

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

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

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Breyanzi contiene cellule T vitali che esprimono il recettore CAR, costituite da una composizione definita dei componenti cellulari CD8+ e CD4+:

Componente cellulare CD8+

Ogni flaconcino contiene lisocabtagene maraleucel a una concentrazione specifica per il lotto di cellule T geneticamente modificate autologhe che esprimono il recettore chimerico per l'antigene anti-CD19 (cellule T vitali che esprimono il recettore CAR). Il medicinale è confezionato in uno o più flaconcini contenenti una dispersione cellulare di $5,1-322 \times 10^6$ cellule T vitali che esprimono il recettore CAR ($1,1-70 \times 10^6$ cellule T vitali che esprimono il recettore CAR/mL) sospese in una soluzione crioconservante.

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

Componente cellulare CD4+

Ogni flaconcino contiene lisocabtagene maraleucel a una concentrazione specifica per il lotto di cellule T geneticamente modificate autologhe che esprimono il recettore chimerico per l'antigene anti-CD19 (cellule T vitali che esprimono il recettore CAR). Il medicinale è confezionato in uno o più flaconcini contenenti una dispersione cellulare di $5,1-322 \times 10^6$ cellule T vitali che esprimono il recettore CAR ($1,1-70 \times 10^6$ cellule T vitali che esprimono il recettore CAR/mL) sospese in una soluzione crioconservante.

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

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

Le informazioni quantitative relative a ciascun componente cellulare del medicinale, compreso il numero di flaconcini (vedere paragrafo 6) da somministrare, sono presentate nel certificato di rilascio

per infusione (RfIC) che si trova all'interno del coperchio di protezione del criocontenitore utilizzato per il trasporto. L'RfIC di ciascun componente include il volume totale da somministrare, il numero di flaconcini necessari e il volume da somministrare da ciascun flaconcino, in base alla concentrazione di cellule T vitali che esprimono il recettore CAR crioconservate.

Eccipienti con effetti noti

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione (infusione).

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Breyanzi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), linfoma a cellule B ad alto grado (HGBCL), linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL) e linfoma follicolare di grado 3B (FL3B), che sono refrattari alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivati entro 12 mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea.

Breyanzi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con DLBCL, PMBCL e FL3B recidivati o refrattari, dopo due o più linee di terapia sistemica.

Breyanzi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (FL) recidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.

Breyanzi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivato o refrattario dopo almeno due linee di terapia sistemica comprendenti un inibitore della tirosina chinasi di Bruton (BTK).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Breyanzi deve essere somministrato in un centro di trattamento qualificato.

La terapia con Breyanzi deve essere avviata sotto la direzione e supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento di neoplasie ematologiche che abbia ricevuto una formazione specifica sulla somministrazione e sulla gestione di pazienti trattati con Breyanzi.

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

Posologia

Breyanzi è destinato all'uso autologo (vedere paragrafo 4.4).

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

La dose target è di 100×10^6 cellule T vitali che esprimono il recettore CAR (in un rapporto target di 1:1 tra i componenti cellulari CD4+ e CD8+) entro un intervallo di $44-120 \times 10^6$ cellule T vitali che esprimono il recettore CAR. Vedere il certificato di rilascio per infusione (RfIC) di accompagnamento per ulteriori informazioni relative alla dose.

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

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

Pretrattamento (chemioterapia linfodepletiva)

La chemioterapia linfodepletiva, composta da ciclofosfamide $300 \text{ mg/m}^2/\text{die}$ e fludarabina $30 \text{ mg/m}^2/\text{die}$, è somministrata per tre giorni per via endovenosa. Si rimanda alle informazioni per la prescrizione di fludarabina e ciclofosfamide per indicazioni sull'aggiustamento della dose in caso di compromissione renale.

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

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

Premedicazione

Si raccomanda di somministrare una terapia di premedicazione con paracetamolo e difenidramina (25-50 mg per via endovenosa o orale), o un altro antistaminico H₁ 30-60 minuti prima dell'infusione di Breyanzi per ridurre la possibilità di una reazione all'infusione.

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

Monitoraggio dopo l'infusione

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

Popolazioni speciali

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

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

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

Compromissione renale

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Breyanzi è solo per uso endovenoso.

Preparazione di Breyanzi

Prima di scongelare i flaconcini, è necessario confermare che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi unici del paziente riportati sul contenitore di spedizione, sulla scatola esterna e sul certificato di rilascio per infusione (RfIC). Verificare inoltre il numero totale di flaconcini da somministrare rispetto alle informazioni specifiche per il paziente riportate sul certificato di rilascio per infusione (RfIC) (vedere paragrafo 4.4). In presenza di una qualsiasi discrepanza fra le etichette e i dati identificativi del paziente, deve essere contattata immediatamente l'azienda.

Somministrazione

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

Per istruzioni dettagliate sulla preparazione, la somministrazione, le misure da adottare in caso di esposizione accidentale e lo smaltimento di Breyanzi, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Devono essere prese in considerazione le controindicazioni alla chemioterapia linfodepletiva.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Devono essere applicati i requisiti di tracciabilità dei medicinali per terapie avanzate a base di cellule. Al fine di garantire la tracciabilità, il nome del prodotto, il numero di lotto e il nome del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni dalla data di scadenza del prodotto.

Uso autologo

Breyanzi è destinato esclusivamente all'uso autologo e non deve, in alcun caso, essere somministrato ad altri pazienti. Breyanzi non deve essere somministrato se le informazioni riportate sulle etichette del prodotto e sul certificato di rilascio per infusione (RfIC) non corrispondono all'identità del paziente.

Motivi per ritardare il trattamento

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

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

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

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

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

Linfoma del sistema nervoso centrale (SNC)

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

Precedente trattamento con una terapia anti-CD19

L'esperienza clinica con Breyanzi in pazienti esposti a una precedente terapia diretta contro CD19 è limitata (vedere paragrafo 5.1). I dati disponibili in pazienti CD19-negativi trattati con Breyanzi sono limitati. I pazienti con stato CD19-negativo accertato mediante immunoistochimica possono comunque esprimere il CD19. Devono essere considerati i potenziali rischi e benefici associati al trattamento con Breyanzi di pazienti CD19-negativi.

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

In seguito all'infusione di Breyanzi si può verificare una CRS, comprese reazioni fatali o potenzialmente fatali. Per i pazienti che hanno ricevuto una linea di terapia precedente per il linfoma a grandi cellule B (LBCL), il tempo mediano di insorgenza è stato di 4 giorni (intervallo: da 1 a 63 giorni, con il limite superiore dovuto all'insorgenza di CRS, in assenza di febbre, segnalata in un paziente). Per i pazienti che hanno ricevuto due o più linee di terapia precedenti per il LBCL, il tempo mediano di insorgenza è stato di 4 giorni (intervallo: da 1 a 14 giorni). Per i pazienti che hanno ricevuto Breyanzi per il FL, il tempo mediano di insorgenza è stato di 6 giorni (intervallo: da 1 a 17 giorni). Per i pazienti che hanno ricevuto Breyanzi per il MCL, il tempo mediano di insorgenza è stato di 4 giorni (intervallo: da 1 a 10 giorni). Meno della metà dei pazienti trattati con Breyanzi ha manifestato una CRS di qualsiasi grado (vedere paragrafo 4.8).

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

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

Monitoraggio e gestione della CRS

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

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

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

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

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

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

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

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

Grado della CRS ^a	Tocilizumab	Corticosteroidi ^b
Grado 1 Febbre	Se la CRS si manifesta 72 ore o più dopo l'infusione, somministrare un trattamento sintomatico. Se si manifesta meno di 72 ore dopo l'infusione, considerare la somministrazione di tocilizumab 8 mg/kg e.v. nell'arco di 1 ora (non superare gli 800 mg).	Se la CRS si manifesta 72 ore o più dopo l'infusione, somministrare un trattamento sintomatico. Se si manifesta meno di 72 ore dopo l'infusione, considerare la somministrazione di desametasone 10 mg e.v. ogni 24 ore.

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

^a Lee *et al* 2014.

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

Reazioni avverse neurologiche

In seguito al trattamento con Breyanzi si sono manifestate tossicità neurologiche, compresa la sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS), che possono essere fatali o potenzialmente fatali, incluse reazioni concomitanti con la CRS, dopo risoluzione della CRS o in assenza di CRS. Per i pazienti che hanno ricevuto una linea di terapia precedente per il LBCL, il tempo mediano alla comparsa del primo evento è stato di 8 giorni (intervallo: da 1 a 63 giorni), per i pazienti che hanno ricevuto due o più linee di terapia precedenti per il LBCL, il tempo mediano alla comparsa del primo evento è stato di 9 giorni (intervallo: da 1 a 66 giorni), per i pazienti che hanno ricevuto Breyanzi per il FL, il tempo mediano alla comparsa del primo evento è stato di 8 giorni (intervallo: da 4 a 16 giorni) e per i pazienti che hanno ricevuto Breyanzi per il MCL, il tempo mediano alla comparsa del primo evento è stato di 8 giorni (intervallo: da 1 a 25 giorni). I sintomi neurologici più comuni hanno incluso encefalopatia, tremore, afasia, delirium, capogiro e cefalea (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio e gestione delle tossicità neurologiche

Nella prima settimana successiva all’infusione i pazienti devono essere monitorati 2-3 volte presso il centro di trattamento qualificato per rilevare la comparsa di segni e sintomi di tossicità neurologiche. La frequenza del monitoraggio dopo la prima settimana è lasciata alla discrezione del medico e il monitoraggio deve essere proseguito per almeno 2 settimane dopo l’infusione. I pazienti e i caregiver devono essere informati in merito alla potenziale insorgenza tardiva di tossicità neurologiche e istruiti a richiedere immediatamente cure mediche qualora i pazienti presentino eventuali segni o sintomi di tossicità neurologiche.

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

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

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

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

Grado di tossicità neurologica, inclusi sintomi di presentazione^a	Corticosteroidi e farmaci anticonvulsivanti
Grado 1* Lieve o asintomatica oppure Punteggio ICE 7-9 ^b oppure Riduzione del livello di coscienza ^c : risveglio spontaneo.	Iniziare una terapia con farmaci anticonvulsivanti non sedativi (ad esempio levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive. Se la tossicità si manifesta 72 ore o più dopo l’infusione, tenere il paziente sotto osservazione. Se si manifesta meno di 72 ore dopo l’infusione, somministrare desametasone 10 mg e.v. ogni 12-24 ore per 2-3 giorni.

Grado di tossicità neurologica, inclusi sintomi di presentazione^a	Corticosteroidi e farmaci anticonvulsivanti
<p>Grado 2*</p> <p>Moderata</p> <p>oppure</p> <p>Punteggio ICE 3-6^b</p> <p>oppure</p> <p>Riduzione del livello di coscienza^c: risveglio al suono della voce.</p>	<p>Iniziare una terapia con farmaci anticonvulsivanti non sedativi (ad esempio levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive.</p> <p>Desametasone 10 mg e.v. ogni 12 ore per 2-3 giorni o più a lungo in caso di sintomi persistenti. Valutare la possibilità di ridurre gradualmente la dose in caso di esposizione totale ai corticosteroidi superiore a 3 giorni.</p> <p>In assenza di miglioramenti dopo 24 ore o in caso di peggioramento della tossicità neurologica, aumentare la dose e/o la frequenza di desametasone fino a un massimo di 20 mg e.v. ogni 6 ore.</p> <p>In assenza di miglioramenti dopo altre 24 ore, o in caso di sintomi in rapida progressione o complicanze potenzialmente fatali, somministrare metilprednisolone (dose di carico da 2 mg/kg, seguita da una dose di 2 mg/kg suddivisa in 4 somministrazioni giornaliere; ridurre gradualmente il dosaggio entro 7 giorni).</p>
<p>Grado 3*</p> <p>Severa o clinicamente significativa, ma non immediatamente pericolosa per la vita; ricovero ospedaliero o prolungamento del ricovero in corso; invalidante</p> <p>oppure</p> <p>Punteggio ICE 0-2^b <i>se il punteggio ICE è 0 ma il paziente è risvegliabile (ad es., sveglio con afasia globale) e in grado di eseguire la valutazione</i></p> <p>oppure</p> <p>Riduzione del livello di coscienza^c: risveglio solo a seguito di stimoli tattili,</p> <p>oppure crisi epilettiche^c quali:</p> <ul style="list-style-type: none"> • qualsiasi crisi epilettica clinica, focale o generalizzata, che si risolve rapidamente, oppure • crisi epilettiche non convulsive all'EEG che si risolvono con un intervento, <p>oppure aumento dell'ICP^c: edema focale/locale all'imaging cerebrale.</p>	<p>Iniziare una terapia con farmaci anticonvulsivanti non sedativi (ad esempio levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive.</p> <p>Desametasone 10-20 mg e.v. ogni 8-12 ore. L'uso di corticosteroidi non è raccomandato in casi isolati di cefalea di grado 3.</p> <p>In assenza di miglioramenti dopo 24 ore o in caso di peggioramento della tossicità neurologica, passare a metilprednisolone (dose e frequenza come per grado 2).</p> <p>Se si sospetta un edema cerebrale, prendere in considerazione l'iperventilazione e la terapia iperosmolare. Somministrare metilprednisolone ad alto dosaggio (1-2 g, ripetere ogni 24 ore se necessario; ridurre gradualmente il dosaggio se clinicamente indicato) e ciclofosfamide 1,5 g/m².</p>

Grado di tossicità neurologica, inclusi sintomi di presentazione ^a	Corticosteroidi e farmaci anticonvulsivanti
<p>Grado 4*</p> <p>Potenzialmente letale</p> <p>oppure</p> <p>Punteggio ICE^b 0</p> <p>oppure</p> <p>Riduzione del livello di coscienza^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • il paziente non è risvegliabile o richiede stimoli tattili energici o ripetitivi per svegliarsi oppure • stupore o coma, <p>oppure crisi epilettiche^c quali:</p> <ul style="list-style-type: none"> • crisi epilettica prolungata rischiosa per la vita (> 5 min) oppure • crisi epilettiche cliniche o elettriche ripetute senza ritorno al valore basale, tra l'una e l'altra, <p>oppure esiti motori^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • debolezza motoria focale profonda, come emiparesi o paraparesi, <p>oppure aumento dell'ICP/edema cerebrale^c, con segni/sintomi quali:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edema cerebrale diffuso all'imaging cerebrale oppure • postura decerebrata o decorticata, oppure • paralisi del VI nervo cranico, oppure • papilledema, oppure • triade di Cushing. 	<p>Iniziare una terapia con farmaci anticonvulsivanti non sedativi (ad esempio levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive.</p> <p>Desametasone 20 mg e.v. ogni 6 ore.</p> <p>In assenza di miglioramenti dopo 24 ore o in caso di peggioramento della tossicità neurologica, passare a metilprednisolone (dose e frequenza come per grado 2).</p> <p>Se si sospetta un edema cerebrale, prendere in considerazione l'iperventilazione e la terapia iperosmolare. Somministrare metilprednisolone ad alto dosaggio (1-2 g, ripetuto ogni 24 ore se necessario; ridurre gradualmente il dosaggio se clinicamente indicato) e ciclofosfamide 1,5 g/m².</p>

EEG = elettroencefalogramma; ICE = encefalopatia associata a cellule effettive immunitarie; ICP = pressione endocranica.

