD8+ SEJTKOMPONENS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Breyanzi 1,1–70 ×10⁶ sejt/ml / 1,1–70 ×10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió
lizokabtagén maraleucel (CAR+ életképes T-sejtek)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

CD19 elleni kiméra antigénreceptort (CAR) kódoló lentivirális vektorral genetikailag módosított autológ humán T-sejtek

CD8+ sejt komponens

5,1–322 ×10⁶ CAR+, életképes T-sejtet tartalmaz 4,6 ml-ben (1,1–70 ×10⁶ sejt/ml) injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Emellett tartalmaz: Cryostor CS10, nátrium-klorid, nátrium-glükonát, nátrium-acetát-trihidrát, kálium-klorid, magnézium-klorid, humán albumin, N-acetil-DL-triptofán, kaprilsav, injekcióhoz való víz. További információért lásd a külső dobozt és a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós infúzió

1–4 db, CAR+, életképes T-sejteket (CD8+ sejt komponens) tartalmazó injekciós üveg
Tartalom: 4,6 ml sejtdiszperzió injekciós üvegenként.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.

Nem szabad besugározni!

NE használjon leukodeplációs szűrőt!

Alkalmazás előtt olvassa el a külső doboz címkéjét, az infúzió felszabadítási tanúsítványát és a mellékelt betegtájékoztatót!

1. A CD8+-t elsőként kell beadni!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Fagyasztva, folyékony nitrogén gőzfázisában ($\leq -130\text{ °C}$) tárolandó és szállítandó.
Ne fagyassza le újra!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer humán véresejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1631/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ- ÉS KÉSZÍTMÉNYKÓDJA

Ellenőrizze a beteg személyazonosságát:
Keresztnév:
Vezetéknév:
A beteg születési ideje:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető

A BELSŐ DOBOZON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (CD4+ SEJTKOMPONENS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Breyanzi 1,1–70 ×10⁶ sejt/ml / 1,1–70 ×10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió
lizokabtagén maraleucel (CAR+, életképes T-sejtek)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

CD19 elleni kiméra antigénreceptort (CAR) kódoló lentivirális vektorral genetikailag módosított autológ humán T-sejtek

CD4+ sejt komponens

5,1–322 ×10⁶ CAR+, életképes T-sejtet tartalmaz 4,6 ml-ben (1,1–70 ×10⁶ sejt/ml) injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Emellett tartalmaz: Cryostor CS10, nátrium-klorid, nátrium-glükonát, nátrium-acetát-trihidrát, kálium-klorid, magnézium-klorid, humán albumin, N-acetil-DL-triptofán, kaprilsav, injekcióhoz való víz. További információért lásd a külső dobozt és a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós infúzió

1–4 db CAR+, életképes T-sejteket (**CD4+ sejt komponens**) tartalmazó injekciós üveg

Tartalom: 4,6 ml sejtdiszperzió injekciós üvegenként.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.

Nem szabad besugározni!

NE használjon leukodeplációs szűrőt!

Alkalmazás előtt olvassa el a külső doboz címkéjét, az infúzió felszabadítási tanúsítványát és a mellékelt betegtájékoztatót.

2. A CD4+-t másodikként kell beadni!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Fagyasztva, folyékony nitrogén gőzfázisában ($\leq -130\text{ °C}$) tárolandó és szállítandó.
Ne fagyassza le újra!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer humán vérszövetet tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1631/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ- ÉS KÉSZÍTMÉNYKÓDJA

Ellenőrizze a beteg személyazonosságát!
Keresztnév:
Vezetéknév:
A beteg születési ideje:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE (CD8+ SEJTKOMPONENS)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ sejt/ml / $1,1-70 \times 10^6$ sejt/ml infúzióhoz
lizokabtagén maraleucel (CAR+, életképes T-sejtek)
iv.

2. AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

1. A CD8+-t elsőként kell beadni!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ- ÉS KÉSZÍTMÉNYKÓDJA

Ellenőrizze a beteg személyazonosságát!
Keresztnév:
Vezetéknév:
A beteg születési ideje:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

CD8+ sejtkomponens $5,1-322 \times 10^6$ sejt/4,6 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag autológ alkalmazásra.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE (CD4+ SEJTKOMPONENS)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ sejt/ml/ $1,1-70 \times 10^6$ sejt/ml infúzióhoz
lizokabtagén maraleucel (CAR+, életképes T-sejtek)
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

2. A CD4+-t másodikként kell beadni!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ- ÉS KÉSZÍTMÉNYKÓDJA

Ellenőrizze a beteg személyazonosságát!
Keresztnév:
Vezetéknév:
A beteg születési ideje:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

CD4+ sejtkomponens $5,1-322 \times 10^6$ sejt/4,6 ml.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag autológ alkalmazásra.

**AZ EGY BETEGHEZ TARTOZÓ EGYES SZÁLLÍTMÁNYOKHOZ MELLÉKELT
INFÚZIÓFELSZABADÍTÁSI TANÚSÍTVÁNYON (RELEASE FOR INFUSION
CERTIFICATE, RfIC)**

FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ sejt/ml / $1,1-70 \times 10^6$ sejt/ml diszperziós infúzió
lizokabtagén maraleucel (CAR+, életképes T-sejtek)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

CD19 elleni kiméra antigénreceptort (CAR) kódoló lentivirális vektorral genetikailag módosított,
CD8+ és CD4+ sejtkomponensből álló autológ humán T-sejtek, komponensenként $1,1-70 \times 10^6$ CAR+, életképes T-sejt/ml hatáserősséggel.