*Classificazione secondo NCI-CTCAE o ASTCT/ICANS

^a La gestione è determinata dall'evento più severo, non attribuibile a nessun'altra causa.

^b Se il paziente è risvegliabile e in grado di eseguire la valutazione dell'ICE, valutare: Orientamento (si orienta relativamente ad anno, mese, città, ospedale = 4 punti); Denominazione (nomina 3 oggetti, ad es., indica l'orologio, la penna, il pulsante = 3 punti); Capacità di Eseguire Comandi (ad es., "mostra 2 dita" o "chiudi gli occhi e tira fuori la lingua" = 1 punto); Scrittura (capacità di scrivere una frase tipo = 1 punto) e Attenzione (conta a ritroso da 100 ogni dieci = 1 punto). Se il paziente non è risvegliabile e non è in grado di eseguire la valutazione dell'ICE (ICANS di Grado 4) = 0 punti.

^c Non attribuibile a nessun'altra causa.

Infezioni e neutropenia febbrale

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

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

I pazienti trattati con Breyanzi possono essere a maggiore rischio di infezioni da COVID-19 severe/fatali. I pazienti devono essere informati in merito all'importanza delle misure di prevenzione.

Riattivazione virale

Nei pazienti immunocompromessi può verificarsi una riattivazione virale (ad esempio, HBV, herpesvirus umano 6 [HHV-6] e virus di John Cunningham [JC]).

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

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

La riattivazione del virus JC, che porta a leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), è stata segnalata in pazienti trattati con Breyanzi che hanno ricevuto anche un trattamento precedente con altri medicinali immunosoppressori. Sono stati segnalati casi con esito fatale.

Test sierologici

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

Citopenie prolungate

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

Ipogammaglobulinemia

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

Neoplasie secondarie maligne incluse quelle originate da cellule T

I pazienti trattati con Breyanzi possono sviluppare neoplasie secondarie maligne. Sono state segnalate neoplasie maligne a cellule T in seguito al trattamento di neoplasie ematologiche con una terapia a base di cellule T che esprimono un CAR con target BCMA o CD19, tra cui Breyanzi. Le neoplasie maligne a cellule T, incluse le neoplasie maligne positive al CAR, sono state segnalate entro settimane e fino a diversi anni dopo la somministrazione di una terapia a base di cellule T che esprimono un CAR con target BCMA o CD19. Si sono riscontrati esiti fatali. I pazienti devono essere monitorati a vita per l'insorgenza di neoplasie secondarie maligne. Qualora insorgesse una neoplasia secondaria maligna originata da cellule T, occorre contattare l'azienda per ottenere istruzioni sul prelievo di campioni tumorali da sottoporre ad analisi.

Sindrome da lisi tumorale (SLT)

La SLT può verificarsi nei pazienti trattati con terapie CAR-T. Per ridurre al minimo il rischio di SLT, i pazienti con livelli elevati di acido urico o elevato carico tumorale devono ricevere allopurinolo o

una profilassi alternativa prima dell'infusione di Breyanzi. I segni e i sintomi della SLT devono essere monitorati e gestiti secondo le linee guida cliniche.

Reazioni di ipersensibilità

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

Trasmissione di un agente infettivo

Sebbene Breyanzi sia sottoposto a test per la sterilità e la presenza di micoplasmi, esiste un rischio di trasmissione di agenti infettivi. Gli operatori sanitari che somministrano Breyanzi devono quindi monitorare i pazienti al fine di verificare l'insorgenza di segni e sintomi di infezioni dopo il trattamento e trattarli in modo appropriato, se necessario.

Interferenza con test virologici

Data la presenza, sebbene limitata e circoscritta a brevi tratti, di omologia di sequenza tra il vettore lentivirale utilizzato per creare Breyanzi e l'HIV, alcuni test dell'acido nucleico (NAT) dell'HIV possono dare un risultato falso positivo.

Precedente trapianto di cellule staminali (GVHD)

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

Monitoraggio a lungo termine

Ci si attende che i pazienti siano iscritti in un registro attraverso il quale saranno seguiti per comprendere meglio la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Breyanzi.

Eccipienti

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

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

La persistenza a lungo termine delle cellule CAR-T può essere influenzata dall'uso successivo di mAb anti-EGFR; tuttavia, le informazioni disponibili sull'uso clinico di mAb anti-EGFR in pazienti trattati con Breyanzi sono limitate.

Vaccini vivi

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione in uomini e donne

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

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

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

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

A causa dei potenziali eventi neurologici, tra cui alterazione dello stato mentale o crisi convulsive con Breyanzi, i pazienti che ricevono Breyanzi devono astenersi dal guidare veicoli o usare macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi per almeno 4 settimane dopo l'infusione di Breyanzi o più a lungo a discrezione del medico.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

LBCL

Pazienti che hanno ricevuto una linea di terapia precedente per il LBCL

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state caratterizzate in 177 pazienti infusi con Breyanzi utilizzando i dati aggregati da 3 studi TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] e TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, Coorte 2].

Le reazioni avverse più comuni di qualsiasi grado sono state neutropenia (71%), anemia (45%), CRS (45%) e trombocitopenia (43%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono state CRS (12%), neutropenia (3%), patologie infettive batteriche (3%), infezione da patogeno non specificato (3%), trombocitopenia (2%), neutropenia febbrale (2%), piressia (2%), afasia (2%), cefalea (2%), stato confusionale (2%), embolia polmonare (2%), anemia (1%), emorragia del tratto gastrointestinale superiore (1%) e tremore (1%).

Le più comuni reazioni avverse di grado 3 o superiore hanno incluso neutropenia (68%), trombocitopenia (33%), anemia (31%), linfopenia (17%), leucopenia (17%), neutropenia febbrale (5%) e infezioni batteriche (5%).

Pazienti che hanno ricevuto due o più linee di terapia precedenti per il LBCL

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state caratterizzate in 384 pazienti infusi con Breyanzi utilizzando i dati aggregati da 4 studi (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, Coorte 1, 3 e 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] e OUTREACH [017007]).

Le reazioni avverse più comuni di qualsiasi grado sono state neutropenia (68%), anemia (45%), CRS (38%), stanchezza (37%) e trombocitopenia (36%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono state CRS (18%), infezione da patogeno non specificato (6%), piressia (4%), encefalopatia (4%), neutropenia febbrale (4%), neutropenia (3%), trombocitopenia (3%), afasia (3%), patologie infettive batteriche (3%), tremore (3%), stato confusionale (3%), anemia (2%) e ipotensione (2%).

Le più comuni reazioni avverse di grado 3 o superiore hanno incluso neutropenia (64%), anemia (34%), trombocitopenia (29%), leucopenia (25%), linfopenia (9%), infezione da patogeno non specificato (8%) e neutropenia febbrale (8%).

FL

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state caratterizzate in 130 pazienti sottoposti a infusione di Breyanzi nello studio TRANSCEND-FL (FOL-001).

Le reazioni avverse più comuni di qualsiasi grado sono state neutropenia (68%), CRS (58%), anemia (40%), cefalea (29%), trombocitopenia (29%) e stipsi (21%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono state CRS (9%), afasia (4%), neutropenia febbrale (3%), piressia (2%) e tremore (2%).

Le reazioni avverse di grado 3 o superiore più comuni hanno incluso neutropenia (61%), leucopenia (12%), linfopenia (12%), trombocitopenia (12%) e anemia (10%).

MCL

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state caratterizzate in 88 pazienti sottoposti a infusioni di Breyanzi nella Coorte MCL dello studio TRANSCEND [017001].

Le reazioni avverse più comuni di qualsiasi grado sono state CRS (61%), neutropenia (59%), anemia (44%), stanchezza (35%), trombocitopenia (30%) e cefalea (23%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono state CRS (24%), stato confusionale (6%), piressia (3%), alterazioni dello stato mentale (2%), encefalopatia (2%), infezione delle vie respiratorie superiori (2%) e versamento della pleura (2%).

Le reazioni avverse di grado 3 o superiore più comuni hanno incluso neutropenia (56%), anemia (38%), trombocitopenia (25%), ipofosfatemia (9%) e leucopenia (7%).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse si basano sui dati aggregati di 7 studi (TRANSCEND [017001], comprese le coorti LBCL e MCL, TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, Coorte 1, 2, 3 e 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] e TRANSCEND-FL (JCAR017-FOL-001) condotti su 779 pazienti adulti e delle segnalazioni successive all'immissione in commercio che hanno ricevuto una dose di lisocabtagene maraleucel. Le frequenze delle reazioni avverse emerse negli studi clinici si basano sulle frequenze degli eventi avversi per tutte le cause, laddove una parte degli eventi che provocano una reazione avversa può avere altre cause.

Di seguito sono presentate le reazioni avverse che sono state segnalate. Queste reazioni sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1000, < 1/100$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3. Reazioni avverse al farmaco identificate con Breyanzi

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni ^a	Molto comune	Infezioni – patogeno non specificato
	Comune	Patologie infettive batteriche Patologie infettive virali Patologie infettive da funghi
Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)	Non comune	Neoplasia secondaria maligna originata da cellule T
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Neutropenia Anemia Trombocitopenia Leucopenia Linfopenia
	Comune	Neutropenia febbrale Ipofibrinogenemia ^w
	Non comune	Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Molto comune	Sindrome da rilascio di citochine
	Comune	Ipogammaglobulinemia ^v
	Non comune	Linfoistiocitosi emofagocitica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipofosfatemia
	Non comune	Sindrome da lisi tumorale

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

* L'evento non è stato sistematicamente raccolto nelle sperimentazioni cliniche.

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

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

^c Cefalea include cefalea, emicrania, emicrania oftalmica, cefalea sinusale

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

^e Capogiro include capogiro, capogiro posturale, presincope, sincope

^f Tremore include tremore essenziale, tremore intenzionale, tremore a riposo, tremore

^g Afasia include afasia, eloquio disorganizzato, disartria, disfonia, linguaggio lento, disturbo dell'eloquio

^h Neuropatia periferica include polineuropatia demielinizzante, iperestesia, ipoestesia, iporeflessia, perdita di propriocezione, neuropatia periferica, parestesia, neuropatia motoria periferica, neuropatia sensoriale periferica, perdita sensoriale, sindrome del tunnel carpale

ⁱ Disturbo visivo include cecità, cecità monolaterale, paralisi dello sguardo, midriasi, nistagmo, visione offuscata, difetto del campo visivo, compromissione della visione

^j Atassia include atassia, alterazione dell'andatura

^k Disturbo del gusto include disgeusia, disturbo del gusto

^l Sindrome cerebellare include disturbo dell'equilibrio, disdiadiocinesia, discinesia, dismetria, coordinazione occhio mano compromessa

^m Disturbo cerebrovascolare include infarto cerebrale, trombosi del seno venoso cerebrale, infarto cerebrale embolico, emorragia intracranica, attacco ischemico transitorio

ⁿ Crisi convulsiva include crisi convulsiva, stato epilettico

^o Paresi include paralisi facciale, paresi facciale, paralisi delle corde vocali

^p Aritmia include aritmia, fibrillazione atriale, blocco atrioventricolare completo, blocco atrioventricolare di secondo grado, tachicardia sopraventricolare, extrasistoli, extrasistoli ventricolari, tachicardia ventricolare

^q Trombosi include trombosi venosa profonda, embolia, embolia polmonare, trombosi, trombosi della vena cava, trombosi venosa, trombosi venosa di un arto

^r Dispnea include insufficienza respiratoria acuta, dispnea, dispnea da sforzo, insufficienza respiratoria

^s Emorragia gastrointestinale include emorragia gastrica, emorragia di ulcera gastrica, emorragia gastrointestinale, ematochezia, emorragia del tratto gastrointestinale inferiore, melena, emorragia rettale, emorragia del tratto gastrointestinale superiore

^t Lesione traumatica renale acuta include lesione traumatica renale acuta, creatinina ematica aumentata, velocità di filtrazione glomerulare ridotta, insufficienza renale, compromissione renale, traumatismo renale

^u Edema include edema della faccia, edema generalizzato, edema localizzato, edema, edema genitale, edema periferico, tumefazione periferica, edema dello scroto, tumefazione, tumefazione del viso.

^v Ipogammaglobulinemia include immunoglobuline A ematiche ridotte, immunoglobuline G ematiche ridotte, immunoglobuline M ematiche ridotte, ipogammaglobulinemia, immunoglobuline ridotte.

^w Ipofibrinogenemia include fibrinogeno ematico diminuito, ipofibrinogenemia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da rilascio di citochine

Tra i pazienti che hanno ricevuto una linea di terapia precedente per il LBCL, la CRS si è verificata nel 45% dei pazienti, l'1% dei quali ha sviluppato una CRS di grado 3. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 4 giorni (intervallo: da 1 a 63 giorni, con il limite superiore dovuto all'insorgenza di CRS, in assenza di febbre, segnalata in un paziente), mentre la durata mediana della CRS è stata di 4 giorni (intervallo: da 1 a 16 giorni).

Le manifestazioni più comuni di CRS hanno incluso piressia (44%), ipotensione (12%), brividi (5%), ipossia (5%), tachicardia (4%), cefalea (3%) e stanchezza (2%).

Negli studi clinici sul LBCL, 42 pazienti su 177 (24%) hanno ricevuto tocilizumab e/o un corticosteroide per la CRS dopo l'infusione di Breyanzi. Diciotto pazienti (10%) hanno ricevuto solo tocilizumab, 24 pazienti (14%) hanno ricevuto tocilizumab e un corticosteroide e nessun paziente ha ricevuto solo corticosteroidi.

Tra i pazienti che hanno ricevuto due o più linee di terapia precedenti per il LBCL, casi di CRS si sono verificati nel 38% dei pazienti, che nel 2% dei casi hanno sviluppato una CRS di grado 3 o 4 (grave o potenzialmente fatale). Tra i pazienti che sono deceduti dopo aver ricevuto Breyanzi, 4 avevano un evento di CRS ancora in corso al momento del decesso. Il tempo di insorgenza mediano è stato di 4 giorni (intervallo: da 1 a 14 giorni) e la durata mediana è stata di 5 giorni (intervallo: da 1 a 17 giorni).

Le manifestazioni più comuni della CRS includevano piressia (38%), ipotensione (18%), tachicardia (13%), brividi (9%) e ipossia (8%).

Negli studi clinici sul LBCL, 74 pazienti su 384 (19%) hanno ricevuto tocilizumab e/o un corticosteroide per la CRS dopo l'infusione di Breyanzi. Trentasette pazienti (10%) hanno ricevuto solo tocilizumab, 29 (8%) hanno ricevuto tocilizumab e un corticosteroide e 8 (2%) hanno ricevuto solo corticosteroidi.

Tra i pazienti che hanno ricevuto Breyanzi per il FL, la CRS si è verificata nel 58% dei pazienti, lo 0,8% dei quali ha sviluppato una CRS di grado 3. Il tempo di insorgenza mediano è stato di 6 giorni (intervallo: da 1 a 17 giorni) e la durata mediana della CRS è stata di 3 giorni (intervallo: da 1 a 10 giorni).

Le manifestazioni più comuni della CRS includevano piressia (57%), ipotensione (14%), brividi (4%), ipossia (2%) e tachicardia (0,8%).