**3. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE
VONATKOZTATVA, ÉS A GYÓGYSZER DÓZISA**

Diszperziós infúzió
1–4 db, CAR+, életképes T-sejteket tartalmazó injekciós üveg
Tartalom: 4,6 ml sejt-diszperzió injekciós üvegenként.

CD8+ sejtkomponens

CD4+ sejtkomponens

$5,1-322 \times 10^6$ CAR+, életképes T-sejtet tartalmaz 4,6 ml-ben ($1,1-70 \times 10^6$ sejt/ml) injekciós
üvegenként.

A gyógyszer dózisa:

A teljes körű adagolási útmutatót lásd a gyógyszer alkalmazási előírásában.

Dózis	[változó mező] $\times 10^6$ CAR+, életképes T-sejt			
CAR+, életképes T-sejtek koncentrációja	[változó mező] $\times 10^6$ CAR+, életképes T-sejt/ml			
A beadandó teljes térfogat	[változó mező] ml	A szükséges injekciós üvegek száma:		[változó mező]
Az egyes injekciós üvegekből beadandó térfogat	Első injekciós üveg	[változó mező] ml	Harmadik injekciós üveg	[változó mező] ml vagy ☒ n.a.*
	Második injekciós üveg	[változó mező] ml vagy ☒ n.a.	Negyedik injekciós üveg	[változó mező] ml vagy ☒ n.a.
Fontos: Minden injekciós üveghez külön fecskendőket használjon! Győződjön meg róla, hogy csak „Az egyes injekciós üvegekből beadandó térfogat” mellett feltüntetett mennyiség kerül infundálásra.				

* n.a.: nincs adat

A csomagolásban található fecskendőcímké/-címkék

CD8+ sejtkomponens infúziós térfogat fecskendőnként és fecskendőcímkék

CD4+ sejtkomponens infúziós térfogat fecskendőnként és fecskendőcímkék

Megjegyzés: Minden injekciós üveghez külön fecskendőt használjon! Győződjön meg róla, hogy csak „Az egyes injekciós üvegekből beadandó térfogat” mellett feltüntetett mennyiség kerül infundálásra.

Első fecskendő térfogata [változó mező] ml	Ragassza ide a CD8+ sejtkomponenst tartalmazó 1. sz. fecskendő címkéjét Ragassza ide a CD4+ sejtkomponenst tartalmazó 1. sz. fecskendő címkéjét Itt húzza le
Második fecskendő térfogata [változó mező] ml vagy HÚZZA KI	Ragassza ide a CD8+ sejtkomponenst tartalmazó 2. sz. fecskendő címkéjét Ragassza ide a CD4+ sejtkomponenst tartalmazó 2. sz. fecskendő címkéjét Itt húzza le
Harmadik fecskendő térfogata [változó mező] ml vagy HÚZZA KI	Ragassza ide a CD8+ sejtkomponenst tartalmazó 3. sz. fecskendő címkéjét Ragassza ide a CD4+ sejtkomponenst tartalmazó 3. sz. fecskendő címkéjét Itt húzza le
Negyedik fecskendő térfogata [változó mező] ml vagy HÚZZA KI	Ragassza ide a CD8+ sejtkomponenst tartalmazó 4. sz. fecskendő címkéjét Ragassza ide a CD4+ sejtkomponenst tartalmazó 4. sz. fecskendő címkéjét Itt húzza le

4. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a kísérőiratokat!

Intravénás alkalmazásra.

Nem szabad besugározni!

NE használjon leukodeplációs szűrőt!

Alkalmazás előtt olvassa el a külső doboz címkéjét, az infúzió felszabadítási tanúsítványát (RfIC) és a mellékelt betegájékoztatót.

5. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

ŐRIZZE MEG EZT A DOKUMENTUMOT, AMELY A BREYANZI ALKALMAZÁSÁNAK ELŐKÉSZÍTÉSEKOR LEGYEN ELÉRHETŐ.

Esetleges aggályainak bejelentése érdekében, vagy ha kérdései vannak, hívja a következő számot:

A jelen nyomtatvány egy példányát mellékelje a beteg orvosi kartonjához.

Kizárólag autológ alkalmazásra.

6. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Fagyasztva, folyékony nitrogén gőzfázisában ($\leq -130\text{ °C}$) tárolandó és szállítandó. Ne fagyassza le újra!

7. LEJÁRATI IDŐ ÉS EGYÉB TÉTELSPECIFIKUS INFORMÁCIÓK

A készítmény adatai

Gyártó:	
Gyártás időpontja:	
Lejáratási idő:	

8. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer humán vérsejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

9. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ- ÉS KÉSZÍTMÉNYKÓDJA

A beteg adatai

Keresztnév:		Vezetéknév:	
A beteg születési ideje:		Lot:	
JOIN:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

10. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1631/001

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ sejt/ml / $1,1-70 \times 10^6$ sejt/ml diszperziós infúzió
lizokabtagén maraleucel (kiméra antigénreceptor- [CAR-] pozitív, életképes T-sejtek)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni Önnél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa adni fog Önnek egy betegkártyát. Olvassa el a kártyát figyelmesen, és tartsa be a rajta található utasításokat.
- Mindig mutassa be a betegkártyát a kezelőorvosnak vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, amikor felkeresi őket, vagy ha kórházba kerül.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Breyanzi, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Breyanzi alkalmazása előtt
3. Hogyan adják be a Breyanzi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Breyanzi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Breyanzi, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Mi a Breyanzi?