Nello studio clinico sul FL, 33 pazienti su 130 (25%) hanno ricevuto tocilizumab e/o un corticosteroide per la CRS dopo l'infusione di Breyanzi. Diciotto pazienti (14%) hanno ricevuto solo tocilizumab, 15 (12%) hanno ricevuto tocilizumab e un corticosteroide e nessun paziente ha ricevuto solo corticosteroidi. Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Tra i pazienti che hanno ricevuto Breyanzi per il MCL, la CRS si è verificata nel 61% dei pazienti, l'1% dei quali ha sviluppato una CRS di grado 3 o 4. Il tempo di insorgenza mediano è stato di 4 giorni (intervallo: da 1 a 10 giorni) e la durata mediana della CRS è stata di 4 giorni (intervallo: da 1 a 14 giorni).

Le manifestazioni più comuni di CRS hanno incluso piressia (60%), ipotensione (22%), ipossia (11%), tachicardia (10%), brividi (8%), cefalea (8%), nausea (3%) e dispnea (2%).

Nella Coorte MCL dello studio TRANSCEND, 24 pazienti su 88 (27%) hanno ricevuto tocilizumab e/o un corticosteroide per la CRS dopo l'infusione di Breyanzi. 15 (17%) pazienti hanno ricevuto solo tocilizumab, 8 (9%) hanno ricevuto tocilizumab e un corticosteroide e 1 (1%) paziente ha ricevuto solo corticosteroidi.

Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Reazioni avverse neurologiche

Tra i pazienti che hanno ricevuto una linea di terapia precedente per il LBCL, tossicità neurologiche associate alle cellule CAR-T valutate dallo sperimentatore si sono verificate nel 18% dei pazienti trattati con Breyanzi, compresi casi di grado 3 nel 5% dei pazienti. Il tempo mediano alla comparsa del primo evento è stato di 8 giorni (intervallo: da 1 a 63 giorni); l'84% di tutte le tossicità neurologiche si è manifestato nelle 2 settimane successive all'infusione di Breyanzi. La durata mediana delle tossicità neurologiche è stata di 6 giorni (intervallo: da 1 a 89 giorni).

Le tossicità neurologiche più comuni hanno incluso encefalopatia (10%), tremore (8%), afasia (5%), capogiro (2%) e cefalea (1%).

Per i pazienti che hanno ricevuto due o più linee di terapia precedenti per il LBCL, tossicità neurologiche associate alle cellule CAR-T valutate dallo sperimentatore sono state osservate nel 26% dei pazienti trattati con Breyanzi, compresi casi di grado 3 o 4 nel 10% dei pazienti. Il tempo mediano alla comparsa del primo evento è stato di 9 giorni (intervallo: da 1 a 66 giorni); l'83% di tutte le tossicità neurologiche si è manifestato nelle 2 settimane successive all'infusione di Breyanzi. La durata mediana delle tossicità neurologiche è stata di 10 giorni (intervallo: da 1 a 84 giorni).

Le tossicità neurologiche più comuni hanno incluso encefalopatia (18%), tremore (9%), afasia (8%), delirium (7%), cefalea (4%), atassia (3%) e capogiro (3%). Nei pazienti trattati con Breyanzi sono stati riportati anche casi di crisi convulsive (2%) ed edema cerebrale (0,3%).

Tra i pazienti che hanno ricevuto Breyanzi per il FL, tossicità neurologiche associate alle cellule CAR-T valutate dallo sperimentatore si sono verificate nel 16% dei pazienti trattati con Breyanzi, compresi casi di grado 3 nel 3% dei pazienti. Il tempo mediano alla comparsa del primo evento è stato di 8 giorni (intervallo: da 4 a 16 giorni); il 95% di tutte le tossicità neurologiche si è manifestato nelle 2 settimane successive all'infusione di Breyanzi. La durata mediana delle tossicità neurologiche è stata di 3 giorni (intervallo: da 1 a 17 giorni).

Le tossicità neurologiche più comuni hanno incluso tremore (8%), afasia (8%), encefalopatia (5%), delirium (4%) e cefalea (2%). Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione delle tossicità neurologiche.

Tra i pazienti che hanno ricevuto Breyanzi per il MCL, tossicità neurologiche associate alle cellule CAR-T valutate dallo sperimentatore si sono verificate nel 31% dei pazienti trattati con Breyanzi, compresi casi di grado 3 o 4 nel 9% dei pazienti. Il tempo mediano alla comparsa del primo evento è stato di 8 giorni (intervallo: da 1 a 25 giorni); il 100% di tutte le tossicità neurologiche si è manifestato nelle prime 8 settimane successive all'infusione di Breyanzi. La durata mediana delle tossicità neurologiche è stata di 5 giorni (intervallo: da 1 a 45 giorni).

Le tossicità neurologiche più comuni hanno incluso encefalopatia (26%), tremore (7%), delirium (6%), afasia (6%), cefalea (5%) e capogiro (3%). Nei pazienti trattati con Breyanzi sono state riportate crisi convulsive (1%).

Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione delle tossicità neurologiche.

Nel contesto successivo all'immissione in commercio sono stati segnalati eventi fatali di ICANS.

Neutropenia febbrale e infezioni

La neutropenia febbrale è stata osservata rispettivamente nel 7% e nel 9% dei pazienti trattati con Breyanzi per il LBCL dopo una linea di terapia precedente e due o più linee di terapia precedenti, nel 5% dei pazienti trattati con Breyanzi per il FL e nel 6% dei pazienti dopo aver ricevuto Breyanzi per il MCL.

Tra i pazienti che avevano ricevuto una linea di terapia precedente per il LBCL, infezioni (di tutti i gradi) si sono verificate nel 25% dei pazienti. Infezioni di grado 3 o superiore si sono verificate nel 10% dei pazienti. Infezioni da patogeno non specificato di grado 3 o superiore si sono verificate nel 3% dei pazienti, infezioni batteriche nel 5% dei pazienti e infezioni virali e micotiche si sono verificate rispettivamente nel 2% dei pazienti e in nessun paziente.

Per i pazienti che hanno ricevuto due o più linee di terapia precedenti per il LBCL, le infezioni (di tutti i gradi) si sono verificate nel 38% dei pazienti. Infezioni di grado 3 o superiore si sono verificate nel 12% dei pazienti. Infezioni di grado 3 o superiore da patogeno non specificato si sono verificate nell'8% dei pazienti, infezioni batteriche nel 4% dei pazienti, infezioni virali e micotiche si sono verificate nell'1% dei pazienti.

Tra i pazienti che hanno ricevuto Breyanzi per il FL, infezioni (di tutti i gradi) si sono verificate nel 20% dei pazienti. Infezioni di grado 3 si sono verificate nel 5% dei pazienti. Infezioni da patogeno non specificato di grado 3 o superiore si sono verificate nel 4% dei pazienti, infezioni batteriche nel 2% dei pazienti e infezioni virali e micotiche si sono verificate rispettivamente nell'1% dei pazienti e in nessun paziente.

Tra i pazienti che hanno ricevuto Breyanzi per il MCL, infezioni (di tutti i gradi) si sono verificate nel 35% dei pazienti. Infezioni di grado 3 o superiore si sono verificate nel 15% dei pazienti. Infezioni da patogeno non specificato di grado 3 o superiore si sono verificate nel 6% dei pazienti, infezioni batteriche nel 5% dei pazienti, infezioni virali e micotiche si sono verificate rispettivamente nel 5% e nell'1% dei pazienti.

Infezioni opportunistiche (di tutti i gradi) sono state osservate nel 2% dei 177 pazienti trattati con Breyanzi che avevano ricevuto una linea di terapia precedente per il LBCL, con infezioni opportunistiche di grado 3 o superiore osservate nello 0,6% dei pazienti. Infezioni opportunistiche (di tutti i gradi) sono state osservate nel 3% dei 384 pazienti trattati con Breyanzi che avevano ricevuto due o più linee di terapia precedenti per il LBCL, con infezioni opportunistiche di grado 3 o superiore che si sono verificate nell'1% dei pazienti. Infezioni opportunistiche (di tutti i gradi) sono state osservate nello 0,8% dei 130 pazienti trattati con Breyanzi che avevano ricevuto Breyanzi per il FL; non sono state osservate infezioni opportunistiche di grado 3 o superiore. Infezioni opportunistiche (di

tutti i gradi) sono state osservate nell'1% degli 88 pazienti che avevano ricevuto Breyanzi per il MCL; tutte sono state di grado 3 o superiore.

Due infezioni fatali sono state segnalate tra i 177 pazienti trattati con Breyanzi che avevano ricevuto una linea di terapia precedente per il LBCL. Sono state riferite quattro infezioni fatali tra i 384 pazienti trattati con Breyanzi che avevano ricevuto due o più linee di terapia precedenti per il LBCL negli studi accorpati sull'LBCL. Uno di questi casi è stato segnalato come infezione opportunistica fatale. Nessuna infezione fatale è stata segnalata tra i 130 pazienti trattati con Breyanzi per il FL. Due infezioni fatali sono state segnalate tra gli 88 pazienti trattati con Breyanzi per il MCL.

Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Citopenie prolungate

Tra i pazienti che avevano ricevuto una linea di terapia precedente per il LBCL, citopenie di grado 3 o superiore presenti al giorno 35 dalla somministrazione di Breyanzi si sono verificate nel 35% dei pazienti e hanno incluso trombocitopenia (28%), neutropenia (26%) e anemia (9%).

Dei 177 pazienti totali trattati negli studi TRANSFORM, PILOT e TRANSCEND WORLD (Coorte 2) che rispettivamente al giorno 35 e al giorno 29 presentavano ai risultati di laboratorio trombocitopenia di grado 3-4 (n = 50) o neutropenia di grado 3-4 (n = 46) o anemia di grado 3-4 (n = 15) e per i quali erano disponibili i risultati di laboratorio di follow-up sulla citopenia, il tempo mediano (min, max) alla risoluzione (citopenia tornata a un grado 2 o inferiore) è stato il seguente (espresso in giorni): trombocitopenia 32 giorni (4; 309); neutropenia 32 giorni (8; 339); e anemia 22 giorni (4; 64).

Tra i pazienti che avevano ricevuto due o più precedenti linee di terapia per il LBCL, citopenie di grado 3 o superiore presenti al giorno 29 dalla somministrazione di Breyanzi hanno riguardato il 38% dei pazienti e hanno incluso trombocitopenia (31%), neutropenia (21%) e anemia (7%).

Dei 384 pazienti totali trattati negli studi TRANSCEND, TRANSCEND WORLD (coorte 1, 3 e 7), PLATFORM e OUTREACH che al giorno 29 presentavano ai risultati di laboratorio trombocitopenia di grado 3-4 (n = 117) o neutropenia di grado 3-4 (n = 80) o anemia di grado 3-4 (n = 27) e per i quali erano disponibili i risultati di laboratorio di follow-up sulla citopenia, il tempo mediano (min, max) alla risoluzione (citopenia tornata a un grado 2 o inferiore) è stato il seguente (espresso in giorni): trombocitopenia 30 giorni (2, 329); neutropenia 29 giorni (3, 337); e anemia 15 giorni (3, 78).

Tra i pazienti che hanno ricevuto Breyanzi per il FL, citopenie di grado 3 o superiore presenti al giorno 29 dalla somministrazione di Breyanzi si sono verificate nel 22% dei pazienti e hanno incluso trombocitopenia (15%), neutropenia (15%) e anemia (5%). Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Dei 130 pazienti totali trattati nello studio TRANSCEND-FL che al giorno 29 presentavano ai risultati di laboratorio trombocitopenia di grado 3-4 (n = 19) o neutropenia di grado 3-4 (n = 20) o anemia di grado 3-4 (n = 6) e per i quali erano disponibili i risultati di laboratorio di follow-up sulla citopenia, il tempo mediano (min, max) alla risoluzione (citopenia tornata a un grado 2 o inferiore) è stato il seguente (espresso in giorni): trombocitopenia 36 giorni (16, 694), neutropenia 30 giorni (5; 110) e anemia 36 giorni (8; 64).

Tra i pazienti che hanno ricevuto Breyanzi per il MCL, citopenie di grado 3 o superiore presenti al giorno 29 dalla somministrazione di Breyanzi si sono verificate nel 40% dei pazienti e hanno incluso trombocitopenia (32%), neutropenia (24%) e anemia (5%).

Degli 88 pazienti totali trattati nella Coorte MCL dello studio TRANSCEND che al giorno 29 presentavano ai risultati di laboratorio trombocitopenia di grado 3-4 (n = 28) o neutropenia di grado 3-4 (n = 21) o anemia di grado 3-4 (n = 4) e per i quali erano disponibili i risultati di laboratorio di follow-up sulla citopenia, il tempo mediano (min, max) alla risoluzione (citopenia tornata a un grado 2 o inferiore) è stato il seguente (espresso in giorni): trombocitopenia 30 giorni (5; 302); neutropenia 30 giorni (8; 275) e anemia 18 giorni (9; 32).

Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Ipogammaglobulinemia

Tra i pazienti che avevano ricevuto una linea di terapia precedente per il LBCL, eventi avversi di ipogammaglobulinemia si sono verificati nel 7% dei pazienti. Tra i pazienti che avevano ricevuto due o più linee di terapia precedenti per il LBCL, eventi avversi di ipogammaglobulinemia hanno interessato l'11% dei pazienti. Tra i pazienti che hanno ricevuto Breyanzi per il FL, eventi avversi di ipogammaglobulinemia si sono verificati nel 2% dei pazienti. Tra i pazienti che hanno ricevuto Breyanzi per il MCL, eventi avversi di ipogammaglobulinemia si sono verificati nel 7% dei pazienti. Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Immunogenicità

Breyanzi ha il potenziale di indurre anticorpi contro questo medicinale. L'immunogenicità umorale di Breyanzi è stata misurata mediante determinazione degli anticorpi anti-CAR prima e dopo la somministrazione. Tra i pazienti che avevano ricevuto una linea di terapia precedente per il LBCL (TRANSFORM, PILOT e TRANSCEND WORLD, Coorte 2), anticorpi pre-esistenti diretti contro la terapia (ATA) sono stati rilevati nello 0,6% (1/172) dei pazienti, mentre ATA indotti dal trattamento sono stati rilevati nel 19% (32/172) dei pazienti. Negli studi aggregati, tra i pazienti che avevano ricevuto due o più linee di terapia precedenti per il LBCL (TRANSCEND e TRANSCEND WORLD, Coorte 1 e 3), ATA pre-esistenti sono stati rilevati nel 9% dei pazienti (29/309); ATA indotti dal trattamento o amplificati dal trattamento sono stati rilevati nel 16% dei pazienti (48/304). Tra i pazienti che hanno ricevuto Breyanzi per il FL (TRANSCEND-FL), anticorpi pre-esistenti diretti contro la terapia (ATA) sono stati rilevati nell'1,6% (2/124) dei pazienti, mentre ATA indotti dal trattamento o amplificati dal trattamento sono stati rilevati nel 26,8% (33/123) dei pazienti. Tra i pazienti che hanno ricevuto Breyanzi per il MCL (Coorte MCL dello studio TRANSCEND), gli ATA pre-esistenti sono stati rilevati nel 13% (11/88) dei pazienti, mentre gli ATA indotti dal trattamento o amplificati dal trattamento sono stati rilevati nel 20% (17/86) dei pazienti. I risultati relativi alla relazione tra stato degli ATA ed efficacia, sicurezza o farmacocinetica non sono stati conclusivi a causa del numero limitato di pazienti con ATA nello studio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati provenienti da studi clinici relativi al sovradosaggio di Breyanzi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XL08

Meccanismo d'azione

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

antitumorale, mentre le vie di segnalazione di 4-1BB (CD137) potenziano l'espansione e la persistenza di Breyanzi (vedere paragrafo 5.2).