A Breyanzi lizokabtagén maraleucel hatóanyagot tartalmaz, amely úgynevezett „genetikailag módosított sejterápia” típusú gyógyszer.

A Breyanzi-t az Ön saját fehérvérsejtjeiből állítják elő. Ennek részeként vért vesznek Öntől, abból elkülönítik a fehérvérsejteket, majd azokat elküldik egy laboratóriumba, hogy módosítsák azokat a Breyanzi előállításához.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Breyanzi?

A Breyanzi-t a vér rosszindulatú daganatos megbetegedésének egy bizonyos típusa esetén, úgynevezett limfómában szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák. Ez a betegség a nyirokszövetet érinti, és a fehérvérsejtek számának szabályozatlan növekedését okozza. A Breyanzi a következő betegségek esetén alkalmazható:

- diffúz, nagy B-sejtes limfóma;
- magas malignitású (nagyértékben rosszindulatú) B-sejtes limfóma;
- elsődleges mediasztinális nagy B-sejtes limfóma;
- follikuláris limfóma;
- köpenysejtes limfóma.

Hogyan hat a Breyanzi?

- A Breyanzi-sejteket genetikailag módosították, hogy felismerjék a limfómasejteket az Ön szervezetében.
- Amikor ezeket a sejteket visszajuttatják a vérbe, azok képesek lesznek felismerni és megtámadni a limfómasejteket.

2. Tudnivalók a Breyanzi alkalmazása előtt

Nem kaphat Breyanzi-t:

- ha allergiás a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármelyik összetevőjére. Ha úgy gondolja, hogy allergiás lehet, kérjen tanácsot orvosától;
- ha nem kaphat olyan kezelést (a neve limfodepleációs kemoterápia), amely a vérben található fehérvérsejtek számának csökkentésére szolgál (lásd még a 3., „Hogyan adják be a Breyanzi-t?” című részt).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt Breyanzi-t kapna, tájékoztassa kezelőorvosát, ha:

- tüdő- vagy szívproblémája van;
- alacsony a vérnyomása;
- fertőzése vagy más gyulladásos betegsége van. A fertőzést a Breyanzi beadása előtt kezelni fogják;
- más személytől származó őssejt-transzplantáción esett át az elmúlt 4 hónapban – a transzplantált sejtek megtámadhatják a szervezetét („*graft versus host* betegség”), és olyan tüneteket okoznak, mint a kiütés, hányinger, hányás, hasmenés és véres széklet;
- észreveszi, hogy daganatos betegségének tünetei rosszabbodnak. A tünetek közé tartozhat a láz, gyengeség, éjszakai verejtékezés, hirtelen súlyvesztés;
- ha volt hepatitisz-B- vagy hepatitisz-C-fertőzése vagy humán immundeficiencia-vírus- (HIV-) fertőzése;
- védőoltást kapott az elmúlt 6 hétben, vagy azt tervezi, hogy a következő néhány hónapban oltást adat be. További információkat lásd alább az **Élő kórokozót tartalmazó vakcinák** című részben.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy ha bizonytalan ebben), beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Breyanzi infúziót kapna.

A Breyanzi-val kezelt betegeknél új, az alapbetegségtől eltérő típusú daganatos betegség alakulhat ki. Beszámoltak olyan esetekről, amikor a Breyanzi-val és hasonló gyógyszerekkel végzett kezelés után a betegeknél a T-sejteknek nevezett fehérvérsejtekből kiinduló daganatos betegség alakult ki. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen újonnan jelentkező nyirokcsomó-duzzanatot, vagy a bőrén változást – például újonnan jelentkező kiütéseket vagy csomókat – észlel.

Vizsgálatok és ellenőrzés

A Breyanzi beadása előtt kezelőorvosa:

- ellenőrizni fogja a tüdejét, a szívét és a vérnyomását;
- a fertőzés jeleit keresi – a Breyanzi beadása előtt minden fertőzést kezelni fog;
- megnézi, hogy nincsenek-e jelen az úgynevezett *graft versus host* betegség jelei, amely más személytől származó őssejtek beültetése után fordulhat elő;
- ellenőrzi a húgysavszintet a vérben, és hogy mennyi daganatos sejt van az Ön vérében. Ezzel kimutatható, hogy hajlamos-e Ön az úgynevezett tumorlízis-szindróma kialakulására. Előfordulhat, hogy gyógyszert kap a szindróma megelőzésére;
- ellenőrzi, hogy a daganatos betegség rosszabbodik-e;
- hepatitisz-B- és hepatitisz-C-, illetve HIV-fertőzést kimutató vizsgálatot végez.

A Breyanzi beadása után

- Ha bizonyos súlyos mellékhatásokat tapasztal, azonnal tájékoztatnia kell kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, mert előfordulhat, hogy kezelésre lesz szüksége. Lásd „Súlyos mellékhatások” a 4. pontban.
- Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a vérképet, mivel csökkenhet a vörsejtek száma.
- Legalább 2 hétig maradjon elérhető közelségben ahhoz az ellátóhelyhez, ahol a Breyanzi-kezelést kapta. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa ennél hosszabb közeli tartózkodást javasol majd, hogy a kezelés utáni ellátás biztosan megfeleljen az Ön egyéni szükségletének. Lásd 3. és 4. pont.
- Ne adjon vért, szervet, szöveteket vagy sejteket átültetés (transzplantáció) céljából.