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

Efficacia e sicurezza clinica

TRANSFORM

L'efficacia e la sicurezza di Breyanzi sono state confrontate con lo standard di cura (SOC) in uno studio di fase 3 in aperto, multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, denominato TRANSFORM (BCM-003), condotto su pazienti adulti con linfoma non Hodgkin a grandi cellule B con refrattività primaria alla terapia iniziale o recidivato entro 12 mesi dalla terapia iniziale, che erano candidati all'HSCT. La terapia SOC consisteva in immunochemioterapia di salvataggio seguita da chemioterapia ad alte dosi (HDCT) e HSCT autologo. Lo studio ha incluso pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non altrimenti specificato (NOS), NHL indolente *de novo* o trasformato, linfoma a cellule B ad alto grado con riarrangiamenti di MYC e BCL2 e/o BCL6 con istologia DLBCL (linfoma *double hit/triple hit* [DHL/THL]), linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL), linfoma a grandi cellule B ricco in istiociti/cellule T (THRBCL) o linfoma follicolare di grado 3B (FL3B), secondo la classificazione WHO del 2016. Lo studio ha incluso pazienti con performance status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 1 e i pazienti che presentavano linfoma del SNC secondario potevano essere arruolati nello studio BCM-003 se il rapporto beneficio/rischio individuale era ritenuto favorevole dallo sperimentatore.

I criteri di inclusione ed esclusione erano stati scelti per assicurare una funzionalità d'organo e una conta ematica adeguate per l'HSCT. Lo studio ha escluso i pazienti con valori di clearance della creatinina inferiori a 45 mL/min, di alanina aminotransferasi (ALT) > 5 volte il limite superiore della norma (ULN) o con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) $< 40\%$, e conta assoluta dei neutrofili (ANC) $< 1,0 \times 10^9$ cellule/L e piastrine $< 50 \times 10^9$ cellule/L in assenza di coinvolgimento del midollo osseo.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere Breyanzi o SOC. La randomizzazione era stratificata per risposta alla terapia di prima linea e indice prognostico internazionale secondario aggiustato per età (sAAPI) (da 0 a 1 vs da 2 a 3). Per i pazienti randomizzati a Breyanzi era prevista chemioterapia linfodepletiva, costituita dalla somministrazione concomitante per tre giorni di fludarabina $30 \text{ mg/m}^2/\text{die}$ e ciclofosfamide $300 \text{ mg/m}^2/\text{die}$, seguita dall'infusione di Breyanzi da 2 a 7 giorni dopo il completamento della chemioterapia linfodepletiva.

Nel braccio Breyanzi, era consentita una chemioterapia ponte (bridging chemotherapy) tra l'aferesi e l'inizio della chemioterapia linfodepletiva con 1 ciclo di immunochemioterapia (ossia rituximab, desametasone, citarabina e cisplatino [R-DHAP], rituximab, ifosfamide, carboplatino ed etoposide [R-ICE] o rituximab, gemcitabina, desametasone e cisplatino [R-GDP]). Per tutti i pazienti randomizzati al braccio SOC erano previsti 3 cicli di immunochemioterapia di salvataggio (ossia R-DHAP, R-ICE o R-GDP). I pazienti che ottenevano una risposta (risposta completa [CR] e risposta parziale [PR]) dopo 3 cicli procedevano a HDCT e a HSCT autologo. I pazienti sottoposti al trattamento SOC potevano ricevere Breyanzi se non consegnavano una CR o una PR dopo 3 cicli di immunochemioterapia di salvataggio, se presentavano progressione della malattia in qualsiasi momento o se richiedevano l'avvio di un nuovo trattamento per problemi di efficacia.

Dei 92 pazienti randomizzati a Breyanzi, 58 (63%) sono stati sottoposti a terapia antitumorale per il controllo della malattia (bridging therapy), 89 (97%) hanno ricevuto Breyanzi e 1 paziente (1%) ha ricevuto un prodotto non conforme. Due pazienti non hanno ricevuto Breyanzi. Di questi 2 pazienti (2%), 1 (1%) non ha ricevuto Breyanzi a causa di una produzione inadeguata e 1 paziente (1%) ha revocato il consenso prima del trattamento. La dose media di Breyanzi è stata di $99,9 \times 10^6$ cellule T vitali che esprimono il recettore CAR (intervallo: $97-103 \times 10^6$ cellule T vitali che esprimono il recettore CAR).

Dei 92 pazienti randomizzati a SOC, 91 (99%) hanno iniziato il trattamento. Un paziente (1%) ha revocato il consenso prima di iniziare il trattamento. Quarantatré pazienti (47%) hanno completato il trattamento con immunochemioterapia, HDCT e HSCT. Cinquantotto pazienti (63%) hanno ricevuto Breyanzi dopo il fallimento del trattamento SOC.

Le analisi di efficacia erano basate sul set di analisi ITT (n = 184), definito come tutti i pazienti randomizzati a un braccio di trattamento.

Il tempo mediano intercorso tra la leucaferesi e la disponibilità del prodotto è stato di 26 giorni (intervallo: da 19 a 84 giorni), mentre il tempo mediano intercorso tra la leucaferesi e l'infusione è stato di 36 giorni (intervallo: da 25 a 91 giorni).

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

Tabella 4. Dati demografici e caratteristiche correlate alla malattia al basale per TRANSFORM (set di analisi Intention-to-Treat [ITT])

Caratteristica	Breyanzi (N = 92)	SOC (N = 92)
Età mediana, anni (intervallo)	60,0 (20; 74)	58,0 (26; 75)
da \geq 65 a < 75 anni, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
\geq 75 anni, n (%)	0	2 (2,2)
Sesso, n (%)		
Maschi	44 (47,8)	61 (66,3)
Femmine	48 (52,2)	31 (33,7)
Performance status ECOG (allo screening)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38,0)
Sottotipo istologico della malattia, n (%)		
DLBCL, NOS	53 (57,6)	50 (54,3)
DLBCL trasformato da linfoma indolente	7 (7,6)	8 (8,7)
Linfoma a cellule B ad alto grado	22 (23,9)	21 (22,8)
PMBCL	8 (8,7)	9 (9,8)
FL3B	1 (1,1)	0
Linfoma a grandi cellule B ricco in istiociti/cellule T	1 (1,1)	4 (4,3)
Chemiorefrattari ^a , n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Refrattari ^b , n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Recidivati ^c , n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)
Coinvolgimento del SNC confermato, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
CR mai raggiunta con le terapie precedenti, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

^a Sono definiti chemiorefrattari i pazienti che hanno presentato stabilità di malattia (SD) o progressione di malattia (PD) dopo l'ultimo regime con chemioterapia

^b Lo status refrattario è stato attribuito ai pazienti che hanno raggiunto SD, PD, PR o CR con recidiva prima di 3 mesi.

^c Lo status recidivato è stato attribuito ai pazienti che hanno raggiunto una CR con recidiva in 3 mesi o dopo un periodo di almeno 3 mesi ma non più di 12 mesi dopo.

Questo studio ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi dell'endpoint primario di sopravvivenza libera da eventi (EFS) e degli endpoint secondari chiave tasso di risposta completa (CR) e sopravvivenza libera da progressione (PFS) per i pazienti randomizzati a Breyanzi rispetto a SOC. L'efficacia era basata sull'EFS valutata da un Comitato di revisione indipendente (IRC) secondo i criteri di Lugano del 2014 (Tabella 5, Figura 1). L'EFS era definita come il tempo intercorrente tra randomizzazione e decesso per qualsiasi causa, progressione di malattia, mancato conseguimento di una CR o PR entro 9 settimane dalla randomizzazione (dopo 3 cicli di immunochemioterapia di salvataggio e 5 settimane dopo l'infusione di Breyanzi) o inizio di una nuova terapia antineoplastica

per problemi di efficacia, a seconda dell'evento che si è verificato prima. In un'analisi ad interim pre-specificata all'80% della frazione di informazione, con un periodo mediano di follow-up in studio di 6,2 mesi (intervallo: da 0,9 a 20 mesi), Breyanzi ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'EFS rispetto al braccio SOC (HR = 0,349 [IC al 95%: 0,229; 0,530], valore p unilaterale $< 0,0001$). Il valore p è stato confrontato con 0,012, il valore dell'alfa assegnato per l'analisi ad interim pre-specificata. Breyanzi ha dimostrato un miglioramento rispetto a SOC nel DLBCL (n = 60, HR: 0,357% [IC al 95%: 0,204; 0,625]) e nell'GBCL (n = 22, HR: 0,413% [IC al 95%: 0,189; 0,904]).

I risultati dell'analisi finale (riportati nella Tabella 5 e nella Figura 1), con un periodo mediano di follow-up in studio di 33,86 mesi (intervallo: da 0,9 a 53,0 mesi), erano coerenti sia con l'analisi ad interim sia con quella primaria.

Tabella 5. Studio TRANSFORM: tasso di risposta, sopravvivenza libera da eventi, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza complessiva in pazienti con LBCL recidivato o refrattario (set di analisi ITT)

Esito ^a	Braccio Breyanzi (N = 92)	Braccio SOC (N = 92)
Sopravvivenza libera da eventi (mesi)		
Numero di eventi, n (%)	48 (52,2)	73 (79,3)
Mediana [IC al 95%] ^b	29,5 (9,5; NR)	2,4 (2,2; 4,9)
Hazard ratio [IC al 95%] ^c	0,375 [0,259; 0,542]	
Tasso di risposta completa		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
Bilaterale [IC al 95%]	[63,7; 82,5]	[33,2; 54,2]
Sopravvivenza libera da progressione, (mesi)		
Numero di eventi, n (%)	41 (44,6)	54 (58,7)
Mediana [IC al 95%] ^b	NR (12,6; NR)	6,2 (4,3; 8,6)
Hazard ratio [IC al 95%] ^c	0,422 [0,279; 0,639]	
Sopravvivenza complessiva (OS), mesi		
Numero di eventi, n (%)	34 (37,0)	42 (45,7)
Mediana [IC al 95%] ^b	NR (42,8; NR)	NR (18,2; NR)
Hazard ratio [IC al 95%] ^c	0,757 (0,481; 1,191)	

NR = non raggiunto; IC = intervallo di confidenza

^a Secondo i criteri di Lugano del 2014, valutato da un IRC.

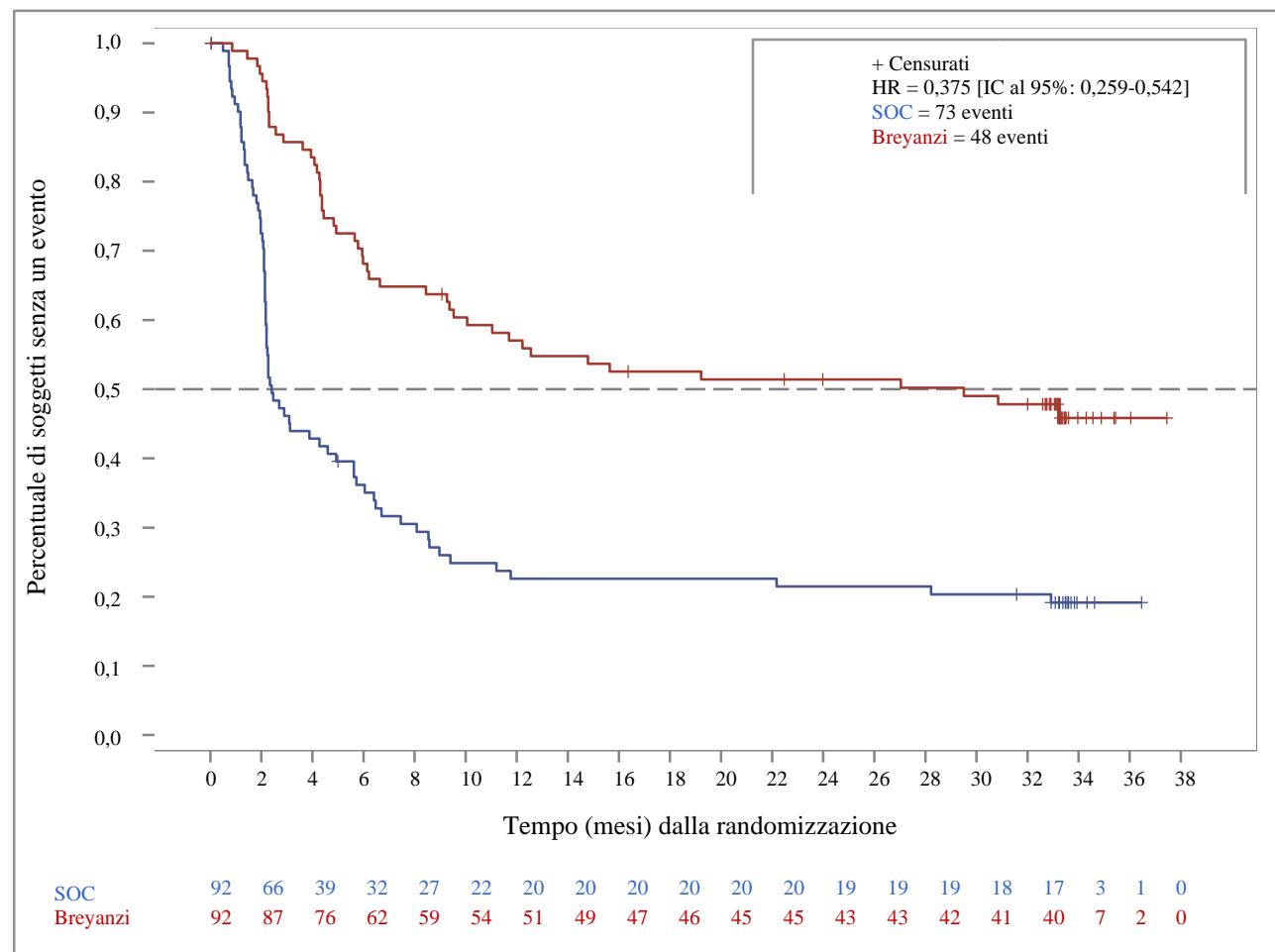
^b Stima di Kaplan-Meier

^c Basato su un modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato.

^d Formula di Greenwood

Dei 92 pazienti nel braccio Breyanzi, 80 (68 CR, 12 PR) hanno conseguito una risposta con un tasso di risposta globale dell'87%.

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da eventi basata sulla valutazione dell'IRC (set di analisi ITT)



HR: hazard ratio (stratificato)

Coorte LBCL dello studio TRANSCEND

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

Non erano previsti requisiti minimi per la conta ematica; erano eleggibili all'arruolamento i pazienti che lo sperimentatore riteneva avessero una funzione midollare adeguata a ricevere la chemioterapia linfodepletiva. Per i dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale, vedere la Tabella 6.

Il trattamento ha previsto la chemioterapia linfodeplettiva (LD), fludarabina 30 mg/m²/die e ciclofosfamide 300 mg/m²/die per 3 giorni, seguite da Breyanzi da 2 a 7 giorni dopo.

La terapia antitumorale per il controllo della malattia (terapia ponte) era consentita tra aferesi e linfodeplezione. Dei 229 pazienti trattati con Breyanzi, 137 (60%) hanno ricevuto una terapia antitumorale per il controllo della malattia; il tipo e la durata della terapia ponte sono stati lasciati alla discrezione dello sperimentatore.