Öntől beleegyezést fognak kérni ahhoz, hogy nyilvántartásba vehessék legalább 15 évre, hogy jobban megérthessék a Breyanzi hosszú távú hatásait.

Gyermekek és serdülők

A Breyanzi nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Breyanzi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

A Breyanzi beadása előtt kapott gyógyszerekkel kapcsolatos információkat lásd a 3. pontban.

Az immunrendszert befolyásoló gyógyszerek

A Breyanzi beadása előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha olyan gyógyszert szed, amely gyengíti az immunrendszert, mint például:

- kortikoszteroidok.

Ez azért van, mert ezek a gyógyszerek csökkenthetik a Breyanzi hatását.

Daganatkezelésre szolgáló egyéb gyógyszerek

Bizonyos daganatellenes gyógyszerek csökkenthetik a Breyanzi hatását. Kezelőorvosa fontolóra fogja venni, hogy Önnek szüksége van-e más daganatellenes kezelésekre.

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák

Nem kaphat úgynevezett élő kórokozót tartalmazó vakcinákat:

- 6 héttel a Breyanzi-kezelésre való előkészítés céljából adott rövid kemoterápiás kezelés (úgynevezett limfodeplációs kemoterápia) előtt;
- a Breyanzi-kezelés alatt;
- a kezelés után, amíg az immunrendszer regenerálódik.

Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen oltást fel kell vennie.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer vagy a limfodeplációs kemoterápia alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A Breyanzi hatásai terhes vagy szoptató nőknél nem ismertek, és a gyógyszer károsíthatja a magzatot vagy a szoptatott gyermeket.

- Ha Ön terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet a Breyanzi-kezelés után, azonnal beszéljen kezelőorvosával.
- A kezelés megkezdése előtt Önnel terhességi tesztet fognak végeztetni. A Breyanzi-t csak akkor szabad adni, ha az eredmény szerint Ön nem terhes.

Beszélje meg a fogamzásgátlás szükségességét kezelőorvosával.

Beszéljen a terhességről kezelőorvosával, ha Ön Breyanzi-t kapott.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kezelés után legalább 4 hétig ne vezessen, ne kezeljen gépeket, és ne vegyen részt olyan tevékenységben, amelyeknél ébernek kell lennie. A Breyanzi álmosíthat, csökkentheti az éberséget, zavartságot és rohamokat (görcsrohamok) okozhat. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa ennél hosszabb időre is óva inti majd a vezetéstől.

A Breyanzi nátriumot, káliumot és dimetil-szulfoxidot (DMSO) tartalmaz

Ez a gyógyszer legfeljebb 12,5 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel az ajánlott, maximális napi nátriumbevitel 0,6%-ának felnőtteknél. Adagonként legfeljebb 8 darab injekciós üveg tartalma adható be ebből a gyógyszerből, ami összesen 100 mg nátriumot vagy a nátrium felnőtteknél ajánlott maximális napi bevitelének 5%-át tartalmazza.

A készítmény legfeljebb 0,2 mmol (vagy 6,5 mg) káliumot tartalmaz adagonként. Kezelőorvosa figyelembe fogja venni ezt a káliumtartalmat, ha az Ön veseműködése nem megfelelő, vagy ha Ön kontrollált káliumdietán van.

Ez a gyógyszer DMSO-t is tartalmaz, ami súlyos túlérzékenységi reakciókat okozhat.

3. Hogyan adják be a Breyanzi-t?

Betegkártya

- Kezelőorvosa átad Önnek egy betegkártyát. Olvassa el figyelmesen, és tartsa be a rajta szereplő utasításokat.
- Mindig mutassa meg a betegkártyát a kezelőorvosnak vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, amikor vizsgálatra megy, vagy ha kórházba kerül.

Ahhoz, hogy a fehérvérsejtjeiből Breyanzi-t készítsenek, vért kell adnia

A Breyanzi-t az Ön saját fehérvérsejtjeiből állítják elő.

- Kezelőorvosa a vénába vezetett csövön (branülön) keresztül vért vesz Öntől. A fehérvérsejtek egy részét elválasztják a vértől, a maradék vért pedig visszajuttatják az Ön szervezetébe. Ezt hívják „leukaferézisnek”, és 3–6 órát vehet igénybe. Előfordulhat, hogy ezt a folyamatot meg kell ismételni.
- Ezután a fehérvérsejteket elküldik, hogy a Breyanzi-t elkészíthessék belőle.

Egyéb gyógyszerek, amiket a Breyanzi beadása előtt fog kapni

- Néhány nappal a Breyanzi beadása előtt egy rövid kemoterápiás kezelést fog kapni. Ez a meglévő fehérvérsejtek eltávolítására szolgál.
- Röviddel a Breyanzi beadása előtt paracetamolt és antihisztamin gyógyszert fog kapni. Ez az infúziós reakciók és a láz kockázatának csökkentésére szolgál.

Hogyan adják be a Breyanzi-t?

- Kezelőorvosa ellenőrzi, hogy a Breyanzi az Ön véréből készült-e. Ehhez a gyógyszer címkéjén szereplő betegazonosító adatokat összeveti Ön adataival.
- A Breyanzi-t cseppinfúzióban adják be a vénába vezetett csövön keresztül.
- Megkapja a CD8-pozitív sejtinfúziót, amelyet azonnal követ a CD4-pozitív sejtinfúzió. Az infúzió beadásához szükséges idő eltérő, rendszerint kevesebb mint 15 perc mindkét sejtípus esetén.

A Breyanzi beadása után

- Maradjon elérhető közelségben – legalább 2 hétig – ahhoz az ellátóhelyhez, ahol a Breyanzi-t megkapta.
- A kezelés utáni első héten 2–3 alkalommal vissza kell mennie az ellátóhelyre, hogy kezelőorvosa ellenőrizni tudja, hogy a kezelés hatásos-e, és segít Önnek, ha bármilyen mellékhatást tapasztal. Lásd 2. és 4. pont.

Ha kihagyott egy időpontot

Amint lehetséges, hívja fel kezelőorvosát vagy az ellátóhelyet, és kérjen új időpontot.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja azután, hogy megkapta a Breyanzi-t:

- láz, hidegrázás vagy remegés, fáradtságérzés, szapora vagy szabálytalan szívverés, szédülés vagy nehézlégzés – ezek egy súlyos probléma, az úgynevezett „citokinfelszabadulási szindróma” (angol betűszóval: CRS) tünetei lehetnek;
- zavartság, csökkent éberség (csökkent öntudat), beszédzavar vagy elkenet beszéd, remegés (tremor), szorongás érzése, szédülés és fejfájás – ezek az immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma (ICANS) nevű állapot tünetei vagy az idegrendszerrel kapcsolatos problémák jelei lehetnek;
- meleg érzése, láz, hidegrázás vagy reszketés – ezek fertőzés jelei lehetnek.
A fertőzéseket a következők okozhatják:
 - a fertőzések elleni küzdelmet segítő fehérvérsejtek alacsony szintje, vagy
 - az immunglobulinoknak nevezett antitestek (ellenanyagok) alacsony szintje.
- homályos látás, látásvesztés vagy kettős látás, beszédzavar, a kar vagy a láb gyengesége vagy ügyetlensége, a járás megváltozása vagy egyensúlyzavar, személyiségváltozás, a gondolkodás, a memória, illetve a tájékozódóképesség megváltozása, ami zavartsághoz vezet. Ezek mind a progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) nevű súlyos és potenciálisan halálos agyi betegség tünetei lehetnek. Ezek a tünetek a kezelés befejezése után több hónappal is kezdődhetnek, és általában lassan, fokozatosan, hetek vagy hónapok alatt alakulnak ki. Fontos, hogy az Ön hozzátartozói vagy gondozói is tisztában legyenek ezekkel a lehetséges tünetekkel, mivel előfordulhat, hogy ők észlelnek olyan tüneteket, amelyeket Ön nem vesz észre.
- nagyon fáradtnak, gyengének érzi magát és légszomja van – ezek a vörösvértestek alacsony szintjének (vérszegénység, anémia) jelei lehetnek;
- vérzés vagy véraláfutás könnyebben alakul ki – ez a vérlemezkéknek nevezett vérsejtek alacsony szintjének lehet a jele.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli, miután Breyanzi-t kapott, mivel sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége.

Más lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1-et érinthet:

- alvási nehézség;
- alacsony vérnyomás, ideértve az olyan jeleket, mint a szédülés, ájulás vagy a látás megváltozása;
- köhögés;
- hányinger vagy hányás;
- hasmenés vagy székrekedés;

- hasi fájdalom;
- duzzadt boka, kar, láb és arc;
- bőrkiütés.

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet:

- egyensúlyzavar vagy járásproblémák;
- magas vérnyomás, ideértve az olyan jeleket, mint a nagyon komoly fejfájás, az izzadás vagy az alvászavar;
- látás megváltozása;
- ízérzés megváltozása;
- a lábfej vagy a kéz zsibbadása és bizsergése;
- vérrögképződés vagy véralvadási problémák;
- bélvérzés;
- kevesebb vizelet ürítése;
- infúziós reakciók – például szédülés, láz és légszomj;
- alacsony foszfátszint a vérben;
- alacsony oxigénszint a vérben.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet:

- új, az alapbetegségtől eltérő típusú, a T-sejteknek nevezett fehérvérsejtekből kiinduló daganatos betegség (T-sejtes eredetű másodlagos daganatos betegség);
- a daganatos sejtek gyors lebomlása, aminek következtében mérgező bomlástermékek szabadulnak fel a véráramba – ennek jele lehet a sötét vizelet, hányinger vagy a gyomor oldalán jelentkező fájdalom;
- súlyos gyulladásos állapot – a következő tünetekkel járhat: láz, bőrkiütés, a máj, a lép és a nyirokcsomók megnagyobbodása;
- szívgyengeség, ami légszomjjal és bokaduzzanattal jár;
- folyadék a tüdő körül;
- sztrók vagy minisztrók;
- görcsök (görcsrohamok);
- az arcizmok, a hangszálak gyengesége vagy a test gyengesége;
- az agy duzzanata.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Breyanzi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozokon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Fagyaszttva, folyékony nitrogén gőzfázisában ($\leq -130\text{ °C}$) tárolandó.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Breyanzi?

- A készítmény hatóanyaga a lizokabtagén maraleucel. CAR-pozitív, életképes T-sejtek (CD8-pozitív sejtkomponens vagy CD4-pozitív sejtkomponens) diszperzióját tartalmazza $1,1 \times 10^6$ – 70×10^6 CAR-pozitív T-sejt/ml hatáserősségben komponensenként és 4,6 ml-es injekciós üvegenként. Előfordulhat, hogy akár négy, a CD8-pozitív, illetve CD4-pozitív sejtkomponenst tartalmazó injekciós üvegre is szükség lehet, a mélyhűtött gyógyszer koncentrációjától függően.
- Egyéb összetevők (segédanyagok) a következők: Cryostor CS10 (dimetil-szulfoxidot vagy DMSO-t tartalmaz), nátrium-klorid, nátrium-glükonát, nátrium-acetát-trihidrát, kálium-klorid, magnézium-klorid, humán albumin, *N*-acetil-DL-triptofán, kaprilsav, injekcióhoz való víz. Lásd 2. pont: „A Breyanzi nátriumot, káliumot és dimetil-szulfoxidot (DMSO) tartalmaz”.