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

Dei 298 pazienti sottoposti a leucaferesi per i quali Breyanzi è stato prodotto nell'intervallo di dose di $44\text{--}120 \times 10^6$ cellule T vitali che esprimono il recettore CAR, 229 (77%) hanno ricevuto Breyanzi e 69 (23%) non lo hanno ricevuto. Tra questi 69 pazienti, ci sono stati 27 casi (39%) di produzione inadeguata che hanno incluso 2 pazienti che non hanno ricevuto Breyanzi e 25 che hanno ricevuto il trattamento con un prodotto sperimentale non conforme alle specifiche di rilascio. Altri 42 pazienti (61%) non sono stati trattati con Breyanzi, nella maggior parte dei casi per decesso (n = 29) o complicanze della malattia (n = 6). Tra i pazienti trattati nell'intervallo di dose di $44\text{--}120 \times 10^6$ cellule T vitali che esprimono il recettore CAR, la dose mediana di Breyanzi è stata di 87×10^6 cellule T vitali che esprimono il recettore CAR.

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

La Tabella 6 riassume le caratteristiche dei pazienti e della malattia al basale nello studio TRANSCEND.

Tabella 6. Dati demografici e caratteristiche della malattia al basale per TRANSCEND

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

Caratteristica	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (N = 298)	Pazienti trattati con Breyanzi (N = 229)
Numero mediano di terapie precedenti (intervallo)	3 (1-12)	3 (1-8)
Chemiorefrattari, ^b n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Refrattari, ^c n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Recidivati, ^d n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Linfoma secondario del SNC al momento dell'infusione di Breyanzi, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
CR mai raggiunta con le terapie precedenti, n°(%)	141 (47,3)	103 (45,0)

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

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

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

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

L'efficacia è stata valutata sulla base dell'endpoint primario, del tasso di risposta globale (ORR) e degli endpoint secondari che hanno incluso tasso di CR, durata della risposta (DOR) stabilità da un IRC (Tabella 7 e Figura 2). Il periodo mediano di follow-up in corso di studio è stato di 20,5 mesi (intervallo: da 0,2 a 60,9 mesi).

Tabella 7. Studio TRANSCEND – tasso di risposta, durata della risposta (valutazione IRC)

	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (N = 298)	Set di efficacia (N = 216)
Tasso di risposta globale,^a n (%) [IC al 95%]	179 (60,1) [54,3; 65,7]	157 (72,7) [66,2; 78,5]
Risposta completa, n (%) [IC al 95%]	128 (43,0) [37,3; 48,8]	115 (53,2) [46,4; 60,0]
Risposta parziale, n (%) [IC al 95%]	51 (17,1) [13,0; 21,9]	42 (19,4) [14,4; 25,4]
Durata della risposta (DOR)^{a,b} (mesi)	n = 179 Mediana [IC al 95%] ^c Intervallo	n = 157 20,5 [8,2; NR] 0,0; 34,3+
DOR se la risposta migliore è CR^{a,b} (mesi)	n = 128 Mediana [IC al 95%] ^c Intervallo	n = 115 26,1 [23,1; NR] 0,0; 34,3+

IC = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; IRC = Comitato di revisione indipendente; KM = Kaplan-Meier; NR = non raggiunto

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

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

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

⁺ Ancora in corso.

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

Nello studio TRANSCEND, 6 pazienti con linfoma secondario del SNC sono stati trattati e risultati valutabili in termini di efficacia. Tre di questi 6 pazienti hanno raggiunto una CR; 2 di questi 3 pazienti hanno avuto una remissione protratta di 23 mesi che era ancora in corso al termine dello

studio. Il profilo di sicurezza di questi pazienti con linfoma secondario del SNC è risultato in linea con quello osservato nella popolazione complessiva.

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

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

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

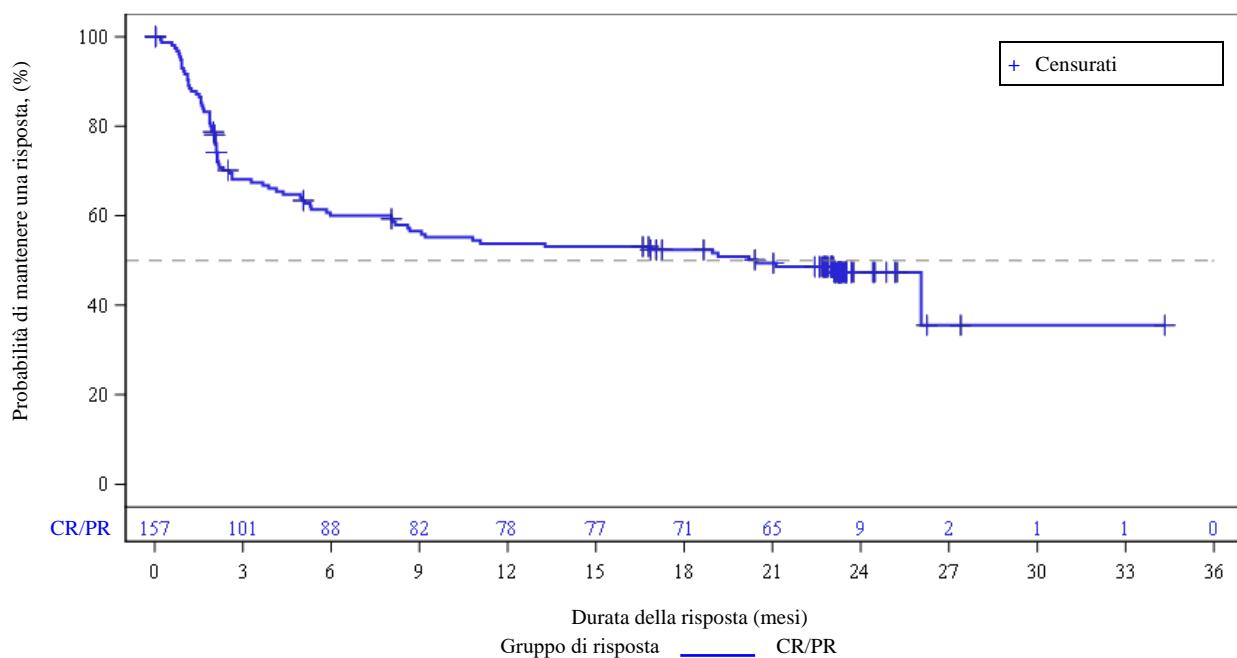
Undici pazienti hanno ricevuto una precedente terapia diretta contro CD19 e hanno avuto esiti di efficacia e sicurezza simili alla popolazione complessiva. Tutti i pazienti presentavano l'espressione di CD19 prima dell'infusione di Breyanzi.

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

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

Dei 115 pazienti che hanno raggiunto una CR, 82 (71%) hanno fatto osservare una remissione durata almeno 6 mesi e 74 (64%) una remissione durata almeno 12 mesi.

Figura 2. Durata della risposta nei soggetti responsivi secondo la valutazione dell'IRC, studio TRANSCEND, set di efficacia



CR = risposta completa; PR = risposta parziale.

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

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

TRANSCEND WORLD

TRANSCEND WORLD è uno studio di fase II a braccio singolo, multicentrico, ancora in corso. Lo scopo della coorte 1 dello studio è fornire esperienza clinica con Breyanzi in Europa per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B 3L+, definito come DLBCL R/R (DLBCL NOS [*de novo*], FL trasformato), linfoma a cellule B ad alto grado con riarrangiamenti di MYC e BCL2 e/o BCL6 con istologia DLBCL e FL3B secondo la classificazione WHO del 2016. I pazienti trattati in precedenza con una terapia indirizzata contro CD19 sono stati esclusi. Per i dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale, vedere la Tabella 8 che segue.

Tabella 8. Dati demografici e caratteristiche della malattia al basale per TRANSCEND WORLD (coorte 1)

Caratteristica	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (N = 45)	Pazienti trattati con Breyanzi (N = 36)
Età mediana, anni (intervallo)	64,0 (26; 73)	61,5 (26,0; 72,0)
≥ 65 anni, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 anni, n (%)	0	0
Sesso, n (%)		
Maschi	30 (66,7)	25 (69,4)
Femmine	15 (33,3)	11 (30,6)
Precedente HSCT, n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
HSCT autologo	14 (31,1)	12 (33,3)
HSCT allogenico	0	0

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

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

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

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

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

Al momento dell'analisi finale, 45 pazienti della Coorte 1 erano stati sottoposti a leucaferesi e 36 pazienti erano stati trattati con Breyanzi, con un periodo di follow-up mediano di 15,8 mesi. Il tempo mediano intercorso tra la leucaferesi e la disponibilità del prodotto è stato di 29 giorni (intervallo: da 24 a 38 giorni). Nel gruppo trattato con Breyanzi, il tasso di ORR è stato del 61,1% (IC al 95%: 43,5-76,9), e il tasso di CR è stato del 33,3% (IC al 95%: 18,6-51,0). Il carico di malattia e i dati demografici basali erano indicativi di una malattia aggressiva e in stadio avanzato. Il profilo di sicurezza di Breyanzi è risultato in linea con quello osservato nella popolazione complessiva aggregata valutabile ai fini della sicurezza. Per le reazioni avverse al farmaco associate a lisocabtagene maraleucel, vedere paragrafo 4.8.

TRANSCEND-FL

L'efficacia e la sicurezza di Breyanzi sono state valutate in uno studio di Fase 2, in aperto, multicentrico, a braccio singolo (TRANSCEND-FL) in pazienti adulti con FL recidivato o refrattario di grado 1, 2 e 3A dopo due o più linee di terapia sistemica. Nello studio sono stati arruolati pazienti con performance status secondo l'ECOG ≤ 1 . Lo studio ha escluso i pazienti con valori di clearance della creatinina inferiori a 30 mL/min, di alanina aminotransferasi > 5 volte il limite superiore della norma o di frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) $\leq 40\%$. Non era prevista una soglia prespecificata per la conta ematica; erano eleggibili all'arruolamento i pazienti che lo sperimentatore riteneva avessero una funzione midollare adeguata a ricevere la chemioterapia linfodeplettiva.

Il trattamento ha previsto la chemioterapia linfodeplettiva (LD), fludarabina 30 mg/m²/die e ciclofosfamide 300 mg/m²/die per 3 giorni, seguite da Breyanzi da 2 a 7 giorni dopo. La dose mediana di Breyanzi è stata di 100×10^6 cellule T vitali che esprimono il recettore CAR (intervallo: 93,4-109,2 $\times 10^6$ cellule T vitali che esprimono il recettore CAR).

La terapia antitumorale per il controllo della malattia (terapia ponte) era consentita tra aferesi e linfodeplezione. Dei 107 pazienti trattati con Breyanzi, 44 (41%) hanno ricevuto una terapia antitumorale per il controllo della malattia a discrezione dello sperimentatore.

Dei 114 pazienti sottoposti a leucaferesi, 107 pazienti (93,8%) hanno ricevuto Breyanzi e 4 pazienti (3,5%) hanno ricevuto un prodotto non conforme. Tre pazienti (2,7%) non hanno ricevuto Breyanzi per le seguenti ragioni: 1 paziente (0,9%) a causa di un evento avverso, 1 paziente (0,9%) non ha soddisfatto i criteri dello studio e 1 paziente (0,9%) per altre ragioni.

I pazienti che sono risultati valutabili in termini di efficacia sono stati 103 (set di efficacia). Quattro pazienti non sono risultati valutabili in termini di efficacia, poiché non presentavano al basale una malattia positiva alla PET, oppure una positività alla PET dopo la terapia antitumorale per il controllo della malattia confermata dall'IRC.

Il tempo mediano intercorso tra la leucaferesi e la disponibilità del prodotto è stato di 29 giorni (intervallo: da 20 a 55 giorni), mentre il tempo mediano intercorso tra la leucaferesi e l'infusione del prodotto è stato di 50 giorni (intervallo: da 31 a 313 giorni).

Tabella 9. Dati demografici e caratteristiche della malattia al basale per TRANSCEND-FL

Caratteristica	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (N = 114)	Pazienti trattati con Breyanzi (N = 107)
Età mediana, anni (intervallo)	62,0 (23; 80)	62,0 (23; 80)
da ≥ 65 a < 75 anni, n (%)	36 (31,6)	32 (29,9)
≥ 75 anni, n (%)	10 (8,8)	10 (9,3)
Genere maschile, n (%)	72 (63,2)	66 (61,7)
Precedente HSCT, n (%)		
HSCT autologo	34 (29,8)	33 (30,8)
Punteggio FLIPI elevato (3-5), n (%)	66 (57,9)	61 (57,0)
Malattia allo stadio III-IV allo screening, n (%)	102 (89,4)	95 (88,7)
Performance status ECOG (allo screening)		
ECOG 0, n (%)	68 (59,6)	65 (60,7)
ECOG 1, n (%)	46 (40,4)	42 (39,3)
Doppia refrattarietà, n (%)	74 (64,9)	69 (64,5)
Progressione entro 24 mesi dalla terapia di prima linea con anti-CD20 e agenti alchilanti, n (%)		
Sì	63 (55,3)	58 (54,2)
No	50 (43,9)	48 (44,9)
Non stimabile	1 (0,9)	1 (0,9)
Numero mediano di trattamenti sistemici precedenti (intervallo)	3 (2; 10)	3 (2; 10)

L'efficacia si basava sul tasso di risposta globale (ORR), definito come la percentuale di pazienti con la migliore risposta complessiva (BOR) di risposta completa (CR) o risposta parziale (PR) dopo l'infusione di Breyanzi come determinato da un IRC (Tabella 10). Il periodo mediano di follow-up in corso di studio è stato di 30,0 mesi (intervallo: da 0,3 a 39,6 mesi).

Il tempo mediano alla prima risposta (CR o PR) e il tempo mediano alla prima CR sono stati di 0,95 mesi (intervallo: da 0,6 a 3,3 mesi).

Tabella 10. Studio TRANSCEND-FL: tasso di risposta, durata della risposta (valutazione IRC)

	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (N = 114)	Set di efficacia (N = 103)
Tasso di risposta globale^a, n (%) [IC al 95%] ^b	106 (93,0) [86,6; 96,9]	100 (97,1) [91,7; 99,4]
Risposta completa, n (%) [IC al 95%] ^b	103 (90,4) [83,4; 95,1]	97 (94,2) [87,8; 97,8]
Risposta parziale, n (%) [IC al 95%] ^b	3 (2,6) [0,5; 7,5]	3 (2,9) [0,6; 8,3]
Durata della risposta (DOR) (mesi)		
Mediana [IC al 95%] ^c	NR [30,85; NR]	NR [30,85; NR]
Intervallo	1,9; 35,0+	1,9; 35,0+
Tasso di remissione mantenuta ^d , % [IC al 95%]		
A 18 mesi	76,1 (66,7; 83,2)	75,7 (66,0; 83,0)

IC = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; NR = non raggiunto;

+ indica un valore censurato

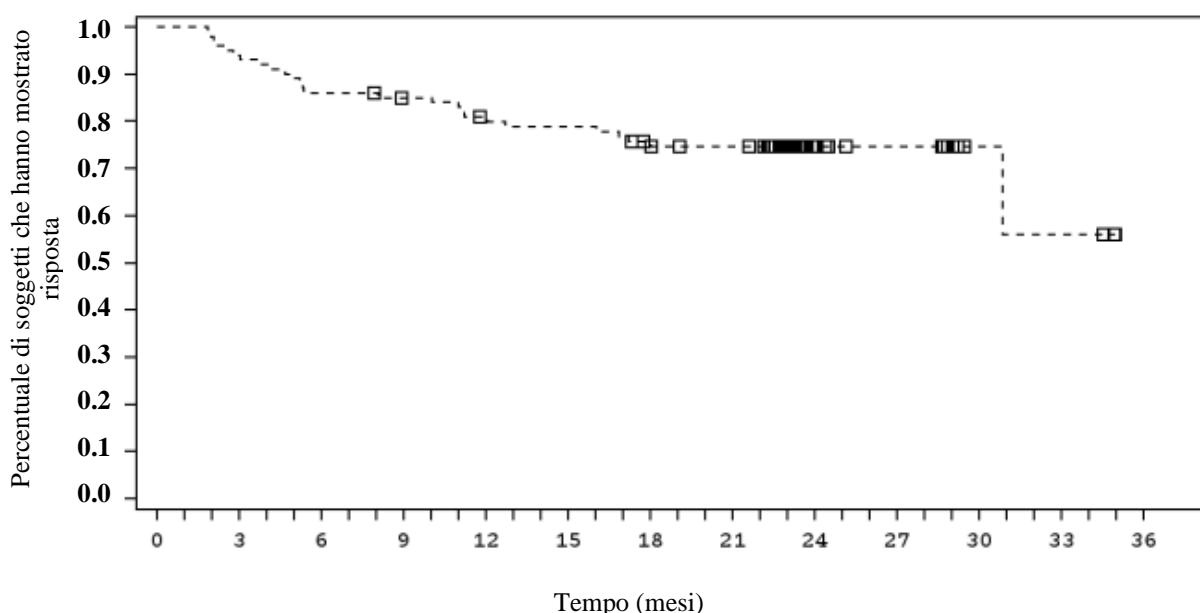
^a Secondo i criteri di Lugano del 2014, valutato da un IRC

^b Intervallo di confidenza 2-sided al 95% basato sul metodo esatto di Clopper-Pearson

^c Mediana, Q1 e Q3 sono valori stimati dalle stime del prodotto limite di KM

^d Basato sulle stime di KM della durata della risposta

Figura 3. Durata della risposta secondo la valutazione dell'IRC, studio TRANSCEND-FL, set di efficacia



Coorte MCL dello studio TRANSCEND

L'efficacia e la sicurezza di Breyanzi sono state valutate in uno studio in aperto, multicentrico, a braccio singolo (Coorte MCL dello studio TRANSCEND) su pazienti adulti con MCL recidivato o refrattario che avevano ricevuto almeno 2 linee di terapia precedenti comprendenti un inibitore della tirosina chinasi di Bruton (BTK), un agente alchilante e un agente anti-CD20. Lo studio ha incluso pazienti con performance status secondo l'ECOG ≤ 2 , precedente HSCT autologo e/o allogenico e presenza di linfoma del SNC secondario. Lo studio ha escluso i pazienti con valori di clearance della creatinina ≤ 30 mL/min, di alanina aminotransferasi > 5 volte il limite superiore della norma o di frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) $< 40\%$. Non era prevista una soglia prespecificata per

la conta ematica; erano eleggibili all’arruolamento i pazienti che lo sperimentatore riteneva avessero una funzione midollare adeguata a ricevere la chemioterapia linfodepletiva.

Il trattamento ha previsto la chemioterapia LD, fludarabina 30 mg/m²/die e ciclofosfamide 300 mg/m²/die per 3 giorni, seguite da Breyanzi da 2 a 7 giorni dopo.

La terapia antitumorale per il controllo della malattia (terapia ponte) era consentita tra aferesi e linfodeplezione. Degli 88 pazienti trattati con Breyanzi, 58 (65,9%) hanno ricevuto una terapia antitumorale per il controllo della malattia, a discrezione dello sperimentatore.

Dei 104 pazienti sottoposti a leucaferesi, 88 (84,6%) pazienti hanno ricevuto Breyanzi; la dose mediana di Breyanzi è stata di $99,5 \times 10^6$ cellule T vitali che esprimono il recettore CAR (intervallo: $46-103 \times 10^6$ cellule T vitali che esprimono il recettore CAR). Quattro pazienti (3,8%) hanno ricevuto un prodotto non conforme. Dodici pazienti (11,5%) non hanno ricevuto Breyanzi per le seguenti ragioni: 8 pazienti (7,6%) a causa del decesso, 1 paziente (0,9%) non ha soddisfatto più i criteri di idoneità e 3 pazienti (2,8%) per altre ragioni.

Degli 88 pazienti che hanno ricevuto Breyanzi, 81 pazienti erano valutabili in termini di efficacia e avevano ricevuto almeno 2 linee precedenti di terapia sistematica comprendenti un inibitore di BTK, e sono stati inclusi nel set di efficacia: cinque pazienti non erano valutabili in termini di efficacia in quanto non presentavano al basale una malattia positiva alla PET o una positività alla PET dopo la terapia antitumorale per il controllo della malattia confermata dall’IRC, 1 paziente non aveva ricevuto almeno 2 linee precedenti di terapia sistematica e un inibitore di BTK e 1 paziente non aveva ricevuto un precedente inibitore di BTK.

Il tempo mediano intercorso tra la leucaferesi e la disponibilità del prodotto è stato di 24,5 giorni (intervallo: da 17 a 80 giorni). Inoltre, il tempo mediano intercorso tra la leucaferesi e l’infusione del prodotto è stato di 39 giorni (intervallo: da 28 a 489 giorni).

Tabella 11: Dati demografici e caratteristiche della malattia al basale per la Coorte MCL dello studio TRANSCEND

Caratteristica	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (N = 104)	Pazienti trattati con Breyanzi (N = 88)
Età mediana, anni (intervallo)	68,0 (36; 86)	68,5 (36; 86)
≥ 65, n (%)	71 (68,3)	64 (72,7)
≥ 75 anni, n (%)	22 (21,2)	18 (20,5)
Sesso, n (%)		
Maschi	81 (77,9)	67 (76,1)
Femmine	23 (22,1)	21 (23,9)
Precedente HSCT, n (%)		
HSCT autologo	33 (31,7)	26 (29,5)
HSCT allogenico	8 (7,7)	6 (6,8)
Performance status ECOG (allo screening)		
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
Caratteristiche ad alto rischio, n (%)		
Frazione di proliferazione Ki67 ≥ 30%	82 (78,8)	66 (75,0)
Mutazione TP53	25 (24,0)	20 (22,7)
Morfologia blastoide	30 (28,8)	27 (30,7)
Cariotipo complesso	30 (28,8)	26 (29,5)
Linfoma secondario del SNC al momento dell’infusione di Breyanzi, n (%)	7 (6,7)	7 (8,0)

Caratteristica	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (N = 104)	Pazienti trattati con Breyanzi (N = 88)
Numero mediano di trattamenti sistemici precedenti (intervallo)	3 (1; 11)	3 (1; 11)
Refrattario o recidivato all'ultima terapia precedente, n (%)		
Refrattario ^a	70 (67,3)	58 (65,9)
Recidivato ^b	34 (32,7)	30 (34,1)

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

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

L'efficacia si basava sul tasso di risposta globale (ORR), definito come la percentuale di pazienti con la migliore risposta complessiva (BOR) di risposta completa (CR) o risposta parziale (PR) dopo l'infusione di Breyanzi come determinato da un IRC (Tabella 12). Il periodo mediano di follow-up in corso di studio è stato di 19,5 mesi (intervallo: da 0,4 a 72 mesi).

Tra gli 81 pazienti inclusi nel set di efficacia, il tempo mediano alla prima risposta (CR o PR) è stato di 0,95 mesi (intervallo: da 0,7 a 3,0 mesi) e il tempo mediano alla prima CR è stato di 0,95 mesi (intervallo: da 0,7 a 4,9 mesi). La durata della risposta è stata superiore tra i pazienti che hanno conseguito una BOR della CR rispetto ai pazienti con una BOR della PR.

Tabella 12: Coorte MCL dello studio TRANSCEND: tasso di risposta, durata della risposta (valutazione IRC)

	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (N = 104)	Set di efficacia (N = 81)
Tasso di risposta globale^a, n (%) [IC al 95%]	73 (70,2) [60,4; 78,8]	67 (82,7) [72,7; 90,2]
Risposta completa, n (%) [IC al 95%] ^b	64 (61,5) [51,5; 70,9]	58 (71,6) [60,5; 81,1]
Risposta parziale, n (%) [IC al 95%] ^b	9 (8,7) [4,0; 15,8]	9 (11,1) [5,2; 20,0]
Numero di pazienti responsivi Durata della risposta (DOR) (mesi)		
Mediana [IC al 95%] ^c	15,2 [7,0; 24,0]	11,5 [6,2; 24,0]
Intervallo	0,0+; 24,0	0,0+; 24,0
Tasso di remissione mantenuta ^d , % [IC al 95%]		
A 24 mesi	44,8 (32,9; 55,9)	41,2 (29,2; 52,9)
Follow-up mediano per DOR (mesi)		
Mediana [IC al 95%]	23,0 [22,8; 23,1]	22,9 [22,8; 23,0]
Intervallo	0,0+; 24,0	0,0+; 24,0

IC = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; NR = non raggiunto;

+ indica un valore censurato

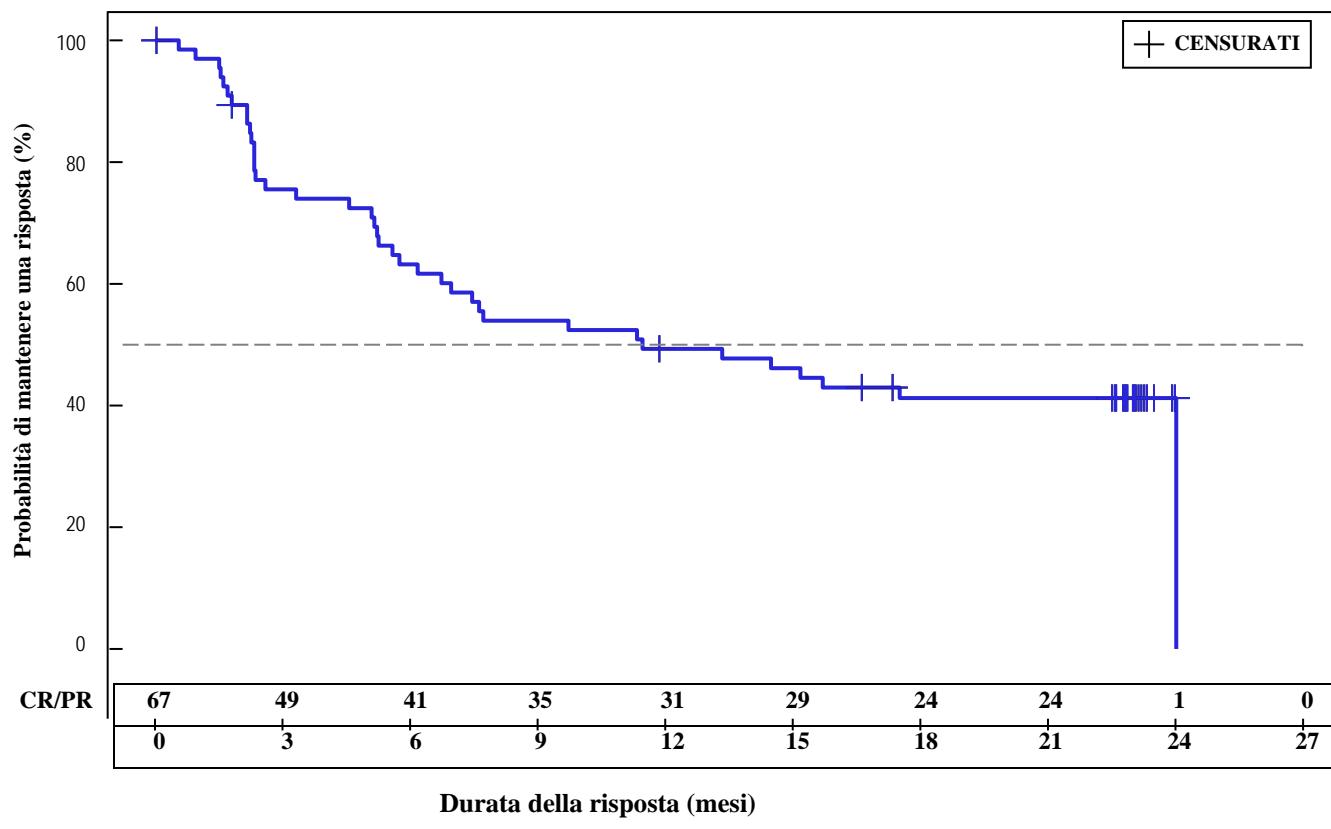
^a Secondo i criteri di Lugano del 2014, valutato da un IRC

^b Intervallo di confidenza 2-sided al 95% basato sul metodo esatto di Clopper-Pearson

^c Mediana, Q1 e Q3 sono valori stimati dalle stime del prodotto limite di KM

^d Basato sulle stime di KM della durata della risposta

Figura 4 Durata della risposta secondo la valutazione dell'IRC, set di efficacia della Coorte MCL dello studio TRANSCEND



CR = risposta completa; PR = risposta parziale.

PD/Decesso successivi all'avvio del trattamento antitumorale sono stati considerati eventi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Breyanzi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di neoplasie delle cellule B mature (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo l'infusione, Breyanzi ha mostrato un'espansione iniziale seguita da un declino biesponenziale.

LBCL

Nella Coorte LBCL dello studio TRANSCEND, nei pazienti che hanno ricevuto due o più linee di terapia precedenti per il LBCL, il tempo mediano al raggiungimento dell'espansione massima nel sangue periferico è stato di 11 giorni dopo la prima infusione. Breyanzi è stato presente nel sangue periferico fino a 2 anni.

Tra i pazienti che hanno ricevuto una linea di terapia precedente per il LBCL (studio TRANSFORM), la C_{\max} media nei pazienti responsivi ($N = 76$) e non responsivi ($N = 7$) è stata rispettivamente di 33.285 e 95.618 copie/ μ g. L' AUC_{0-28d} media nei pazienti responsivi e nei pazienti non responsivi è stata rispettivamente di 268.887 e 733.406 giorno*copie/ μ g.

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

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

FL

Nello studio TRANSCEND-FL, nei pazienti che hanno ricevuto due o più linee di terapia precedenti per il FL, il tempo mediano al raggiungimento dell'espansione massima nel sangue periferico è stato di 10 giorni dopo la prima infusione. Breyanzi è stato presente nel sangue periferico fino a 3 anni.

Tra i pazienti che hanno ricevuto Breyanzi per il FL (studio TRANSCEND-FL), la C_{max} mediana nei pazienti responsivi (N = 100) e non responsivi (N = 2) è stata rispettivamente di 31.336 e 15.568 copie/ μ g. L' AUC_{0-28d} mediana nei pazienti responsivi (N = 96) e nei pazienti non responsivi (N = 2) è stata rispettivamente di 245.730 e 161.935 giorno*copie/ μ g.

MCL

Nella Coorte MCL dello studio TRANSCEND, nei pazienti che hanno ricevuto due o più linee di terapia precedenti per il MCL, il tempo mediano al raggiungimento dell'espansione massima nel sangue periferico si è verificato 10 giorni dopo la prima infusione. Breyanzi è stato presente nel sangue periferico fino a 2 anni.

Tra i pazienti che hanno ricevuto Breyanzi per il MCL (Coorte MCL dello studio TRANSCEND), la C_{max} mediana nei pazienti responsivi (N = 67) e non responsivi (N = 8) è stata rispettivamente di 31.631 e 12.444 copie/ μ g. L' AUC_{0-28d} mediana nei pazienti responsivi (N = 67) e nei pazienti non responsivi (N = 8) è stata rispettivamente di 309.578 e 142.462 giorno*copie/ μ g.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto, conservato in vapori di azoto liquido

13 mesi.

Dopo lo scongelamento

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

Non ricongelare.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Breyanzi deve essere conservato e trasportato congelato in vapori di azoto liquido (≤ -130 °C) e deve rimanere congelato fino al momento in cui il paziente è pronto per il trattamento, in modo da garantire la disponibilità di cellule vitali per la somministrazione al paziente. Il medicinale scongelato non deve essere ricongelato.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

- Breyanzi deve essere trasportato all'interno del centro di trattamento in contenitori chiusi, ermetici e a prova di perdita.
- Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Gli operatori sanitari che manipolano Breyanzi devono prendere le opportune precauzioni (indossare guanti, indumenti protettivi e protezione per gli occhi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Preparazione prima della somministrazione

Prima di scongelare i flaconcini

- Confermare che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi del paziente riportati sul contenitore di spedizione.
- Breyanzi è costituito da cellule T vitali che esprimono il recettore CAR formulate come componenti cellulari CD8+ e CD4+ separati; è previsto un certificato di rilascio per infusione

(RfIC) distinto per ciascun componente cellulare. Leggere l'RfIC (apposto all'interno del contenitore di spedizione) per reperire informazioni sul numero di siringhe di cui si avrà bisogno e sul volume dei componenti cellulari CD8+ e CD4+ che dovrà essere somministrato (le etichette delle siringhe sono fornite insieme all'RfIC).

- Confermare l'ora dell'infusione in anticipo ed adattare il tempo di inizio dello scongelamento di Breyanzi in maniera tale che questo sia disponibile per l'infusione quando il paziente è pronto.

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

Scongelamento dei flaconcini

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

Preparazione della dose

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

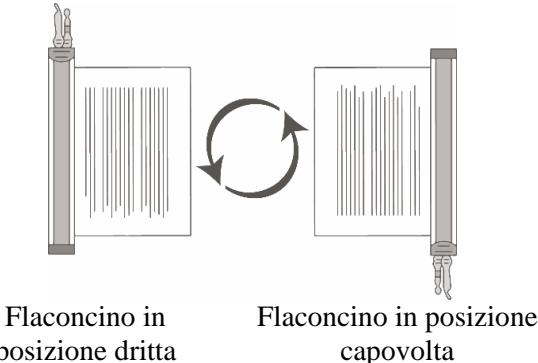
Nota: il volume da prelevare e infondere può essere diverso per ciascun componente.

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

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

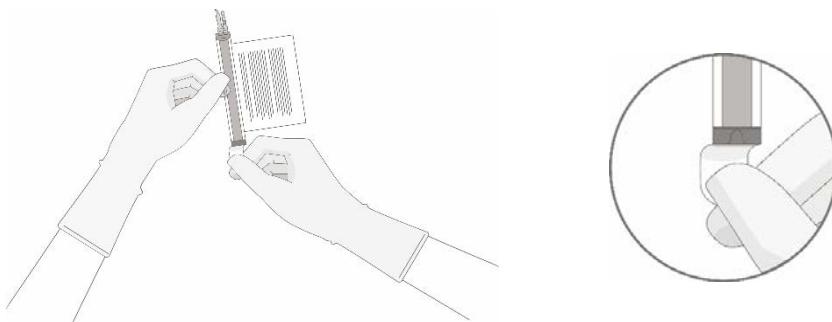
Il prelievo del volume di cellule richiesto da ciascun flaconcino in una siringa separata deve essere effettuato attenendosi alle seguenti istruzioni:

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



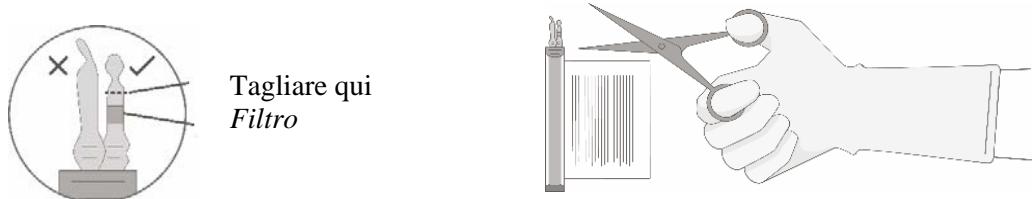
2. Ispezionare visivamente il(i) flaconcino(i) scongelato(i) per rilevare danni o perdite. Non usare il flaconcino se è danneggiato o se i grumi non si disperdono; contattare l'azienda. Il liquido presente nei flaconcini deve essere da leggermente opaco a opaco, da incolore a giallo o giallo-brunastro.
3. Togliere la copertura in polialluminio (se presente) dal fondo del flaconcino e passare un tampone imbevuto di alcool sul setto. Lasciare asciugare all'aria prima di procedere.

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

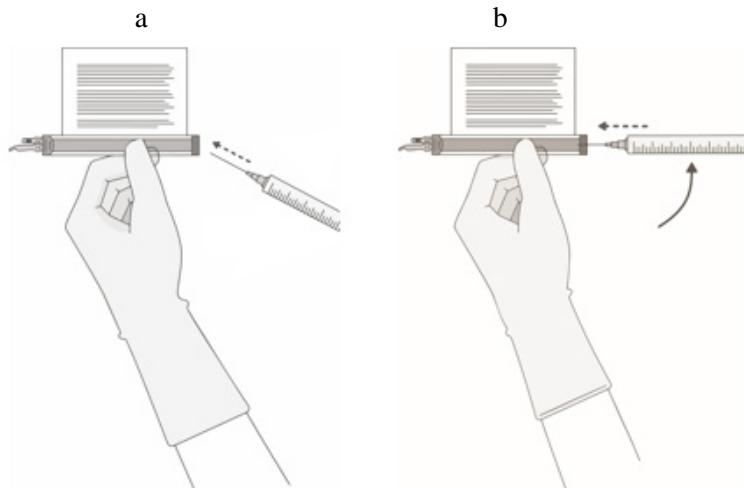


4. Tenendo il(i) flaconcino(i) in posizione dritta, tagliare il sigillo sul tubicino presente nella parte alta del flaconcino, appena sopra il filtro, per aprire la presa d'aria sul flaconcino.

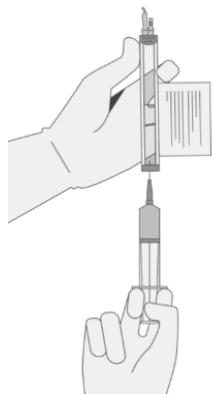
Nota: fare attenzione a scegliere il tubicino corretto, cioè quello con il filtro. Tagliare SOLTANTO il tubicino dotato di filtro.



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



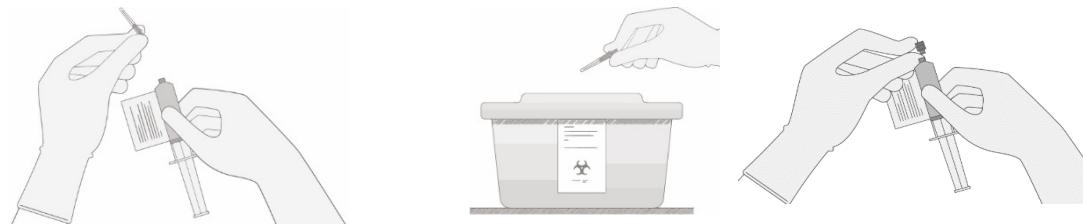
6. SENZA aspirare aria nella siringa, prelevare lentamente il volume target (come specificato nel certificato di rilascio per infusione [RfIC]).



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

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

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



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

Somministrazione

Per informazioni supplementari sulla somministrazione, vedere il paragrafo 4.2.

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

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

- In caso di esposizione accidentale, seguire le linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana. Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente a contatto con Breyanzi devono essere decontaminati con un disinfettante appropriato.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/22/1631/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 aprile 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

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

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

Nome e indirizzo del produttore dei principi attivi biologici

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

Celgene Corporation
556 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

- Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Elementi chiave:

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

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

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

Programma educazionale

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

Programma educazionale per gli HCP

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

- identificazione della CRS e reazioni avverse neurologiche gravi, compresa ICANS;
- gestione della CRS e reazioni avverse neurologiche gravi, compresa ICANS;
- monitoraggio adeguato della CRS e reazioni avverse neurologiche gravi, compresa ICANS;
- comunicazione ai pazienti di tutte le informazioni rilevanti;
- garanzia di un immediato accesso in loco a una dose di tocilizumab per paziente prima dell'infusione di Breyanzi. Il centro di trattamento deve avere accesso a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea per i medicinali, garanzia della disponibilità in loco di misure idonee alternative a tocilizumab per trattare la CRS;
- rischio di neoplasia secondaria maligna originata da cellule T;

- recapiti per l'analisi di campioni tumorali dopo lo sviluppo di una seconda neoplasia maligna che origini dalle cellule T;
- comunicazione di informazioni sullo studio di follow-up a lungo termine relativamente alla sicurezza e all'efficacia, e sull'importanza di contribuire a tale studio;
- garanzia di segnalazione adeguata e appropriata delle reazioni avverse;
- garanzia di consegna di istruzioni dettagliate sulla procedura di scongelamento.

Programma educazionale per il paziente

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

- i rischi di CRS e reazioni avverse neurologiche gravi associate a Breyanzi;
- la necessità di riferire immediatamente i sintomi di CRS e neurotoxicità sospette al proprio medico curante;
- la necessità di rimanere in prossimità del luogo nel quale è stato ricevuto Breyanzi per almeno 2 settimane dopo l'infusione di Breyanzi;
- la necessità di portare sempre con sé la scheda per il paziente;
- un promemoria per i pazienti riguardo alla necessità di mostrare la scheda per il paziente a tutti gli operatori sanitari, anche in condizioni di emergenza, e un messaggio per gli operatori sanitari che li informa che il paziente è in trattamento con Breyanzi;
- campi per annotare i recapiti del medico prescrittore e il numero del lotto.

• *Obbligo di condurre attività post-autorizzative*

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

Descrizione	Tempistica
Al fine di valutare ulteriormente l'uniformità della qualità del prodotto e degli esiti clinici, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà l'analisi dei lotti e i dati corrispondenti in merito alla sicurezza e all'efficacia clinica, da un minimo di trenta (30) lotti del prodotto finito Breyanzi utilizzati per trattare i pazienti inclusi in uno studio non interventistico basato sull'uso secondario di dati dai registri esistenti, ai sensi di un protocollo convenuto. Sulla base di tali dati, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inoltre presentare una valutazione dell'esigenza di rivedere le specifiche per il prodotto finito. I rapporti intermedi devono essere presentati dopo circa 15 lotti, e qualsiasi risultato significativo al di fuori dell'intervallo di predizione deve essere segnalato immediatamente.	Rapporti intermedi da presentare conformemente al RMP. Rapporto finale entro 31 dicembre 2026
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Breyanzi nelle indicazioni approvate, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio prospettico basato sui dati di un registro, secondo un protocollo concordato.	Rapporti intermedi da presentare conformemente al RMP. Rapporto finale: 4° trimestre 2043

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

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

Questo medicinale contiene cellule di origine umana.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

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

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso.

Non irradiare.

NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.

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

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

Somministrare per primo il componente cellulare CD8+.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

	Componente cellulare CD8+	Componente cellulare CD4+
Scad.		

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

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

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

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

EU/1/22/1631/001

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

Verificare l'identità del paziente

SEC:

Nome:

Cognome:

Data di nascita:

JOIN:

Aph ID/DIN:

	Componente cellulare CD8+	Componente cellulare CD4+
Lotto		

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

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

INFORMAZIONI DA APPORRE SULLA SCATOLA INTERNA

SCATOLA (COMPONENTE CELLULARE CD8+)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

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

Componente cellulare CD8+

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

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

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso.

Non irradiare.

NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.

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

1. Somministrare CD8+ per primo

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare congelato in vapori di azoto liquido ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).
Non ricongelare.

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

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

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

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

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

EU/1/22/1631/001

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

Verificare l'identità del paziente

Nome:

Cognome:

Data di nascita:

JOIN:

Aph ID/DIN:

Lotto

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

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

INFORMAZIONI DA APPORRE SULLA SCATOLA INTERNA

SCATOLA (COMPONENTE CELLULARE CD4+)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

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

Componente cellulare CD4+

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

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

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso.

Non irradiare.

NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.

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

2. Somministrare CD4+ per secondo

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

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

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

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

EU/1/22/1631/001

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

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

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

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

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

ETICHETTA DEL FLACONCINO (COMPONENTE CELLULARE CD8+)

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

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

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

1. Somministrare CD8+ per primo

3. DATA DI SCADENZA

EXP

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

Verificare l'identità del paziente

Nome:

Cognome:

Data di nascita:

JOIN:

Aph ID/DIN:

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

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

6. ALTRO

Solo per uso autologo.

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

ETICHETTA DEL FLACONCINO (COMPONENTE CELLULARE CD4+)

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

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

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

2. Somministrare CD4+ per secondo

3. DATA DI SCADENZA

EXP

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

Verificare l'identità del paziente

Nome:

Cognome:

Data di nascita:

JOIN:

Aph ID/DIN:

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

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

6. ALTRO

Solo per uso autologo.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CERTIFICATO DI RILASCIO PER INFUSIONE
(RfIC)**

CHE ACCOMPAGNA CIASCUNA SPEDIZIONE PER UN SINGOLO PAZIENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

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

3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ E DOSE DEL MEDICINALE

Dispersione per infusione

1-4 flaconcini di cellule T vitali CAR+

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

Componente cellulare CD8+

Componente cellulare CD4+

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

Dose del medicinale:

Per le istruzioni complete sul dosaggio, consultare le informazioni sul prodotto.

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

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

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

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

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

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

4. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere le informazioni sul prodotto prima dell'uso.

Per uso endovenoso.

Non irradiare.

NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.

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

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

CONSERVARE QUESTO DOCUMENTO E TENERLO A DISPOSIZIONE DURANTE I PREPARATIVI PER LA SOMMINISTRAZIONE DI BREYANZI.

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

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

Solo per uso autologo.

6. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

7. DATA DI SCADENZA E ALTRE INFORMAZIONI SPECIFICHE SUL LOTTO

Informazioni sul prodotto

Prodotto da:	
Data di produzione:	
Data di scadenza:	

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

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

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

Informazioni sul paziente

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

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

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

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

EU/1/22/1631/001

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

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

lisocabtagene maraleucel (cellule T vitali che esprimono il recettore antigenico chimerico [CAR])

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

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

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le consegnerà una scheda per il paziente. La legga attentamente e segua le istruzioni che vi sono contenute.
- Mostri sempre la scheda per il paziente al medico o all'infermiere in occasione delle visite o se va in ospedale.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Breyanzi e a cosa serve

Cos'è Breyanzi

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

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

A cosa serve Breyanzi

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

- linfoma diffuso a grandi cellule B
- linfoma a cellule B ad alto grado
- linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B
- linfoma follicolare
- linfoma a cellule mantellari.

Come agisce Breyanzi

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

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Breyanzi

Breyanzi non le deve essere somministrato:

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

Avvertenze e precauzioni

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

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

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (oppure se ha dubbi), si rivolga al medico prima di ricevere Breyanzi.

I pazienti trattati con Breyanzi possono sviluppare nuovi tipi di cancro. Sono stati segnalati casi di pazienti che, dopo il trattamento con Breyanzi e medicinali simili, hanno sviluppato un cancro che ha avuto origine in un tipo di globuli bianchi denominati cellule T. Si rivolga al medico nel caso in cui manifesti nuovo gonfiore delle ghiandole (linfonodi) o alterazioni della pelle, come nuovi noduli o eruzioni.

Esami e controlli

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

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

Dopo aver ricevuto Breyanzi

- Se manifesterà alcuni effetti indesiderati gravi, dovrà informare immediatamente il medico o l’infermiere perché potrebbe dover ricevere un trattamento. Vedere paragrafo 4 sotto “Effetti indesiderati gravi”.
- Il medico controllerà regolarmente la sua conta ematica in quanto il numero di cellule del sangue potrebbe diminuire.
- Rimanga nei pressi del centro di trattamento presso il quale ha ricevuto Breyanzi per almeno 2 settimane. Il medico potrebbe consigliarle di rimanere più a lungo per assicurarsi che

l’assistenza che riceve dopo il trattamento soddisfi le sue esigenze individuali. Vedere paragrafi 3 e 4.

- Non doni sangue, organi, tessuti o cellule per trapianto.

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

Bambini e adolescenti

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

Altri medicinali e Breyanzi

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

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

Medicinali che influiscono sul sistema immunitario

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

- corticosteroidi.

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

Altri medicinali per trattare i tumori

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

Vaccini vivi

Non deve ricevere determinati vaccini noti come vaccini vivi:

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

Si rivolga al medico se ha bisogno di eventuali vaccinazioni.

Gravidanza e allattamento

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

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

Parli della necessità di misure contraccettive con il medico.

Parli della gravidanza con il medico se ha ricevuto Breyanzi.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Eviti di guidare veicoli, usare macchinari o intraprendere attività che richiedono attenzione per almeno 4 settimane dopo il trattamento. Breyanzi può provocare sonnolenza, attenzione ridotta e causare confusione o attacchi (crisi convulsive). In base alle sue esigenze individuali, il medico potrebbe consigliarle di aspettare più a lungo prima di guidare.

Breyanzi contiene sodio, potassio e dimetilsolfosido (DMSO)

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

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

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

3. Come viene somministrato Breyanzi

Scheda per il paziente

- Il medico le consegnerà una scheda per il paziente. La legga attentamente e segua le istruzioni che vi sono contenute.
- Mostri sempre la scheda per il paziente al medico o all'infermiere in occasione delle visite o se va in ospedale.

Prelievo di sangue per produrre Breyanzi dai suoi globuli bianchi

Breyanzi è prodotto a partire dai suoi stessi globuli bianchi.

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

Altri medicinali che le saranno somministrati prima di Breyanzi

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

Come viene somministrato Breyanzi

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

Dopo la somministrazione di Breyanzi

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

Se salta un appuntamento

Chiami il medico o il centro di trattamento il più presto possibile per fissare un altro appuntamento.

4. Possibili effetti indesiderati

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

Effetti indesiderati gravi

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

- febbre, brividi o tremori, senso di stanchezza, battito cardiaco accelerato o irregolare, senso di stordimento e respiro corto – questi possono essere segni di un problema grave chiamato “sindrome da rilascio di citochine”
- confusione, ridotto stato di allerta (ridotto stato di coscienza), difficoltà a parlare o eloquio rallentato, brividi (tremori), senso di ansia, capogiri e mal di testa – questi possono essere sintomi di una condizione chiamata sindrome di neurotossicità associata a cellule effetttrici immunitarie (ICANS) oppure segni di problemi del sistema nervoso
- sensazione di calore, febbre, brividi o tremori – questi possono essere segni di infezione
Le infezioni possono essere provocate da:
 - bassi livelli di globuli bianchi, che aiutano a combattere le infezioni, oppure
 - bassi livelli degli anticorpi chiamati “immunoglobuline”
- visione annebbiata, perdita della visione o visione doppia, difficoltà a parlare, debolezza o goffaggine di un braccio o di una gamba, cambiamento nel modo di camminare o problemi di equilibrio, alterazioni della personalità, alterazioni del pensiero, della memoria e dell’orientamento che portano a confusione. Questi potrebbero essere tutti sintomi di una patologia cerebrale grave e potenzialmente fatale nota come leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). Questi sintomi possono manifestarsi diversi mesi dopo la fine del trattamento e solitamente si sviluppano in maniera lenta e graduale nell’arco di settimane o mesi. È importante che anche i suoi parenti o chi si prende cura di lei siano a conoscenza di questi sintomi, poiché potrebbero accorgersi di sintomi che lei non nota.
- sensazione di estrema stanchezza, debolezza e respiro corto – questi possono essere segni di bassi livelli dei globuli rossi (anemia)
- maggiore facilità di sanguinamento o formazione di lividi – questi possono essere segni di bassi livelli delle cellule del sangue chiamate “piastrine”.

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

Altri possibili effetti indesiderati

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

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

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- difficoltà di equilibrio o a camminare
- pressione sanguigna alta, che può includere segni come mal di testa molto forte, sudorazione o difficoltà a dormire
- alterazioni della vista

- alterazioni del gusto
- intorpidimento e formicolio a piedi o mani
- coaguli di sangue o problemi di coagulazione del sangue
- sanguinamento nell'intestino
- urine meno frequenti
- reazioni all'infusione – come capogiri, febbre e respiro corto
- bassi livelli di fosfati nel sangue
- bassi livelli di ossigeno nel sangue.

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- un nuovo tipo di cancro che ha origine in un tipo di globuli bianchi denominati cellule T (neoplasia secondaria maligna originata da cellule T)
- rapida degradazione delle cellule tumorali che comporta il rilascio nel flusso sanguigno di prodotti di scarto tossici – un segno può essere una colorazione scura dell'urina con sintomi come nausea o dolore a un lato dello stomaco
- grave malattia infiammatoria – i sintomi possono includere febbre, eruzione cutanea, ingrossamento del fegato, della milza e dei linfonodi
- debolezza del cuore, che provoca respiro corto e gonfiore delle caviglie
- liquido attorno ai polmoni
- ictus o mini-ictus
- convulsioni o attacchi (crisi convulsive)
- debolezza dei muscoli del viso, delle corde vocali o debolezza in tutto il corpo
- rigonfiamento del cervello.

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Breyanzi

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

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

Conservare congelato in vapori di azoto liquido ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Breyanzi

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

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane geneticamente modificate.

Descrizione dell'aspetto di Breyanzi e contenuto della confezione

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

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

Breyanzi deve essere trasportato all'interno del centro di trattamento in contenitori chiusi, ermetici e a prova di perdita.

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

Preparazione prima della somministrazione

Prima di scongelare i flaconcini

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

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

Scongelamento dei flaconcini

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

Preparazione della dose

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

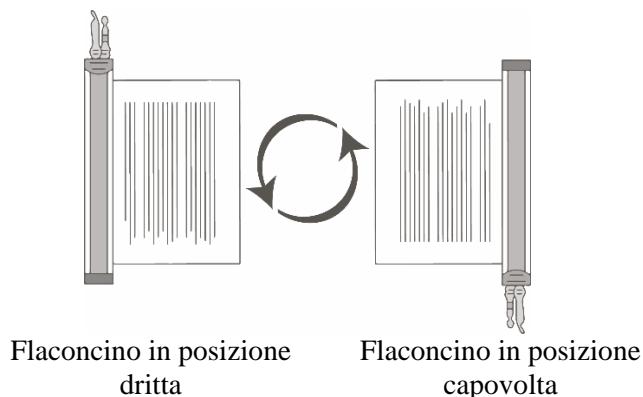
Nota: il volume da prelevare e infondere può essere diverso per ciascun componente.

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

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

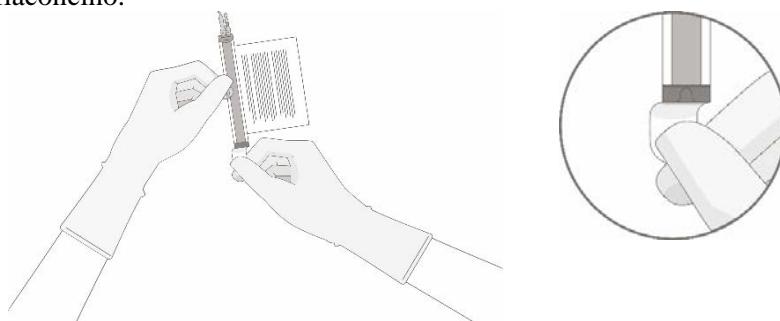
Il prelievo del volume di cellule richiesto da ciascun flaconcino in una siringa separata deve essere effettuato attenendosi alle seguenti istruzioni:

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



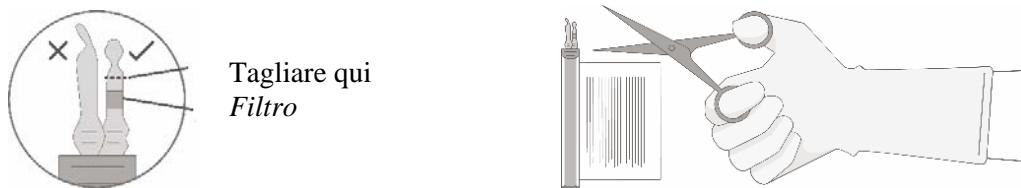
2. Ispezionare visivamente il(i) flaconcino(i) scongelato(i) per rilevare danni o perdite. Non usare se il flaconcino è danneggiato o se i grumi non si disperdonano; contattare l'azienda. Il liquido presente nei flaconcini deve essere da leggermente opaco a opaco, da incolore a giallo o giallo-brunastro.
3. Togliere la copertura in polialluminio (se presente) dal fondo del flaconcino e passare un tampone imbevuto d'alcool sul setto. Lasciare asciugare all'aria prima di procedere.

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



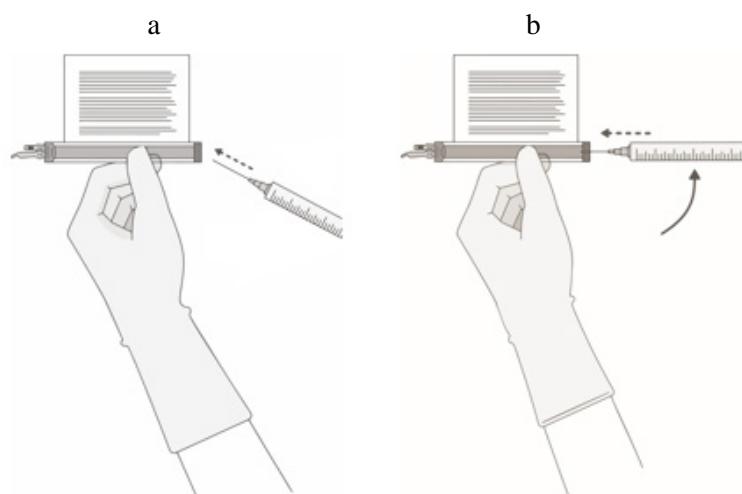
4. Tenendo il(i) flaconcino(i) in posizione dritta, tagliare il sigillo sul tubicino presente nella parte alta del flaconcino, appena sopra il filtro, per aprire la presa d'aria sul flaconcino.

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

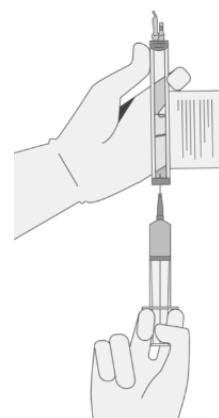


5. Prendere un ago da 20 gauge, 2,5-3,8 cm, tenendo l'apertura della punta dell'ago lontana dal setto di accesso per il prelievo.

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



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

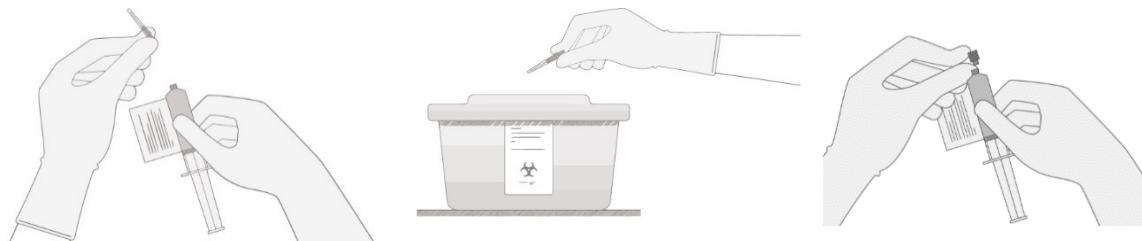


7. Prima di procedere, ispezionare attentamente la siringa per rilevare eventuali segni di detriti. In presenza di detriti, contattare l'azienda.

8. Verificare che il volume del componente cellulare CD8+/CD4+ corrisponda al volume specificato nel certificato di rilascio per infusione (RfIC) per il componente cellulare di interesse.

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

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



9. Continuare a tenere il flaconcino in posizione orizzontale e rimetterlo nella scatola per evitare perdite dal flaconcino.

10. Gettare le eventuali parti di Breyanzi inutilizzate.

Somministrazione

- **NON** utilizzare un filtro per leucodeplezione.
- Assicurarsi che tocilizumab e i dispositivi d'emergenza siano disponibili prima dell'infusione e durante il periodo di recupero. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea per i medicinali, assicurarsi che siano disponibili in loco idonee misure alternative a tocilizumab per trattare la CRS.
- Confermare che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi del paziente riportati sull'etichetta della siringa fornita sul rispettivo certificato di rilascio per infusione (RfIC).
- Dopo aver prelevato i componenti di Breyanzi nelle siringhe, procedere alla somministrazione con la massima tempestività. Il tempo totale che intercorre tra la rimozione di Breyanzi dalla conservazione congelata e la somministrazione al paziente non deve superare le 2 ore.
- Usare una soluzione iniettabile endovenosa di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per sciacquare tutti i tubi di infusione prima e dopo la somministrazione di ciascun componente cellulare CD8+ o CD4+.
- Somministrare per primo il componente cellulare CD8+. L'intero volume del componente cellulare CD8+ viene somministrato per via endovenosa a una velocità di infusione di circa 0,5 mL/minuto, utilizzando il port o il braccio a Y ("piggyback") più vicini.
- Se è necessaria più di una siringa per ottenere una dose completa del componente cellulare CD8+, somministrare il volume contenuto in ciascuna siringa in maniera consecutiva senza far trascorrere del tempo tra la somministrazione del contenuto delle siringhe (a meno che vi sia una ragione clinica per sospendere la somministrazione, ad esempio in caso di reazione all'infusione). Una volta somministrato il componente cellulare CD8+, sciacquare il tubo con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
- Somministrare il componente cellulare CD4+ subito dopo aver completato la somministrazione del componente cellulare CD8+, seguendo gli stessi passi e la stessa velocità di infusione illustrati per il componente cellulare CD8+. Dopo la somministrazione del componente cellulare CD4+, sciacquare il tubo con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), utilizzando una quantità di liquido sufficiente per pulire il tubo e il catetere e.v. su tutta la sua lunghezza. Il tempo di infusione varierà e sarà generalmente inferiore a 15 minuti per ciascun componente.

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

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

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento di Breyanzi

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