Ez a gyógyszer genetikailag módosított emberi vérsejteket tartalmaz.

Milyen a Breyanzi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Breyanzi egy infúzióként beadható sejtdiszperzió. Enyhén opálos vagy opálos, színtelen vagy sárga, illetve barnássárga diszperzió, injekciós üvegben. 4,6 ml CD8-pozitív vagy CD4-pozitív sejtkomponensű sejtdiszperziót tartalmaz injekciós üvegenként.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<https://www.ema.europa.eu> található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:Óvintézkedések a gyógyszer előkészítése vagy alkalmazása előtt

A Breyanzi-t az intézményen belül lezárt, törésbiztos és szivárgásmentes tartályban kell szállítani.

Ez a gyógyszer humán vérsejteket tartalmaz. A fertőző betegségek potenciális átvitelének elkerülése érdekében az egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű, védőruházat és szemvédő eszköz viselése) a Breyanzi-val történő munkavégzés közben.

Előkészítés az alkalmazás előtt*Az injekciós üvegek kiolvasztása **előtt***

- Ellenőrizze, hogy a beteg személyazonossága megegyezik-e a Breyanzi szállítódobozán található betegazonosító adatokkal.
- A Breyanzi külön CD8+ és CD4+ sejtkomponens formájában előállított CAR-pozitív, életképes T-sejtekből áll. Minden sejtkomponenshez külön infúziófelszabadítási tanúsítvány tartozik (*release for infusion certificate*, RfIC). Olvassa el a (szállítódoboz belsejére ragasztott) RfIC-en, hogy hány fecskendőre lesz szüksége, és milyen mennyiséget kell beadnia a CD8+ és a CD4+ sejtkomponensből (a fecskendőcímkék az RfIC-hez vannak mellékelve).
- Előzetesen ellenőrizze az infúzió beadásának idejét, és időzítse a Breyanzi kiolvasztásának kezdő időpontját úgy, hogy a készítmény rendelkezésre álljon az infúzióhoz, amikor a beteg arra készen áll.

Megjegyzés: Miután a CAR-pozitív, életképes T-sejteket (a CD8+ sejtkomponenst és CD4+ sejtkomponenst) tartalmazó injekciós üvegeket kiveszik a mélyhűtőből, teljesen ki kell azokat olvasztani, és a sejteket 2 órán belül be kell adni.

Az injekciós üvegek kiolvasztása

- Ellenőrizze, hogy a beteg személyazonossága megegyezik-e a külső dobozon és az infúzió felszabadítási tanúsítványán (RfIC) szereplő betegazonosító adatokkal.
- Vegye ki a CD8+ sejtkomponenst tartalmazó dobozt és a CD4+ sejtkomponenst tartalmazó dobozt a külső dobozból.

- Nyissa fel a belső dobozokat, és vizsgálja meg, hogy az injekciós üveg(ek) nem sérült(ek)-e meg. Ha az injekciós üvegek megsérültek, lépjen kapcsolatba a vállalattal.
- Óvatosan vegye ki az injekciós üvegeket a dobozból, helyezze az injekciós üvegeket egy ütéscsillapító alátétre, és olvassa ki szobahőmérsékleten. Az összes injekciós üveget egyszerre olvassa ki. **Ügyeljen arra, hogy a CD8+ és CD4+ sejtkomponenst elkülönítve tartsa.**

A dózis előkészítése

- Az egyes komponensek CAR-pozitív, életképes T-sejtjeinek koncentrációja alapján előfordulhat, hogy egy dózishoz egynél több CD8+, illetve CD4+ sejtkomponenst tartalmazó injekciós üvegre lesz szükség. Külön fecskendőt kell előkészíteni minden egyes CD8+ és CD4+ sejtkomponenst tartalmazó injekciós üveghez, ami érkezett.

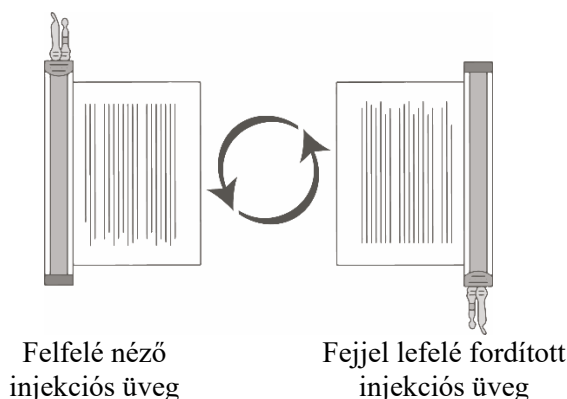
Megjegyzés: A felszívandó és infundálandó mennyiség eltérő lehet az egyes komponensek esetében.

- Egy 5 ml-es injekciós üveg összesen 4,6 ml felszívható mennyiségű CD8+ vagy CD4+ T-sejt-komponenst tartalmaz. Az egyes komponensekre vonatkozó infúziófelszabadítási tanúsítványon (RfIC) fel van tüntetve az egyes fecskendőkbe felszívandó sejtek térfogata (ml). Az egyes injekciós üvegek esetében használja a lehető legkisebb Luer-lock végű fecskendőt (1–5 ml), ami alkalmas a megadott mennyiség felszívásához. Ne használjon 5 ml-es fecskendőt 3 ml-nél kisebb térfogat felszívásához.
- **Először a CD8+ sejtkomponenshez való fecskendő(ke)t készítse elő.** Ellenőrizze, hogy a CD8+ sejtkomponens fecskendőjéhez való címkén található betegazonosító adatok megegyeznek-e a CD8+ sejtkomponenst tartalmazó injekciós üveg címkéjén szereplő betegazonosító adatokkal. Mielőtt felszívná a szükséges mennyiséget a fecskendő(k)be, ragassza fel a CD8+ sejtkomponens fecskendőjére/fecskendőire a fecskendő címkéjét/címkéit.
- Ismételje meg az eljárást a CD4+ sejtkomponens esetében is.

Megjegyzés: Fontos ellenőrizni, hogy az egyes komponensekből felszívott térfogat megegyezik-e a megfelelő infúziófelszabadítási tanúsítványban (RfIC) megadott térfogattal.

Az egyes injekciós üvegekből a szükséges sejtmennyiséget a következő utasításokat követve kell felszívni külön fecskendőkbe:

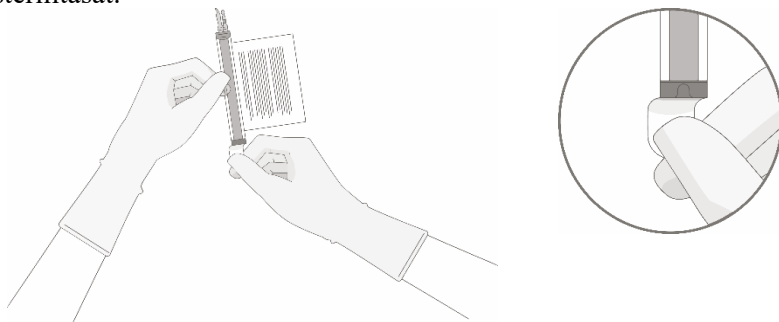
1. Tartsa függőlegesen a kiolvasztott injekciós üveget, és óvatosan fordítsa fejjel lefelé, hogy felkeverje a sejtkeveréket. Látható összecsapódás esetén fordítsa többször fejjel lefelé az injekciós üveget, amíg a csomók szét nem oszlanak, és a sejtek láthatóan egyenletesen újra nem szuszpendálódnak.



2. Szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy a kiolvasztott injekciós üveg nem sérült-e meg vagy nem szívárogt-e. Ne használja fel, ha az injekciós üveg megsérült, vagy ha a csomók nem oszlanak szét. Ebben az esetben forduljon a vállalathoz. Az injekciós üvegekben található folyadéknak enyhén opálosnak vagy opálosnak, színtelennek vagy sárgának, illetve barnássárgának kell lennie.

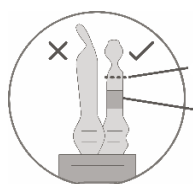
3. Távolítsa el a polialumínium borítást (ha van) az injekciós üveg aljáról, és törölje le alkoholos törlővel a szeptumot. Mielőtt továbblép, várja meg, amíg megszárad.

MEGJEGYZÉS: A polialumínium borítás hiánya nem befolyásolja az injekciós üveg sterilizálását.

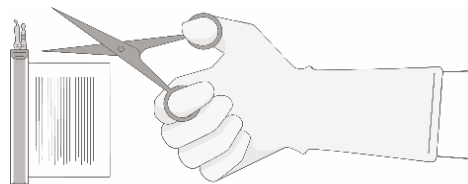


4. Az injekciós üveget függőlegesen tartva vágja el az injekciós üveg tetején található csövet a lezárásnál, közvetlenül a szűrő fölött, megnyitva ezzel az injekciós üveg levegőztető nyílását.

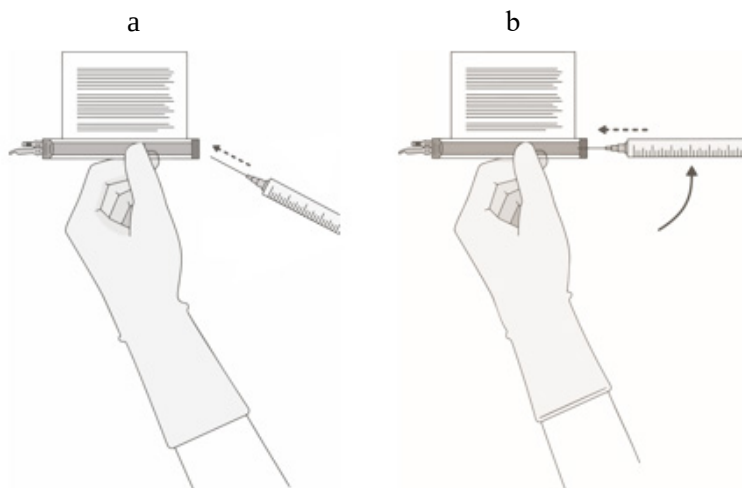
MEGJEGYZÉS: Ügyeljen arra, hogy a megfelelő csövet válassza, azt, amelyikben a szűrő található. CSAK a szűrővel rendelkező csövet vágja el.



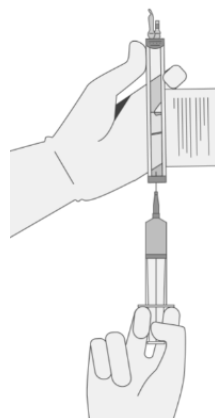
ITT VÁGJA EL
Szűrő



5. Tartson egy 20 G-s, 2,5–4 cm-es tűt úgy, hogy a tű hegyén lévő nyílás felfelé, a kinyerési port szeptumától eltérő irányba mutasson.
- A kinyerési port szeptumának átszúrásához szúrja be a tűt 45° – 60° -os szögben a szeptumba.
 - Fokozatosan növelje a tű és az injekciós üveg által bezárt szöget, miközben a tű behatol az injekciós üvegbe.



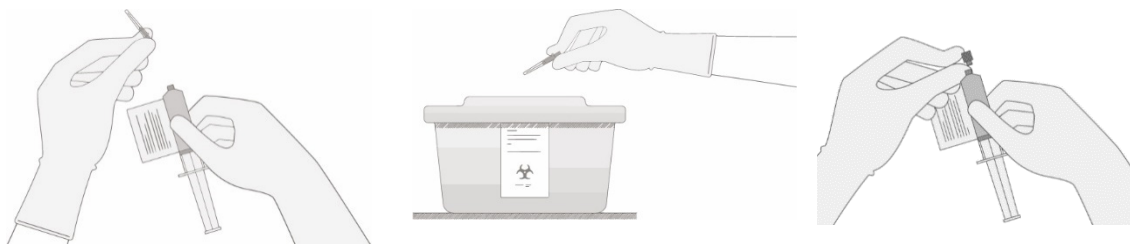
6. ANÉLKÜL, hogy levegőt szívna a fecskendőbe, lassan szívja fel a céltérfogatot (az infúzió felszabadítási tanúsítványában [RfIC] megadott mennyiséget).



7. Mielőtt továbblépne, gondosan ellenőrizze, hogy nem láthatók-e idegen részecskék a fecskendőben. Ha idegen részecske van jelen, lépjen kapcsolatba a vállalattal.
8. Ellenőrizze, hogy a CD8+/CD4+ sejtkomponens térfogata megegyezik-e az infúzió felszabadítási tanúsítványában (RfIC) az adott komponensre vonatkozóan megadott térfogattal.

A térfogat ellenőrzése után állítsa az injekciós üveget és a fecskendőt vízszintes helyzetbe, majd húzza ki a fecskendőt/tűt az injekciós üvegből.

Óvatosan válassza le a tűt a fecskendőről, és tegyen kupakot a fecskendőre.



9. Tartsa továbbra is vízszintesen az injekciós üveget, és tegye vissza a dobozba, hogy elkerülje a szivárgást az injekciós üvegből.
10. A Breyanzi fel nem használt részét kezelje hulladékként.

Alkalmazás

- NE használjon leukodeplációs szűrőt.
- Győződjön meg arról, hogy a tocilizumab, illetve a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközök rendelkezésre állnak az infúzió beadása előtt és a lábadozási időszak alatt. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab nem áll rendelkezésre – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt, az ellátóhely számára biztosítani kell, hogy a helyszínen hozzáférhetőek legyenek a CRS kezelésére szolgáló megfelelő alternatív lehetőségek.
- Győződjön meg arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik az adott infúziófelszabadítási tanúsítványhoz (RfIC) mellékelt fecskendőcímkén található betegazonosító adatokkal.
- Miután a Breyanzi komponenseit felszívta a fecskendőbe, a gyógyszert mihamarabb adja be. A mélyhűtőből történő kivétel és a betegnek történő beadás között eltelt teljes idő nem lépheti túl a 2 órát.
- Minden CD8+ vagy CD4+ sejtkomponens beadása előtt és után öblítse át az infúziós szerelékét 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval.
- Először a CD8+ sejtkomponenst adja be. A CD8+ sejtkomponens teljes mennyiségét intravénásan kell beadni körülbelül 0,5 ml/perc infúziós sebességgel a legközelebbi porton vagy Y-csatlakozón (*piggyback*) keresztül.
- Ha egynél több fecskendőre van szükség a CD8+ sejtkomponens teljes dóziséhoz, az egyes fecskendőkben lévő mennyiséget adja be egymás után, anélkül, hogy időt hagyna ki a fecskendők tartalmának beadása előtt (kivéve, ha klinikai ok, pl. infúzióra adott reakció miatt le kell állítani a beadást). A CD8+ sejtkomponens beadása után öblítse át a szerelékét 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval.
- A CD4+ sejtkomponenst adja be közvetlenül a CD8+ sejtkomponens beadásának befejezése után, a CD8+ sejtkomponens beadásához alkalmazott lépésekben és infúziós sebességgel. A CD4+ sejtkomponens beadása után öblítse át a szerelékét 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval. Alkalmazzon elegendő mennyiségű, a szerelék és az iv. katéter teljes hosszának átöblítéséhez szükséges oldatot. Az infúzió beadásához szükséges idő eltérő; rendszerint kevesebb mint 15 perc komponensenként.

Intézkedések véletlen expozíció esetén

Véletlen expozíció esetén a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni. A Breyanzi-val esetlegesen érintkezésbe került munkafelületeket és anyagokat megfelelő fertőtlenítőszerrel kell dekontaminálni.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszert és a Breyanzi-val érintkezésbe kerülő anyagokat (szilárd és folyékony hulladék) potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni, a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően.