I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Breyanzi 1,1-70 × 10^6 ląstelių/ml / 1,1-70 × 10^6 ląstelių/ml infuzinė dispersija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Breyanzi (lizokabtagenas maraleucelas) yra į CD19 nukreiptas genetiškai modifikuotų autologinių ląstelių vaistinis preparatas, sudarytas iš apibrėžtos sudėties išgrynintų CD8+ ir CD4+ T ląstelių, atskirai *ex vivo* transdukuotų replikacijos defektą turinčiu lentiviruso vektoriumi, koduojančiu anti-CD19 chimerinį antigeno receptorių (CAR), kurį sudaro vienos grandinės kintamo fragmento (angl. *single chain variable fragment, scFv*) surišimo domenas, gautas iš specifinio pelių CD19 monokloninio antikūno (mAb; FMC63), ir 4-1BB kostimuliuojančio endodomeno dalis bei CD3 zeta (ζ) grandinės signaliniai domenai ir nefunkcinio sutrumpinto epidermio augimo faktoriaus receptorius (angl. *truncated epidermal growth factor receptor*, EGFRt).

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Breyanzi sudėtyje yra CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių, jį sudaro apibrėžta CD8+ ir CD4+ ląstelių komponentų sudėtis:

<u>CD8+ ląstelių komponentas</u>

Kiekviename flakone yra lizokabtageno maraleucelo, kuriame yra nuo serijos priklausanti autologinių T ląstelių, genetiškai modifikuotų ekspresuoti anti-CD19 chimerinio antigeno receptorius (CAR teigiamas gyvybingas T ląsteles), koncentracija. Vaistinis preparatas yra supakuotas į vieną arba kelis flakonus, ląstelių dispersijos pavidalu, kuriuose yra 5,1-322 × 10^6 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių (1,1-70 × 10^6 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/ml), suspenduotų kriogeninio konservavimo tirpale.

Kiekviename flakone yra 4,6 ml CD8+ ląstelių komponento.

<u>CD4+ ląstelių komponentas</u>

Kiekviename flakone yra lizokabtageno maraleucelo, kuriame yra nuo serijos priklausanti autologinių T ląstelių, genetiškai modifikuotų ekspresuoti anti-CD19 chimerinio antigeno receptorius (CAR teigiamas gyvybingas T ląsteles) koncentracija. Vaistinis preparatas yra supakuotas į vieną arba kelis flakonus, ląstelių dispersijos pavidalu, kuriuose yra 5,1-322 × 10^6 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių (1,1-70 × 10^6 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/ml), suspenduotų kriogeninio konservavimo tirpale.

Kiekviename flakone yra 4,6 ml CD4+ ląstelių komponento.

Breyanzi dozei pasiekti gali reikėti daugiau kaip vieno kiekvieno CD8+ ląstelių komponento ir (arba) CD4+ ląstelių komponento flakono. Kiekvieno ląstelių komponento bendras dozės tūris ir reikiamų flakonų skaičius gali skirtis.

Kiekybinė informacija apie vaistinio preparato kiekvieną ląstelių komponentą, įskaitant flakonų (žr. 6 skyrių), kurių turinį reikia suleisti, skaičių, pateikiama leidimo infuzijai pažymėjime (angl. *Release for infusion certificate, RfIC*), esančiame transportavimo kriogeninio indo dangtyje. Kiekvieno

komponento *RfIC* nurodytas bendras dozės tūris, reikiamų flakonų skaičius ir dozės tūris iš kiekvieno flakono, remiantis kriokonservuotų CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių koncentracija.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Viename šio vaistinio preparato flakone yra 12,5 mg natrio, 6,5 mg kalio ir 0,35 ml (7,5 % v/v) dimetilsulfoksido (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinė dispersija (infuzija).

Šiek tiek matinė arba matinė, bespalvė arba geltona ar rudai geltona dispersija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Breyanzi skirtas suaugusių pacientų, sergančių difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL), didelio laipsnio B ląstelių limfoma (DLBLL), pirmine tarpuplaučio didelių B ląstelių limfoma (PTDBLL) ir 3B laipsnio folikuline limfoma (FL3B), kurių liga atsinaujino per 12 mėnesių nuo gydymo pabaigos arba yra atspari pirmos eilės chemoimunoterapijai, gydymui.

Breyanzi skirtas suaugusių pacientų, sergančių DDBLL, PTDBLL ir FL3B, kurių liga yra atspari arba atsinaujino po dviejų ar daugiau sisteminio gydymo eilių, gydymui.

Breyanzi skirtas suaugusių pacientų, sergančių folikuline limfoma (FL), kurių liga yra atspari arba atsinaujino po dviejų ar daugiau sisteminio gydymo eilių, gydymui.

Breyanzi skirtas suaugusių pacientų, sergančių atsinaujinusia ar gydymui atsparia mantijos ląstelių limfoma (MLL), po bent dviejų sisteminio gydymo eilių, įskaitant gydymą Brutono tirozinkinazės (BTK) inhibitoriumi, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Breyanzi būtina vartoti specializuotame gydymo centre.

Gydymą reikia pradėti vadovaujant ir prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam piktybinių kraujo ligų gydymo patirties ir mokančiam Breyanzi suleisti pacientams, gydomiems šiuo vaistiniu preparatu, ir kontroliuoti jų būklę.

Prieš Breyanzi infuziją kiekvienam pacientui reikia paruošti bent vieną vaistinio preparato tocilizumabo dozę ir skubiosios pagalbos įrangą tam atvejui, jei pasireikštų citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS). Gydymo centre turi būti galimybė papildomas tocilizumabo dozes gauti per 8 valandas po kiekvienos ankstesnės dozės. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl trūkumo, nurodyto Europos vaistų agentūros vaistų trūkumo kataloge, prieš infuziją reikia paruošti tinkamas alternatyvias tocilizumabui CIS gydymo priemones.

Dozavimas

Breyanzi skirtas autologiniam vartojimui (žr. 4.4 skyrių).

Gydymas susideda iš vienos infuzijai skirtos dozės, kurios sudėtyje yra CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių, esančių viename ar keliuose infuzinės dispersijos flakonuose.

Tikslinė dozė yra 100×10^6 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių (sudaro tikslinis 1:1 CD4+ ir CD8+ ląstelių komponentų santykis) skaičius, atitinkantis $44\text{-}120 \times 10^6$ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių intervalą. Dėl papildomos informacijos, susijusios su doze, žr. pridedamą leidimo infuzijai pažymėjimą (*RfIC*).

Prieš pradedant taikyti limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją, turi būti patvirtintas Breyanzi prieinamumas.

Prieš skiriant limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją ir Breyanzi, reikia pakartotinai įvertinti pacientų klinikinę būklę, patikrinant, ar nėra priežasčių atidėti gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Paruošiamasis gydymas (limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija)
Tris dienas taikoma limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija, kurią sudaro 300 mg/m^2 per parą į veną vartojamas ciklofosfamidas ir 30 mg/m^2 per parą į veną vartojamas fludarabinas. Informacija apie dozės koregavimą esant inkstų funkcijos sutrikimui pateikiama fludarabino ir ciklofosfamido skyrimo informacijoje.

Breyanzi skiriamas praėjus 2-7 dienoms po limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos pabaigos.

Jeigu gydymas po limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos pabaigos iki Breyanzi infuzijos atidedamas daugiau kaip 2 savaitėms, prieš atliekant infuziją pacientui reikia pakartotinai taikyti limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją (žr. 4.4 skyrių).

Premedikacija
Kad sumažėtų infuzijos sukeliamos rizikos galimybė, rekomenduojama likus 30-60 minučių iki Breyanzi infuzijos pradžios skirti premedikaciją paracetamoliu ir difenhidraminu (25-50 mg į veną arba per burną) ar kitu H_1 antihistamininiu vaistiniu preparatu.

Reikia vengti profilaktiškai vartoti sisteminių kortikosteroidų, nes jie gali trukdyti Breyanzi veikti (žr. 4.4 skyrių).

Stebėjimas po infuzijos
- Po infuzijos pacientus reikia 2-3 kartus per pirmąją savaitę stebėti vertinant, ar neatsiranda galimų CIS, neurologinių reiškinių ir kito toksinio poveikio požymių bei simptomų. Gydytojai turi apsvarstyti, ar pasireiškus pirmiesiems CIS ir (arba) neurologinių reiškinių požymiams bei simptomams, nereikia pacientų hospitalizuoti.

- Dėl paciento stebėjimo dažnio po pirmosios savaitės, sprendžia gydytojas, po infuzijos pacientai turi būti toliau stebimi bent 2 savaites.

- Pacientams reikia nurodyti, kad jie ne mažiau kaip 2 savaites po infuzijos būtų netoli specializuoto gydymo centro.

<u>Ypatingos populiacijos</u>

Pacientai, sergantys žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV), hepatito B viruso (HBV) ir hepatito C viruso (HCV) infekcija
Pacientų, sergančių aktyvia ŽIV, HBV ar HCV infekcija, gydymo klinikinės patirties nėra.

Prieš imant ląsteles gamybai, reikia pacientą patikrinti dėl ŽIV, aktyvaus HBV ir aktyvaus HCV. Leukaferezės medžiaga iš pacientų, sergančių aktyvia ŽIV ar aktyvia HCV infekcija, gamybai nebus priimta (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija
Klinikinės patirties pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas ≤ 30 ml/min.), nėra.

Senyvi pacientai
Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija
Breyanzi saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti.

Vartojimo metodas

Breyanzi skirtas leisti tik į veną.

Breyanzi ruošimas
Prieš atšildant flakonus būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka konkrečią paciento tapatybės informaciją ant siuntos pakuotės, išorinės dėžutės ir leidimo infuzijai pažymėjimo (*RfIC*). Taip pat reikia patvirtinti bendrą flakonų, kurių turinį numatoma suleisti, skaičių atsižvelgiant į specifinę paciento etikečių informaciją leidimo infuzijai pažymėjime (*RfIC*) (žr. 4.4 skyrių). Jei yra etikečių ir paciento tapatybės duomenų neatitikimų, reikia nedelsiant kreiptis į bendrovę.

Vartojimas
- **NENAUDOKITE** leukocitus sulaikančio filtro.
- Pasirūpinkite, kad prieš infuziją ir atsigavimo laikotarpiu turėtumėte tocilizumabo arba tinkamų alternatyvių gydymo priemonių. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl trūkumo, nurodyto Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąraše, turi būti prieinamos ir skubios pagalbos priemonės.
- Patvirtinkite, kad paciento tapatybė atitinka paciento tapatybės informaciją ant švirkšto etiketės, esančios ant atitinkamo leidimo infuzijai pažymėjimo (*RfIC*).
- Įtraukę Breyanzi komponentus į švirkštus, kiek galima greičiau pradėkite juos leisti. Visas laikas nuo išėmimo iš užšaldymo vietos iki suleidimo pacientui neturi viršyti 2 valandų.

Išsamios Breyanzi ruošimo, vartojimo instrukcijos, bei priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju ir atliekų tvarkymo metu, pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Reikia atsižvelgti į limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos kontraindikacijas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Turi būti taikomi pažangiosios terapijos ląstelių pagrindu pagamintų vaistinių preparatų atsekamumo reikalavimai. Siekiant užtikrinti atsekamumą vaistinio preparato pavadinimą, serijos numerį ir gydyto paciento vardą bei pavardę reikia saugoti 30 metų nuo vaistinio preparato tinkamumo pabaigos datos.

Autologinis vartojimas

Breyanzi skirtas tik autologiniam vartojimui ir jo jokiomis aplinkybėmis negalima skirti kitiems pacientams. Breyanzi negalima skirti, jeigu vaistinio preparato etiketėse ir leidimo infuzijai pažymėjime (*RfIC*) esantys duomenys neatitinka paciento tapatybės.

Priežastys, dėl kurių gydymą reikia atidėti

Dėl rizikos, susijusios su gydymu Breyanzi, infuziją reikia atidėti, jeigu pacientas turi bet kurį iš šių sutrikimų:

- Nepraėjusių sunkių nepageidaujamų reiškinių (ypač plaučių reiškinių, širdies reiškinių arba hipotenziją), įskaitant kilusius po ankstesnių chemoterapijų.
- Aktyvių nekontroliuojamų infekcijų arba uždegiminių ligų.
- Aktyvią transplantato prieš šeimininką ligą (angl. *graft-versus-host disease*, GVHD).

Jei Breyanzi infuzija atidedama, žr. 4.2 skyrių.

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Breyanzi gydyti pacientai negali būti kraujo, organų, audinių ir ląstelių transplantacijos donorais.

Centrinės nervų sistemos (CNS) limfoma

Breyanzi vartojimo pacientams, kuriems yra pirminė CNS limfoma, patirties nėra. Breyanzi vartojimo gydant antrinę CNS limfomą patirties nepakanka (žr. 5.1 skyriuje).

Ankstesnis gydymas anti-CD19 vaistiniais preparatais

Klinikinės patirties pacientams, kuriems anksčiau buvo taikomas į CD19 nukreiptas gydymas, nėra (žr. 5.1 skyrių). Klinikinių duomenų apie CD19 neigiamus pacientus, gydytus Breyanzi, nepakanka. Pacientams, kurių CD19 būklė pagal imunohistocheminius rodiklius yra neigiama, vis tiek gali būti aptinkama CD19 raiška. Reikia apsvarstyti galimą riziką ir naudą, susijusią su CD19 neigiamų pacientų gydymu Breyanzi.

Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS)

Po Breyanzi infuzijos gali pasireikšti CIS, įskaitant mirtinas ar grėsmę gyvybei keliančias reakcijas. Pacientams, kuriems taikytas vienas ankstesnis pagal eiliškumą didelių B ląstelių limfomos (DBLL) gydymo būdas, laiko iki atsiradimo mediana buvo 4 dienos (ribos: nuo 1 iki 63 dienų, su CIS atsiradimo sąlygota viršutine riba, be karščiavimo, nustatyta vienam pacientui). Pacientams, kuriems taikyti du ar daugiau ankstesnių pagal eiliškumą DBLL gydymo būdų, laiko iki atsiradimo mediana buvo 4 dienos (ribos: nuo 1 iki 14 dienų). Pacientams, kurių FL gydyti buvo skiriamas Breyanzi, laiko iki atsiradimo mediana buvo 6 dienos (ribos: nuo 1 iki 17 dienų). Pacientams, kurių MLL gydyti buvo skiriamas Breyanzi, laiko iki atsiradimo mediana buvo 4 dienos (ribos: nuo 1 iki 10 dienų). Mažiau kaip pusė visų Breyanzi gydytų pacientų patyrė tam tikro laipsnio CIS (4.8 skyrius).

Klinikinių tyrimų metu didelis naviko išvešėjimas prieš Breyanzi infuziją buvo siejamas su didesniu CIS dažniu.

Po Breyanzi infuzijos CIS gydyti buvo skiriami tocilizumabas ir (arba) kortikosteroidai (žr. 4.8 skyrių),

CIS stebėjimas ir gydymas
CIS nustatomas, atsižvelgiant į klinikinę raišką. Reikia įvertinti, ar karščiavimas, hipoksija ir hipotenzija pacientams pasireiškia nė dėl kitų priežasčių, ir atitinkamai gydyti.

Prieš Breyanzi infuziją gydymo centras privalo turėti bent po vieną tocilizumabo dozę vienam pacientui. Gydymo centras turi užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl trūkumo, nurodyto Europos vaistų agentūros vaistinių preparatų trūkumo sąraše, prieš infuziją turi būti prieinamos tinkamos alternatyvios tocilizumabui CIS gydymo priemonės. Po Breyanzi infuzijos pacientus reikia 2-3 kartus per pirmąją savaitę stebėti specializuotame gydymo centre vertinant, ar neatsiranda CIS požymių bei simptomų. Po pirmosios savaitės pacientas turi būti stebimas gydytojo

nuožiūra nustatytu dažniu, po infuzijos pacientai turi būti toliau stebimi bent 2 savaites. Pacientus ir globėjus reikia informuoti apie galimą vėlesnį CIS pasireiškimą ir jiems nurodyti, kad atsiradus bet kokių CIS požymių ar simptomų nedelsdami kreiptųsi į gydytoją.

Pasireiškus pirmiesiems CIS požymiams, reikia pradėti gydymą taikant palaikomojo gydymo metodus, tocilizumabu arba tocilizumabu ir kortikosteroidais, kaip nurodyta 1 lentelėje. Breyanzi toliau daugėja po tocilizumabo ir kortikosteroidų skyrimo (žr. 5.2 skyrių).

Pacientus, kuriems pasireiškia CIS simptomai, reikia atidžiai stebėti dėl širdies ir organų funkcijos sutrikimų tol, kol simptomai išnyks. Sunkaus arba gyvybei pavojingo CIS atveju reikia spręsti dėl stebėjimo intensyvios terapijos skyriuje ir palaikomojo gydymo priemonių.

Pacientams, kuriems pasireiškia sunkus ir gydymui atsparus CIS, reikia įvertinti hemofagocitinės limfohistiocitozės / makrofagų aktyvinimo sindromo (HLH/MAS) galimybę. HLH/MAS gydymą reikia skirti pagal institucijos rekomendacijas.

Jei įtariama, kad kartu su CIS pasireiškia neurologinis toksinis poveikis, reikia skirti:
- kortikosteroidus agresyvesniu režimu, remiantis CIS ir neurologinio toksinio poveikio laipsniais, nurodytais 1 ir 2 lentelėse;
- tocilizumabą remiantis CIS laipsniu, nurodytu 1 lentelėje;
- prieštraukulinius vaistinius preparatus pagal neurologinio toksinio poveikio laipsnį, nurodytą 2 lentelėje.

1 lentelė. CIS laipsniai ir gydymo gairės

CIS laipsnis[a]	**Tocilizumabas**	**Kortikosteroidai**[b]
1 laipsnis Karščiavimas	Jei praėjo 72 ar daugiau valandų po infuzijos, gydymas simptominis. Jei praėjo mažiau kaip 72 valandos po infuzijos, skirti 8 mg/kg tocilizumabo i.v. per 1 valandą (negalima viršyti 800 mg).	Jei praėjo 72 ar daugiau valandų po infuzijos, gydymas simptominis. Jei praėjo mažiau kaip 72 valandos po infuzijos, skirti 10 mg deksametazono i.v. kas 24 val.
2 laipsnis Simptomai, dėl kurių reikia vidutinės intervencijos ir kurie į ją reaguoja. Karščiavimas, deguonies poreikis mažesnis kaip 40 % įkvepiamo oro deguonies koncentracija (FiO_2) arba hipotenzija, reaguojanti į skysčius ar į mažą vieno vazopresinio vaistinio preparato dozę, arba 2 laipsnio toksinis poveikis organams.	Skirti 8 mg/kg tocilizumabo i.v. per 1 valandą (negalima viršyti 800 mg).	Jei praėjo 72 ar daugiau valandų po infuzijos, skirti 10 mg deksametazono i.v. kas 12-24 val. Jei praėjo mažiau kaip 72 valandos po infuzijos, skirti 10 mg deksametazono i.v. kas 12-24 val.
	Jei per 24 valandas būklė nepagerėja arba sparčiai progresuoja, pakartotinai skirti tocilizumabo ir padidinti deksametazono dozę ir skyrimo dažnį (10-20 mg i.v. kas 6–12 val.). Jei būklė nepagerėja arba toliau sparčiai progresuoja, jei reikia, skirti didžiausią deksametazono dozę, pereiti prie didelės 2 mg/kg metilprednizolono dozės. Po 2 tocilizumabo dozių skirti alternatyvių imunosupresinių vaistinių preparatų. Negalima skirti daugiau kaip 3 tocilizumabo dozių per 24 val. arba iš viso 4 dozių.	

<table>
<tr><th>CIS laipsnis[a]</th><th>Tocilizumabas</th><th>Kortikosteroidai[b]</th></tr>
<tr><td rowspan="2">3 laipsnis
Simptomai, dėl kurių reikia agresyvios intervencijos ir kurie į ją reaguoja.

Karščiavimas, deguonies poreikis 40 % FiO_2 ar didesnis arba hipotenzija, kuriai gydyti reikia didelių dozių arba daugiau kaip vieno vazopresinio vaistinio preparato, arba 3 laipsnio toksinis poveikis organams, arba 4 laipsnio transaminitas.</td><td>Kaip esant 2 laipsniui.</td><td>Skirti 10 mg deksametazono i.v. kas 12 val.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Jei per 24 valandas CIS būklė nepagerėja arba sparčiai progresuoja, padidinti tocilizumabo ir kortikosteroidų dozę kaip esant 2 laipsniui.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">4 laipsnis
Gyvybei pavojingi simptomai.

Ventiliavimo, nepertraukiamos venoveninės hemodializės (angl. continuous veno-venous hemodialysis, CVVDH) poreikis arba 4 laipsnio toksinis poveikis organams (išskyrus transaminitą).</td><td>Kaip esant 2 laipsniui.</td><td>Skirti 20 mg deksametazono i.v. kas 6 val.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Jei per 24 valandas CIS būklė nepagerėja arba sparčiai progresuoja, padidinti tocilizumabo ir kortikosteroidų dozę kaip esant 2 laipsniui.</td></tr>
</table>

[a] Lee et al, 2014.
[b] Jei pradedama skirti kortikosteroidus, toliau skirti mažiausiai 3 dozes arba kol simptomai visiškai išnyks ir spręsti dėl laipsninio kortikosteroidų dozės mažinimo.

Neurologinės nepageidaujamos reakcijos

Po gydymo Breyanzi nustatytas neurologinis toksinis poveikis, įskaitant su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurologinio toksinio poveikio sindromą (IELSNTPS), kuris gali būti mirtinas arba pavojingas gyvybei ir gali pasireikšti kartu su CIS, praėjus CIS arba nesant CIS. Pacientams, kuriems taikytas vienas ankstesnis pagal eiliškumą DBLL gydymo būdas, laiko iki pirmojo reiškinio pradžios mediana buvo 8 dienos (ribos: nuo 1 iki 63 dienų), pacientams, kuriems taikyti du ar daugiau ankstesnių pagal eiliškumą DBLL gydymo būdų, laiko iki pirmojo reiškinio pradžios mediana buvo 9 dienos (ribos: nuo 1 iki 66 dienų), pacientams, kurių FL gydyti buvo skiriamas Breyanzi, laiko iki pirmojo reiškinio pradžios mediana buvo 8 dienos (ribos: nuo 4 iki 16 dienų), o pacientams, gydytiems Breyanzi nuo MLL, laiko iki pirmojo reiškinio pradžios mediana buvo 8 dienos (ribos: nuo 1 iki 25 dienų). Tarp dažniausių neurologinių simptomų buvo encefalopatija, drebulys, afazija, delyras, svaigulys ir galvos skausmas (žr. 4.8 skyrių).

Neurologinio toksinio poveikio stebėjimas ir gydymas
Po infuzijos pacientus reikia 2-3 kartus per pirmąją savaitę stebėti specializuotame gydymo centre vertinant, ar neatsiranda neurologinio toksinio poveikio požymių bei simptomų. Po pirmosios savaitės pacientas turi būti stebimas gydytojo nuožiūra nustatytu dažniu, po infuzijos pacientai turi būti toliau stebimi bent 2 savaites. Pacientus ir globėjus reikia informuoti apie galimą vėlesnį neurologinio toksinio poveikio pasireiškimą ir jiems nurodyti, kad atsiradus bet kokių neurologinio toksinio poveikio požymių ar simptomų nedelsdami kreiptųsi į gydytoją.

Jei įtariamas neurologinis toksinis poveikis, jį reikia gydyti pagal 2 lentelėje pateiktas rekomendacijas. Būtina atmesti kitas neurologinių simptomų priežastis, įskaitant kraujagyslių reiškinius. Sunkaus arba gyvybei pavojingo neurologinio toksinio poveikio atveju reikia taikyti intensyviosios priežiūros palaikomąjį gydymą.

Jei įtariama, kad kartu su CIS pasireiškia neurologinis toksinis poveikis, reikia skirti:
- kortikosteroidus agresyvesniu režimu, remiantis CIS ir neurologinio toksinio poveikio laipsniais, nurodytais 1 ir 2 lentelėse;
- tocilizumabą remiantis CIS laipsniu, nurodytu 1 lentelėje;
- prieštraukulinius vaistinius preparatus pagal neurologinio toksinio poveikio laipsnį, nurodytą 2 lentelėje.

2 lentelė. Neurologinio toksinio poveikio (NTP), įskaitant IELSNTPS, laipsniai ir gydymo gairės

Laipsnio įvertinimas, įskaitant pasireiškiančius simptomus[a]	**Kortikosteroidai ir prieštraukuliniai vaistiniai preparatai**
1 laipsnis* Lengvas arba besimptomis. arba ICE balas 7-9[b] arba prislopinta sąmonė[c]: atsigauna savaime.	Traukulių profilaktikai pradėti skirti neslopinančių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo). Jei po infuzijos praėjo 72 ar daugiau valandų, stebėti. Jei po infuzijos praėjo mažiau kaip 72 valandos, 2-3 dienas skirti po 10 mg deksametazono i.v. kas 12-24 valandas.
2 laipsnis* Vidutinis. arba ICE balas 3-6[b] arba prislopinta sąmonė[c]: atsigauna reaguodamas į balsą.	Traukulių profilaktikai pradėti skirti neslopinančių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo). Jei simptomai išlieka: 10 mg deksametazono i.v. kas 12 valandų 2-3 dienas arba ilgiau. Jei bendra kortikosteroidų vartojimo trukmė viršija 3 dienas, spręsti dėl laipsninio dozės mažinimo. Jei per 24 valandas būklė nepagerėja arba neurologinis toksinis poveikis pasunkėja, padidinti deksametazono dozę ir (arba) skyrimo dažnį iki ne daugiau kaip 20 mg i.v. kas 6 val. Jei per dar 24 valandas būklė nepagerėja, simptomai sparčiai progresuoja arba atsiranda gyvybei pavojingų komplikacijų, skirti metilprednizolono (2 mg/kg įsotinamąją dozę, po kurios skiriama 2 mg/kg dozė padalinta į 4 kartus per parą; dozė palaipsniui sumažinama per 7 dienas).
3 laipsnis* Sunkus arba mediciniškai reikšmingas, bet ne iš karto pavojingas gyvybei; hospitalizavimas ar užsitęsęs poveikis; sukeliantis negalią. arba ICE balas 0-2[b] *Jeigu ICE balas lygus 0, tačiau pacientas yra pažadinamas (pvz., atsigauna su pilna afazija) ir gali atlikti vertinimą* arba prislopinta sąmonė[c]: atsigauna reaguodamas į taktilinį dirgiklį, arba priepuoliai[c]: • bet kokie kliniškai stebimi traukuliai, židiniai ar generalizuoti, greitai praeinantys, arba • EEG registruojami priepuoliai be traukulių, praeinantys po intervencijos, arba padidėjęs ICP[c]; neurologiniuose vaizduose stebima židininė / vietinė edema.	Traukulių profilaktikai pradėti skirti neslopinančių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo). 10-20 mg deksametazono i.v. kas 8-12 val. Kortikosteroidai nerekomenduojami esant izoliuotiems 3 laipsnio galvos skausmams. Jei per 24 valandas būklė nepagerėja arba neurologinis toksinis poveikis pasunkėja, pereiti prie metilprednizolono (dozė ir dažnis kaip esant 2 laipsniui). Jei įtariama smegenų edema, taikyti hiperventiliacijos ir hiperosmozinę terapiją. Skirti didelę dozę metilprednizolono (1-2 g, prireikus kartoti kas 24 valandas; dozę palaipsniui mažinti atsižvelgiant į klinikines indikacijas) ir 1,5 g/m^2 ciklofosfamido.

Laipsnio įvertinimas, įskaitant pasireiškiančius simptomus[a]	Kortikosteroidai ir prieštraukuliniai vaistiniai preparatai
4 laipsnis* Pavojingas gyvybei. arba ICE balas[b] 0 arba prislopinta sąmonė[c]: • pacientas pažadinamas arba jį pažadinti reikia energingų ar pasikartojančių dirgiklių; arba • stuporas ar koma, arba priepuoliai[c]: • gyvybei grėsmingas užsitęsęs (> 5 min.) priepuolis, arba • pasikartojantys klinikiniai ar elektriniai priepuoliai, tarp kurių negrįžtama į pradinį lygį, arba motoriniai požymiai[c]: • didelis motorinis silpnumas, pavyzdžiui, hemiparezė ar paraparezė, arba padidėjęs ICP / smegenų edema[c], lydima požymių / simptomų, pavyzdžiui: • neurologiniuose vaizduose matoma išplitusi edema, arba • decerebravimui ar dekortikavimui būdinga laikysena, arba • VI galvinio nervo paralyžius, arba • optinio disko edema, arba • Kušingo triada.	Traukulių profilaktikai pradėti skirti neslopinančių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo). 20 mg deksametazono i.v. kas 6 val. Jei per 24 valandas būklė nepagerėja arba neurologinis toksinis poveikis pasunkėja, pereiti prie metilprednizolono (dozė ir dažnis kaip esant 2 laipsniui). Jei įtariama smegenų edema, taikyti hiperventiliaciją ir hiperosmozinę terapiją. Skirti didelę dozę metilprednizolono (1-2 g, prireikus kartoti kas 24 valandas; dozę palaipsniui mažinti atsižvelgiant į klinikines indikacijas) ir 1,5 g/m^2 ciklofosfamido.

EEG – elektroencefalograma; ICE – su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusi encefalopatija; ICP – intrakranijinis spaudimas.
*Laipsniai pagal NCI CTCAE arba ASTCT/IELSNTPS
[a] Valdymą lemia sunkiausias įvykis, nepriskirtinas jokiai kitai priežasčiai.
[b] Jei pacientas pažadinamas ir sugeba atlikti ICE vertinimą, įvertinama: orientacija (žino, kelinti metai, kuris mėnuo, miestą, ligoninę = 4 balai); įvardija daiktus (įvardija 3 objektus, pvz., parodo laikrodį, rašiklį, mygtuką = 3 taškai); vykdo komandas (pvz., „parodykite man 2 pirštus“ arba „užsimerkite ir iškiškite liežuvį“ = 1 balas); rašymas (gebėjimas parašyti standartinį sakinį = 1 balas) ir dėmesys (gebėjimas suskaičiuoti nuo 100 atgaline seka dešimtimis = 1 balas). Jeigu pacientas nepažadinamas ir ICE vertinimo atlikti nesugeba (4 laipsnio IELSNTPS) = 0 balų.
[c] Nepriskiriamas jokiai kitai priežasčiai.

Infekcijos ir febrilinė neutropenija

Breyanzi negalima skirti pacientams, sergantiems kliniškai reikšminga aktyvia infekcija arba esant uždegimui. Pavartojus šį vaistinį preparatą, pacientams pasireiškė sunkios infekcijos, įskaitant pavojingas gyvybei ar mirtinas (žr. 4.8 skyrių). Prieš skiriant vaistinio preparato ir po to reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia infekcijos požymių bei simptomų, ir taikyti tinkamą gydymą. Profilaktiškai antimikrobiniai vaistiniai preparatai skiriami laikantis įstaigoje galiojančių standartinių reikalavimų.

Pacientams po gydymo Breyanzi pastebėta febrilinė neutropenija (žr. 4.8 skyrių), kuri gali pasireikšti kartu su CIS. Febrilinės neutropenijos atveju reikia įvertinti, ar nepasireiškia infekcija, ir skirti plataus spektro antibiotikų, skysčių bei taikyti kitus palaikomojo gydymo metodus pagal medicinines indikacijas.

Pacientams, gydomiems Breyanzi, gali būti padidėjusi sunkių / mirtinų COVID-19 infekcijų rizika. Pacientus reikia informuoti apie profilaktinių priemonių svarbą.

Viruso reaktyvacija

Pacientams, kurių imunitetas susilpnėjęs, gali pasireikšti viruso reaktyvacija (pvz., HBV, žmogaus pūslelinės (*herpes*) viruso 6 [HHV-6] ir *John Cunningham* [*JC*] viruso).

Pasireiškusi viruso reaktyvacija gali pasunkinti ir uždelsti su CAR T ląstelėmis susijusių nepageidaujamų reiškinių diagnozavimą ir atitinkamą gydymą. Reikia atlikti atitinkamus diagnostinius įvertinimus, kurie padės atskirti šią reaktyvaciją nuo su CAR T ląstelėmis susijusių nepageidaujamų reiškinių.

Pacientams, gydytiems B ląsteles veikiančiais vaistiniais preparatais, gali pasireikšti HBV reaktyvacija, kai kuriais atvejais galinti sukelti žaibinės formos hepatitą, kepenų nepakankamumą ir mirtį. Pacientams, kuriems anksčiau yra nustatyta HBV infekcija, rekomenduojama taikyti profilaktinį antivirusinį slopinamąjį gydymą, kad gydymo Breyanzi metu ir po jo būtų išvengta HBV reaktyvacijos (žr. 5.1 skyrių).

Gauta pranešimų apie pacientams, gydytiems Breyanzi ir prieš tai vartojusiems kitų imunosupresinių vaistinių preparatų, pasireiškusią *JC* viruso reaktyvaciją, sukėlusią progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją (angl. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, *PML*). Gauta pranešimų apie mirtimi pasibaigusius atvejus.

Serologiniai tyrimai

Prieš imant ląsteles gamybai, reikia pacientą patikrinti dėl HBV, HCV ir ŽIV (žr. 4.2 skyrių).

Ilgalaikė citopenija

Po limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos ir Breyanzi skyrimo pacientams kelias savaites gali tęstis citopenija (žr. 4.8 skyrių). Prieš Breyanzi skyrimą ir po jo reikia atlikti paciento kraujo tyrimus. Ilgalaikė citopenija turi būti gydoma laikantis klinikinių reikalavimų.

Hipogamaglobulinemija

Breyanzi gydomiems pacientams gali atsirasti B ląstelių aplazija, sukelianti hipogamaglobulinemiją. Breyanzi gydomiems pacientams hipogamaglobulinemija nustatyta labai dažnai (žr. 4.8 skyrių). Po gydymo reikia stebėti imunoglobulinų koncentraciją ir pagal klinikinius reikalavimus taikyti infekcijos profilaktikos priemones, profilaktiškai skirti gydymą antibiotikais ir (arba) skirti pakaitinį gydymą imunoglobulinais.

Antriniai piktybiniai navikai, taip pat ir išsivystantys iš T ląstelių

Breyanzi gydomiems pacientams gali išsivystyti antriniai piktybiniai navikai. Gauta pranešimų apie T ląstelių piktybinius navikus, atsiradusius po piktybinių hematologinių navikų gydymo BCMA arba į CD19 nukreiptais CAR T ląstelių terapiniais vaistiniais preparatais, įskaitant Breyanzi. Per kelias savaites ir dar kelerius metus nuo gydymo BCMA arba į CD19 nukreiptais CAR T ląstelių terapiniais vaistiniais preparatais buvo pranešta apie T ląstelių piktybinius navikus, įskaitant CAR teigiamus piktybinius navikus. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Pacientus reikia visą gyvenimą stebėti, ar neatsirado antrinių piktybinių navikų. Atsiradus T ląstelių kilmės antriniam piktybiniam navikui, reikia kreiptis į bendrovę dėl instrukcijų, kaip paimti paciento naviko mėginius ištyrimui.

Naviko lizės sindromas (NLS)

Pacientams, gydomiems CAR T, gali pasireikšti NLS. Siekiant sumažinti NLS riziką,pacientams, kuriems yra padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija arba išvešėjęs navikas, prieš Breyanzi infuziją reikia skirti alopurinolį arba kitą profilaktinį gydymą. NLS požymius ir simptomus reikia stebėti ir gydyti laikantis klinikinių reikalavimų.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Breyanzi infuzija gali sukelti alerginių reakcijų. Dimetilsulfoksidas gali sukelti sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją.

Infekcijos sukėlėjo perdavimas (užkrėtimas)

Nors Breyanzi tiriamas dėl sterilumo ir mikoplazmų, infekcijos sukėlėjų perdavimo rizika išlieka. Todėl Breyanzi suleidžiantys sveikatos priežiūros specialistai turi stebėti, ar po gydymo pacientams nepasireiškia infekcijų požymių ir simptomų, ir prireikus tinkamai juos gydyti.

Poveikis virusologiniams tyrimams
Kadangi lentivirusinis vektorius, naudojamas kuriant Breyanzi ir ŽIV, pasižymi nedideliu vienodos genetinės informacijos kiekiu ir trumpa jos aprėptimi, kai kurių ŽIV nukleorūgšties tyrimų (angl. *nucleic acid tests, NAT*) rezultatai gali būti klaidingai teigiami.

Anksčiau atlikta kamieninių ląstelių transplantacija (GVHD)

Pacientams, kuriems atlikta alogeninių kamieninių ląstelių transplantacija ir kurie serga aktyvia ūmine arba lėtine transplantato prieš šeimininką liga (angl. *graft-versus-host disease*, GVHD) gydymo Breayazi skirti nerekomenduojama, nes jis gali pasunkinti GVHD eigą.

Ilgalaikis stebėjimas

Numatoma įtraukti pacientus į registrą ir stebėti, kad būtų galima geriau suprasti ilgalaikį Breyanzi saugumą ir veiksmingumą.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato flakone yra 12,5 mg natrio, tai atitinka 0,6 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Šio vaistinio preparato flakone yra 0,2 mmol (arba 6,5 mg) kalio. Būtina atsižvelgti, jei sutrikusi inkstų funkcija arba kontroliuojamas kalio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Žmonėms sąveikos tyrimų neatlikta.

Monokloniniai antikūnai, nukreipti prieš epidermio augimo faktoriaus receptorių (anti-EGFR mAk)

Tolesnis anti-EGFR mAk vartojimas gali veikti ilgalaikį CAR T ląstelių išlikimą, tačiau informacijos apie klinikinį anti-EGFR mAk vartojimą pacientams, gydomiems Breyanzi, nepakanka.

Gyvosios vakcinos

Imunizacijos gyvosiomis virusinėmis vakcinomis saugumas gydymo Breyanzi metu arba po jo neištirtas. Atsargumo sumetimais nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis bent 6 savaites prieš pradedant limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją, gydymo Breyanzi metu ir kol po gydymo normalizuosis imuniniai rodikliai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir vyrų bei moterų kontracepcija

Prieš pradedant gydymą Breyanzi, vaisingas moteris reikia ištirti dėl nėštumo, naudojant nėštumo testą.

Informaciją apie veiksmingų kontracepcijos metodų poreikį pacientams, kuriems taikoma limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija, žr. fludarabino ir ciklofosfamido skyrimo informacijoje.

Ekspozicijos duomenų nepakanka, kad būtų galima rekomenduoti kontracepcijos trukmę po gydymo Breyanzi.

Nėštumas

Duomenų apie lizokabtageno maraleucelo vartojimą nėštumo metu nėra. Toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų su gyvūnais, skirtų įvertinti, ar nėščiajai pavartojus šio vaistinio preparato jis gali pakenkti vaisiui, neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

Nežinoma, ar lizokabtagenas maraleucelas gali patekti į vaisiaus organizmą. Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, transdukuotoms ląstelėms prasiskverbus per placentą, gali būti sukeltas toksinis poveikis vaisiui, įskaitant B ląstelių limfocitopeniją. Todėl Breyanzi nerekomeduojama vartoti nėštumo metu arba vaisingoms moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių. Nėščiąsias reikia įspėti dėl galimo pavojaus vaisiui. Nėštumą po gydymo Breyanzi reikia aptarti su gydytoju.

Breyanzi gydytų motinų naujagimiams reikia įvertinti imunoglobulinų ir B ląstelių skaičių.

Žindymas

Nežinoma, ar lizokabtagenas maraleucelas išsiskiria į motinos pieną arba yra perduodamas žindomam vaikui. Žindyves reikia įspėti apie galimą riziką žindomam vaikui.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie lizokabtageno maraleucelo poveikį vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Breyanzi gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti stipriai.

Dėl nepageidaujamų neurologinių reiškinių, įskaitant psichinės būklės pokyčius arba traukulius vartojant Breyanzi, galimybės, Breyanzi vartojantiems pacientams ne mažiau kaip 4 savaites arba, gydytojo nuožiūra, ilgiau po Breyanzi infuzijos negalima vairuoti ir valdyti sunkių ar potencialiai pavojingų mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

DBLL

Pacientai, kuriems taikytas vienas ankstesnis pagal eiliškumą DBLL gydymo būdas
Šiame skyriuje aprašytos 177 pacientams, kuriems skirta Breyanzi infuzija, pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, apibūdintos vertinant 3 jungtinių tyrimų TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] ir TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, 2 kohorta] duomenis.

Dažniausios bet kurio laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (71 %), anemija (45 %), CIS (45 %) ir trombocitopenija (43 %).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo CIS (12 %), neutropenija (3 %), bakterinių infekcijų sutrikimai (3 %), infekcija – nepatikslintų patogenų (3 %), trombocitopenija (2 %), febrilinė neutropenija (2 %), karščiavimas (2 %), afazija (2 %), galvos skausmas (2 %), sumišimo būsena (2 %), plaučių embolija (2 %), anemija (1 %), kraujavimas iš viršutinės virškinimo trakto dalies (1 %) ir drebulys (1 %).

Dažniausios 3 ar didesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (68 %), trombocitopenija (33 %), anemija (31 %), limfopenija (17 %), leukopenija (17 %), febrilinė neutropenija (5 %) ir bakterinės infekcijos (5 %).

Pacientai, kuriems taikyti du ar daugiau ankstesnių pagal eiliškumą DBLL gydymo būdų
Šiame skyriuje aprašytos 384 pacientams, kuriems skirta Breyanzi infuzija, pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, apibūdintos vertinant 4 jungtinių tyrimų (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, 1, 3 ir 7 kohorta], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] ir OUTREACH [017007] duomenis.

Dažniausios bet kurio laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (68 %), anemija (45 %), CIS (38 %), nuovargis (37 %) ir trombocitopenija (36 %).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo CIS (18 %), infekcija – nepatikslintų patogenų (6 %), karščiavimas (4 %), encefalopatija (4 %), febrilinė neutropenija (4 %), neutropenija (3 %), trombocitopenija (3 %), afazija (3 %), bakterinių infekcijų sutrikimai (3 %), drebulys (3 %), sumišimo būsena (3 %), anemija (2 %) ir hipotenzija (2 %).

Dažniausios 3 ar didesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (64 %), anemija (34 %), trombocitopenija (29 %), leukopenija (25 %), limfopenija (9 %), infekcija – nepatikslintų patogenų (8 %) ir febrilinė neutropenija (8 %).

FL

Šiame skyriuje aprašytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos TRANSCEND-FL (FOL-001) tyrime 130 pacientų, kuriems skirta Breyanzi infuzija.

Dažniausios bet kurio laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (68 %), CIS (58 %), anemija (40 %), galvos skausmas (29 %), trombocitopenija (29 %) ir vidurių užkietėjimas (21 %).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo CIS (9 %), afazija (4 %), febrilinė neutropenija (3 %), karščiavimas (2 %) ir drebulys (2 %).

Dažniausios 3 ar didesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (61 %), leukopenija (12 %), limfopenija (12 %), trombocitopenija (12 %) ir anemija (10 %).

MLL

Šiame skyriuje aprašytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos tyrimo TRANSCEND MLL kohortoje [017001]. 88 pacientams, kuriems skirta Breyanzi infuzija.

Dažniausios bet kurio laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo CIS (61 %), neutropenija (59 %), anemija (44 %), nuovargis (35 %), trombocitopenija (30 %) ir galvos skausmas (23 %).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo CIS (24 %), sumišimo būsena (6 %), karščiavimas (3 %), psichikos būklės pokyčiai (2 %), encefalopatija (2 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (2 %) ir skystis pleuros ertmėje (2 %).

Dažniausios 3 ar didesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (56 %), anemija (38 %), trombocitopenija (25 %), hipofosfatemija (9 %) ir leukopenija (7 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų dažnis paremtas jungtiniais duomenimis, gautais atliekant 7 tyrimus (TRANSCEND [017001], įskaitant DBLL ir MLL kohortas, TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, 1, 2, 3 ir 7 kohorta], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] ir TRANSCEND-FL (JCAR017-FOL-001), kuriuose dalyvavo779 suaugę pacientai, kuriems buvo skiriama lizokabtageno maraleucelo ląstelių dozė, ir iš pranešimų po pateikimo rinkai. Klinikinių tyrimų metu nustatytas nepageidaujamų reakcijų dažnis paremtas nepageidaujamų reiškinių dėl bet kokių priežasčių dažniu, kai nepageidaujamos reakcijos reiškinių dalį galėjo sukelti kitos priežastys.

Praneštos nepageidaujamos reakcijos nurodytos toliau. Šios reakcijos pateiktos pagal MedDRA organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, nustatytos vartojant Breyanzi

Organų sistemų klasė (OSK)	**Dažnis**	**Nepageidaujama reakcija**
Infekcijos ir infestacijos[a]	Labai dažnas	Infekcijos – nepatikslintų patogenų
	Dažnas	Bakteriniai infekciniai sutrikimai Virusiniai infekciniai sutrikimai Grybeliniai infekciniai sutrikimai
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Nedažnas	Antriniai piktybiniai navikai, išsivystantys iš T ląstelių
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Neutropenija Anemija Trombocitopenija Leukopenija Limfopenija
	Dažnas	Febrilinė neutropenija Hipofibrinogenemija[w]
	Nedažnas	Pancitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Citokinų išsiskyrimo sindromas
	Dažnas	Hipogamaglobulinemija[v]
	Nedažnas	Hemofagocitinė limfohistiocitozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Hipofosfatemija
	Nedažnas	Naviko lizės sindromas
Psichikos sutrikimai	Labai dažnas	Nemiga
	Dažnas	Delyras[b] Nerimas

Organų sistemų klasė (OSK)	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas[c] Encefalopatija[d] Svaigulys[e] Drebulys[f]
	Dažnas	Afazija[g] Periferinė neuropatija[h] Regėjimo sutrikimas Ataksija[j] Sutrikęs skonio pojūtis[k] Cerebeliarinis sindromas[l]
	Nedažnas	Cerebrovaskulinis sutrikimas[m] Traukuliai[n] Parezė[o] Galvos smegenų edema
	Dažnis nežinomas	Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurologinio toksinio poveikio sindromas*
Širdies sutrikimai	Labai dažnas	Tachikardija
	Dažnas	Aritmija[p]
	Nedažnas	Kardiomiopatija
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas	Hipotenzija
	Dažnas	Hipertenzija Trombozė[q]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Kosulys
	Dažnas	Dispnėja[r] Skystis pleuros ertmėje Hipoksija
	Nedažnas	Plaučių edema
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas Viduriavimas Vidurių užkietėjimas Pilvo skausmas Vėmimas
	Dažnas	Kraujavimas iš virškinimo trakto[s]
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Išbėrimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Ūminis inkstų pažeidimas[t]
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis Karščiavimas Edema[u]
	Dažnas	Šaltkrėtis
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnas	Su infuzija susijusi reakcija

* Duomenų apie reiškinį klinikiniuose tyrimuose sistemiškai nerinkta.

[a] Infekcijos ir infestacijos sugrupuotos pagal MedDRA aukšto lygio grupės terminą

[b] Delyras apima ažitaciją, delyrą, kliedesius, dezorientaciją, haliucinacijas, regimas haliucinacijas, dirglumą, neramumą

[c] Galvos skausmas apima galvos skausmą, migreną, akių migreną, sinusų skausmą

[d] Encefalopatija apima amneziją, kognityvinius sutrikimus, sumišimo būseną, depersonalizacijos / derealizacijos sutrikimą, sąmonės pritemimą, dėmesio sutrikimą, encefalopatiją, emocijų / nuotaikų vienodumą, letargiją, leukoencefalopatiją, sąmonės praradimą, atminties sutrikimą, psichikos sutrikimą, psichinės būklės pokyčius, paranoją, mieguistumą, stuporą

[e] Svaigulys apima svaigulį, pozicinį svaigulį, presinkopę, sinkopę

[f] Drebulys apima savaiminį (esencialinį) tremorą, intencinį drebulį, ramybės būsenos drebulį, drebulį

[g] Afazija apima afaziją, nerišlų kalbėjimą, dizartriją, disfoniją, lėtą kalbėjimą, kalbos sutrikimą

[h] Periferinė neuropatija apima demielinizuojančią polineuropatiją, hiperesteziją, hipoesteziją, hiporefleksiją, propriorecepcijos praradimą, periferinę neuropatiją, parestezią, periferinę motorinę neuropatiją, periferinę sensorinę neuropatiją, jutimų praradimą, riešo kanalo sindromą

[i] Regėjimo sutrikimas apima aklumą, vienpusį aklumą, žvilgsnio paralyžių, midriazę, nistagmą, neryškų matymą, regos lauko defektą, regos sutrikimą

[j] Ataksija apima ataksiją, eisenos sutrikimą

[k] Sutrikęs skonio pojūtis apima disgeuziją, sutrikusį skonio pojūtį

[l] Cerebelinis sindromas apima pusiausvyros sutrikimą, disdiadochokinezę, diskineziją, dismetriją, sutrikusią regos ir motorikos koordinaciją
[m] Cerebrovaskulinis sutrikimas apima smegenų infarktą, smegenų venų sinusų trombozę, embolinį smegenų infarktą, intrakranijinę hemoragiją, praeinantį smegenų išemijos priepuolį
[n] Traukulys apima traukulį, epilepsinę būklę
[o] Parezė apima veido paralyžių, veido parezę, balso stygų paralyžių
[p] Aritmija apima aritmiją, prieširdžių virpėjimą, visišką atrioventrikulinę blokadą, antrojo laipsnio atrioventrikulinę blokadą, supraventrikulinę tachikardiją, ekstrasistoles, ventrikulines ekstrasistoles, ventrikulinę tachikardiją
[q] Trombozė apima giliųjų venų trombozę, emboliją, plaučių emboliją, trombozę, tuščiosios venos trombozę, venų trombozę, galūnių venų trombozę
[r] Dispnėja apima ūminį kvėpavimo nepakankamumą, dispnėją, fizinės įtampos sukeltą dusulį, kvėpavimo nepakankamumą
[s] Kraujavimas iš virškinimo trakto apima kraujavimą iš skrandžio, kraujavimą iš skrandžio opos, kraujavimą iš virškinimo trakto, hematocheziją, kraujavimą iš apatinės virškinimo trakto dalies, meleną, kraujavimą iš išangės, kraujavimą iš viršutinės virškinimo trakto dalies
[t] Ūminis inkstų pažeidimas apima ūminį inkstų pažeidimą, padidėjusią kreatinino koncentraciją kraujyje, sumažėjusį glomerulų filtracijos greitį, inkstų nepakankamumą, inkstų funkcijos sutrikimą, inkstų pažeidimą
[u] Edema apima veido edemą, generalizuotą edemą, lokalizuotą edemą, edemą, lyties organų edemą, periferinę edemą, periferinį patinimą, kapšelio edemą, patinimą, veido patinimą
[v] Hipogamaglobulinemija apima sumažėjusį imunoglobulino A kiekį kraujyje, sumažėjusį imunoglobulino G kiekį kraujyje, sumažėjusį imunoglobulino M kiekį kraujyje, hipogamaglobulinemiją, sumažėjusį imunoglobulinų kiekį
[w] Hipofibrinogenemija apima sumažėjusį fibrinogeno kiekį kraujyje, hipofibrinogenemiją

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Citokinų išsiskyrimo sindromas
Tarp pacientų, kuriems taikytas vienas ankstesnis pagal eiliškumą DBLL gydymo būdas, CIS pasireiškė 45 % pacientų, iš jų 1 % pasireiškė 3 laipsnio CIS. Laiko iki atsiradimo mediana buvo 4 dienos (ribos: 1-63 dienos, su CIS atsiradimo sąlygota viršutine riba, be karščiavimo, nustatyta vienam pacientui) ir CIS trukmės mediana buvo 4 dienos (ribos: 1-16 dienų).

Dažniausiai CIS pasireiškė karščiavimu (44 %), hipotenzija (12 %), šaltkrėčiu (5 %), hipoksija (5 %), tachikardija (4 %), galvos skausmu (3 %) ir nuovargiu (2 %).

DBLL klinikinių tyrimų metu po Breyanzi infuzijos 42 iš 177 (24 %) pacientų CIS buvo gydomas tocilizumabu ir (arba) kortikosteroidu. Aštuoniolikai (10 %) pacientų buvo skiriamas tik tocilizumabas, 24 (14 %) pacientams – tocilizumabas ir kortikosteroidas, o vien tik kortikosteroidų nebuvo skiriama nė vienam pacientui.

Tarp pacientų, kuriems taikyti du ar daugiau ankstesnių pagal eiliškumą DBLL gydymo būdų, CIS pasireiškė 38 % pacientų, iš jų 2 % pasireiškė 3 ar 4 laipsnio (sunkus ar gyvybei pavojingas) CIS. 4 iš pacientų, kurie mirė po gydymo Breyanzi, mirties metu buvo aktyvių CIS reiškinių. Laiko iki atsiradimo mediana buvo 4 dienos (ribos: 1-14 dienų), trukmės mediana buvo 5 dienos (ribos: 1-17 dienų).

Dažniausiai CIS pasireiškė karščiavimu (38 %), hipotenzija (18 %), tachikardija (13 %), šaltkrėčiu (9 %) ir hipoksija (8 %).

DBLL klinikinių tyrimų metu po Breyanzi infuzijos 74 iš 384 (19 %) pacientų CIS buvo gydomas tocilizumabu ir (arba) kortikosteroidu. Trisdešimt septyniems (10 %) pacientams buvo skiriamas tik tocilizumabas, 29 (8 %) pacientams – tocilizumabas ir kortikosteroidas, o 8 (2 %) pacientams – tik kortikosteroidai.

Tarp pacientų, kurių FL gydyti buvo skiriamas Breyanzi, CIS pasireiškė 58 % pacientų, iš jų 0,8 % pasireiškė 3 laipsnio CIS. Laiko iki atsiradimo mediana buvo 6 dienos (ribos: nuo 1 iki 17 dienų), CIS trukmės mediana buvo 3 dienos (ribos: nuo 1 iki 10 dienų).

Dažniausiai CIS pasireiškė karščiavimu (57 %), hipotenzija (14 %), šaltkrėčiu (4 %), hipoksija (2 %) ir tachikardija (0,8 %).

FL klinikinio tyrimo metu po Breyanzi infuzijos 33 iš 130 (25 %) pacientų CIS buvo gydomas tocilizumabu ir (arba) kortikosteroidu. Aštuoniolikai (14 %) pacientų buvo skiriamas tik

tocilizumabas, 15 (12 %) pacientų – tocilizumabas ir kortikosteroidas, o vien tik kortikosteroidų nebuvo skiriama nė vienam pacientui. Stebėjimo ir gydymo gairės pateiktos 4.4 skyriuje.

Tarp pacientų, kurių MLL gydyti buvo skiriamas Breyanzi, CIS pasireiškė 61 % pacientų, iš jų 1 % pasireiškė 3 arba 4 laipsnio CIS. Laiko iki atsiradimo mediana buvo 4 dienos (ribos: nuo 1 iki 10 dienų), CIS trukmės mediana buvo 4 dienos (ribos: nuo 1 iki 14 dienų).

Dažniausiai CIS pasireiškė karščiavimu (60 %), hipotenzija (22 %), hipoksija (11 %), tachikardija (10 %), šaltkrėčiu (8 %), galvos skausmu (8 %), pykinimu (3 %) ir dusuliu (2 %).

TRANSCEND-MLL kohortoje po Breyanzi infuzijos 24 iš 88 (27 %) pacientų CIS buvo gydomi tocilizumabu ir (arba) kortikosteroidu. 15 (17 %) pacientų buvo skiriamas tik tocilizumabas, 8 (9 %) pacientams – tocilizumabas ir kortikosteroidas, o vien tik kortikosteroidai buvo skiriami 1 (1 %) pacientui.

Stebėjimo ir gydymo gairės pateiktos 4.4 skyriuje.

Neurologinės nepageidaujamos reakcijos
Tarp pacientų, kuriems taikytas vienas ankstesnis pagal eiliškumą DBLL gydymo būdas, su CAR T ląstelėmis susijęs neurologinis toksinis poveikis, tyrėjo vertinimu, pasireiškė 18 % Breyanzi vartojusių pacientų, įskaitant 3 laipsnio reiškinius, pasireiškusius 5 % pacientų. Laiko iki pirmojo reiškinio pradžios mediana buvo 8 dienos (ribos: 1-63 dienos); 84 % viso neurologinio toksinio poveikio pasireiškė per 2 savaites po Breyanzi infuzijos. Neurologinio toksinio poveikio trukmės mediana buvo 6 dienos (ribos: 1-89 dienos).

Dažniausias neurologinis toksinis poveikis buvo encefalopatija (10 %), drebulys (8 %), afazija (5 %), svaigulys (2 %) ir galvos skausmas (1 %).

Tarp pacientų, kuriems taikyti du ar daugiau ankstesnių pagal eiliškumą DBLL gydymo būdų, su CAR T ląstelėmis susijęs neurologinis toksinis poveikis tyrėjo vertinimu pasireiškė 26 % Breyanzi vartojusių pacientų, įskaitant 3 ar 4 laipsnio reiškinius, pasireiškusius 10 % pacientų. Laiko iki pirmojo reiškinio pradžios mediana buvo 9 dienos (ribos: 1–66 dienos); 83 % viso neurologinio toksinio poveikio pasireiškė per 2 savaites po Breyanzi infuzijos. Neurologinio toksinio poveikio trukmės mediana buvo 10 dienų (ribos: 1-84 dienos).

Dažniausias neurologinis toksinis poveikis buvo encefalopatija (18 %), drebulys (9 %), afazija (8 %), delyras (7 %), galvos skausmas (4 %), ataksija (3 %) ir svaigulys (3 %). Breyanzi gydomiems pacientams taip pat pasireiškė traukuliai (2 %) ir smegenų edema (0,3 %).

Tarp pacientų, kurių FL gydyti buvo skiriamas Breyanzi, su CAR T ląstelėmis susijęs neurologinis toksinis poveikis, tyrėjo vertinimu, pasireiškė 16 % Breyanzi vartojusių pacientų, įskaitant 3 laipsnio reiškinius, pasireiškusius 3 % pacientų. Laiko iki pirmojo reiškinio pradžios mediana buvo 8 dienos (ribos: nuo 4 iki 16 dienų); 95 % viso neurologinio toksinio poveikio pasireiškė per 2 savaites po Breyanzi infuzijos. Neurologinio toksinio poveikio trukmės mediana buvo 3 dienos (ribos: nuo 1 iki 17 dienų).

Dažniausias neurologinis toksinis poveikis buvo drebulys (8 %), afazija (8 %), encefalopatija (5 %), delyras (4 %) ir galvos skausmas (2 %). Neurologinio toksinio poveikio stebėjimo ir gydymo gairės pateiktos 4.4 skyriuje.

Tarp pacientų, kurių MLL gydyti buvo skiriamas Breyanzi, su CAR T ląstelėmis susijęs neurologinis toksinis poveikis, tyrėjo vertinimu, pasireiškė 31 % Breyanzi vartojusių pacientų, įskaitant 3 arba 4 laipsnio reiškinius, pasireiškusius 9 % pacientų. Laiko iki pirmojo reiškinio pradžios mediana buvo 8 dienos (ribos: nuo 1 iki 25 dienų); 100 % viso neurologinio toksinio poveikio pasireiškė per pirmąsias 8 savaites po Breyanzi infuzijos. Neurologinio toksinio poveikio trukmės mediana buvo 5 dienos (ribos: nuo 1 iki 45 dienų).

Dažniausias neurologinis toksinis poveikis buvo encefalopatija (26 %), drebėjimas (7 %), delyras (6 %), afazija (6 %), galvos skausmas (5 %) ir svaigulys (3 %). Traukulių atsirado 1 % Breyanzi gydytų pacientų.

Neurologinio toksinio poveikio stebėjimo ir gydymo gairės pateiktos 4.4 skyriuje.

Gauta pranešimų apie mirtinus IELSNTPS atvejus po pateikimo rinkai.

Febrilinė neutropenija ir infekcijos
Febrilinė neutropenija nustatyta 7 % pacientų, kuriems DBLL gydymui Breyanzi buvo skiriamas po vieno ankstesnio pagal eiliškumą gydymo būdo ir 9 % pacientų, kuriems DBLL gydymui Breyanzi buvo skiriamas po dviejų ar daugiau ankstesnių pagal eiliškumą gydymų būdų, 5 % pacientų, kuriems Breyanzi buvo skiriamas FL gydymui ir 6 % pacientų po MLL gydymo Breyanzi.

Tarp pacientų, kuriems taikytas vienas ankstesnis pagal eiliškumą DBLL gydymo būdas, infekcijų (visų laipsnių) pasitaikė 25 % pacientų. 10 % pacientų pasireiškė 3 ar didesnio laipsnio infekcijos. 3 ar didesnio laipsnio nepatikslintų patogenų infekcijos pasireiškė 3 % pacientų, bakterinės infekcijos – 5 % pacientų, virusinės infekcijos – 2 % pacientų, o grybelinių infekcijų nepasireiškė nė vienam pacientui.

Tarp pacientų, kuriems taikyti du ar daugiau ankstesnių pagal eiliškumą DBLL gydymo būdų, infekcijų (visų laipsnių) pasitaikė 38 % pacientų. 12 % pacientų pasireiškė 3 ar didesnio laipsnio infekcijos. 3 ar didesnio laipsnio nepatikslintų patogenų infekcijos pasireiškė 8 % pacientų, bakterinės infekcijos – 4 % pacientų, virusinės ir grybelinės infekcijos – 1 % pacientų.

Tarp pacientų, kuriems FL gydymui buvo skiriamas Breyanzi, infekcijos (visų laipsnių) pasireiškė 20 % pacientų. 5 % pacientų pasireiškė 3 laipsnio infekcijos. 3 ar didesnio laipsnio nepatikslintų patogenų infekcijos pasireiškė 4 % pacientų, bakterinės infekcijos – 2 % pacientų, virusinės infekcijos – 1 % pacientų, o grybelinių infekcijų nepasireiškė nė vienam pacientui.

Tarp pacientų, kuriems MLL gydymui buvo skiriamas Breyanzi, infekcijos (visų laipsnių) pasireiškė 35 % pacientų. 15 % pacientų pasireiškė 3 ar didesnio laipsnio infekcijos. 3 ar didesnio laipsnio nepatikslintų patogenų infekcijos pasireiškė 6 % pacientų, bakterinės infekcijos – 5 % pacientų, virusinės infekcijos – 5 % pacientų, o grybelinės infekcijos – 1 % pacientų.

Oportunistinės infekcijos (visų laipsnių) nustatytos 2 % iš 177 pacientų, gydytų Breyanzi, kuriems taikytas vienas ankstesnis pagal eiliškumą DBLL gydymo būdas, 3 arba didesnio laipsnio oportunistinės infekcijos pasireiškė 0,6 % pacientų. Oportunistinės infekcijos (visų laipsnių) nustatytos 3 % iš 384 pacientų, gydytų Breyanzi, kuriems taikyti du ar daugiau ankstesnių pagal eiliškumą DBLL gydymo būdų, 3 arba didesnio laipsnio oportunistinės infekcijos pasireiškė 1 % pacientų. Oportunistinės infekcijos (visų laipsnių) nustatytos 0,8 % iš 130 pacientų, kuriems FL gydymui buvo skiriamas Breyanzi, 3 arba didesnio laipsnio oportunistinių infekcijų nebuvo. Oportunistinės infekcijos (visų laipsnių) nustatytos 1 % iš 88 pacientų, kuriems MLL gydymui buvo skiriamas Breyanzi, jos visos buvo 3 arba didesnio laipsnio.

Tarp 177 pacientų, gydytų Breyanzi, kuriems taikytas vienas ankstesnis pagal eiliškumą DBLL gydymo būdas, nustatytos dvi mirtimi pasibaigusios infekcijos. Jungtinių DBLL tyrimų duomenimis, keturiems iš 384 pacientų, gydytų Breyanzi, kuriems taikyti du ar daugiau ankstesnių pagal eiliškumą DBLL gydymo būdų, nustatytos mirtimi pasibaigusios infekcijos. 1 iš jų buvo mirtina oportunistinė infekcija. Tarp 130 pacientų, kurių FL gydyta Breyanzi, mirtimi pasibaigusių infekcijų nenustatyta. Tarp 88 pacientų, kurių MLL gydyta Breyanzi, praneštos dvi mirtimi pasibaigusios infekcijos.

Stebėjimo ir gydymo gairės pateiktos 4.4 skyriuje.

Ilgalaikė citopenija
Tarp pacientų, kuriems taikytas vienas ankstesnis pagal eiliškumą DBLL gydymo būdas, 35 dieną po Breyanzi vartojimo 35 % pacientų buvo 3 ar didesnio laipsnio citopenija, įskaitant trombocitopeniją (28 %), neutropeniją (26 %) ir anemiją (9 %).

Iš visų 177 pacientų, gydytų tyrimuose TRANSFORM, PILOT ir TRANSCEND WORLD (2 kohorta), kuriems 35 dieną ir 29 dieną laboratoriniai duomenys atitinkamai rodė 3-4 laipsnio trombocitopeniją (n = 50), 3-4 laipsnio neutropeniją (n = 46) arba 3-4 laipsnio anemiją (n = 15), kurių tolesnio stebėjimo laboratorinių citopenijos tyrimų rezultatai buvo turimi, laiko (min., maks.) iki išnykimo (citopenijos susilpnėjimo iki 2 ar mažesnio laipsnio) mediana buvo tokia (dienomis): trombocitopenija – 32 dienos (4; 309), neutropenija – 32 dienos (8; 339) ir anemija – 22 dienos (4; 64).

Tarp pacientų, kuriems taikyti du ar daugiau ankstesnių pagal eiliškumą DBLL gydymo būdų, po 29 dienų po Breyanzi vartojimo 3 ar didesnio laipsnio citopenija buvo 38 % pacientų, įskaitant trombocitopeniją (31 %), neutropeniją (21 %) ir anemiją (7 %).

Iš visų 384 pacientų, gydytų tyrimuose TRANSCEND, TRANSCEND WORLD (1, 3 ir 7 kohorta), PLATFORM ir OUTREACH, kuriems 29 dieną laboratoriniai duomenys rodė 3-4 laipsnio trombocitopeniją (n = 117) arba 3-4 laipsnio neutropeniją (n = 80) ar 3-4 laipsnio anemiją (n = 27), kurių tolesnio stebėjimo laboratorinių citopenijos tyrimų rezultatai buvo turimi, laiko (min., maks.) iki išnykimo (citopenijos susilpnėjimo iki 2 ar mažesnio laipsnio) mediana buvo tokia (dienomis): trombocitopenija – 30 dienų (2; 329), neutropenija – 29 dienos (3; 337) ir anemija – 15 dienų (3; 78).

Tarp pacientų, kurių FL gydyti buvo skiriamas Breyanzi, 29 dieną po Breyanzi vartojimo 22 % pacientų buvo 3 ar didesnio laipsnio citopenija, įskaitant trombocitopeniją (15 %), neutropeniją (15 %) ir anemiją (5 %). Stebėjimo ir gydymo gairės pateiktos 4.4 skyriuje.
Iš visų 130 pacientų, gydytų tyrimo TRANSCEND-FL metu, kuriems 29 dieną laboratoriniai duomenys rodė 3-4 laipsnio trombocitopeniją (n = 19), 3-4 laipsnio neutropeniją (n = 20) ar 3-4 laipsnio anemiją (n = 6), turimi tolesnio stebėjimo laboratorinių citopenijos tyrimų rezultatai parodė, kad laiko (min., maks.) iki išnykimo (citopenijos sumažėjimo iki 2 ar mažesnio laipsnio) mediana buvo tokia (dienomis): trombocitopenija – 36 dienos (16, 694), neutropenija – 30 dienų (5, 110) ir anemija – 36 dienos (8, 64).

Tarp pacientų, kurių MLL gydyti buvo skiriamas Breyanzi, 29 dieną po Breyanzi vartojimo 40 % pacientų buvo 3 ar didesnio laipsnio citopenija, įskaitant trombocitopeniją (32 %), neutropeniją (24 %) ir anemiją (5 %).

Iš visų 88 pacientų, kurie buvo gydyti TRANSCEND MLL kohortoje, kuriems 29 dieną laboratoriniai duomenys rodė 3-4 laipsnio trombocitopeniją (n = 28), 3-4 laipsnio neutropeniją (n = 21) arba 3-4 laipsnio anemiją (n = 4) ir kuriems buvo gauti tolesnio stebėjimo laboratorinių citopenijai nustatyti skirtų tyrimų rezultatai, laiko (min., maks.) iki išnykimo (citopenijos sumažėjimo iki 2 ar mažesnio laipsnio) mediana buvo tokia (dienomis): trombocitopenija – 30 dienų (5; 302), neutropenija – 30 dienų (8; 275) ir anemija – 18 dienų (9; 32).

Stebėjimo ir gydymo gairės pateiktos 4.4 skyriuje.

Hipogamaglobulinemija
Tarp pacientų, kuriems taikytas vienas ankstesnis pagal eiliškumą DBLL gydymo būdas, hipogamaglobulinemijos nepageidaujami reiškiniai nustatyti 7 % pacientų. Tarp pacientų, kuriems taikyti du ar daugiau ankstesnių pagal eiliškumą DBLL gydymo būdų, hipogamaglobulinemijos nepageidaujami reiškiniai nustatyti 11 % pacientų. Tarp pacientų, kurių FL gydyti buvo skiriamas Breyanzi, hipogamaglobulinemijos nepageidaujami reiškiniai nustatyti 2 % pacientų. Tarp pacientų, kurių MLL gydyti buvo skiriamas Breyanzi, nepageidaujami hipogamaglobulinemijos reiškiniai nustatyti 7 % pacientų. Stebėjimo ir gydymo gairės pateiktos 4.4 skyriuje.

Imunogeniškumas

Breyanzi gali aktyvinti antikūnus prieš šį vaistinį preparatą. Breyanzi humoralinis imunogeniškumas buvo vertinamas, nustatant anti-CAR antikūnus prieš vartojimą ir po vartojimo. Tarp pacientų, kuriems taikytas vienas ankstesnis pagal eiliškumą DBLL gydymo būdas (tyrimai TRANSFORM, PILOT ir TRANSCEND WORLD, 2 kohorta), jau esamų antiterapinių antikūnų (ATA) aptikta 0,6 % (1 iš 172) pacientų; gydymo sukeltų ATA aptikta 19 % (32 iš 172) pacientų. Vertinant jungtinių tyrimų duomenis apie pacientus, kuriems taikyti du ar daugiau ankstesnių pagal eiliškumą DBLL gydymo būdų (tyrimai TRANSCEND ir TRANSCEND WORLD, 1 ir 3 kohorta), jau esamų ATA aptikta 9 % (29 iš 309) pacientų; gydymo sukeltų arba gydymo sustiprintų ATA aptikta 16 % (48 iš 304) pacientų. Tarp pacientų, kurių FL gydymui buvo skiriamas Breyanzi (tyrimas TRANSCEND FL), jau esamų antiterapinių antikūnų (ATA) aptikta 1,6 % (2 iš 124) pacientų, gydymo sukeltų arba gydymo sustiprintų ATA aptikta 26,8 % (33 iš 123) pacientų. Tarp pacientų, kurių MLL gydymui buvo skiriamas Breyanzi (tyrimas TRANSCEND-MLL kohorta), jau esamų ATA aptikta 13 % (11 iš 88) pacientų, gydymo sukeltų arba gydymo sustiprintų ATA aptikta 20 % (17 iš 86) pacientų. Išvadų dėl ryšio tarp ATA būklės ir veiksmingumo, saugumo ar farmakokinetikos pateikti negalima dėl nepakankamo tyrimuose dalyvavusių ATA turinčių pacientų skaičiaus.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų duomenų, susijusių su Breyanzi perdozavimu, nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti priešnavikiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – L01XL08

Veikimo mechanizmas

Breyanzi yra į CD19 nukreiptas genetiškai modifikuotas autologinis ląstelinis imunoterapijos vaistinis preparatas, skiriamas apibrėžtos sudėties, siekiant sumažinti CD8+ ir CD4+ T ląstelių dozės kintamumą. CAR sudaro iš pelių FMC63 monokloninių antikūnų gautas vienos grandies kintamas fragmentas (scFv), IgG4 šarnyrinis regionas, CD28 transmembraninis domenas, 4-1BB (CD137) kostimuliacinis domenas ir CD3 zeta aktyvinimo domenas. CD3 zeta signalizavimas yra ypač svarbus T ląstelių aktyvinimui ir priešnavikiniam aktyvumui skatinti, o 4-1BB (CD137) signalizavimas skatina Breyanzi plitimą ir išlikimą (žr. 5.2 skyrių).

CAR jungimasis su CD19, kurio raiška aptinkama ant piktybinių ir normalių B ląstelių paviršiaus, sukelia CAR T ląstelių aktyvinimą ir proliferaciją, prouždegiminių citokinų išskyrimą ir citotoksišką ląstelių-taikinių naikinimą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

TRANSFORM
Breyanzi veiksmingumas ir saugumas, lyginant su standartiniu gydymu, buvo vertinami atliekant 3 fazės, atsitiktinių imčių, atvirą, lygiagrečių grupių, daugiacentrį tyrimą TRANSFORM (BCM-003), kuriame dalyvavo suaugę pacientai, sergantys didelių B ląstelių ne Hodžkino limfoma, kurių liga buvo atspari (nepasiekta jokio atsako į pradinį gydymą) arba atsinaujino per 12 mėnesių nuo pradinio

gydymo ir kurie buvo tinkami kraujodaros (hematopoetinių) kamieninių ląstelių transplantacijai (HKLT). Standartinis gydymas apėmė gelbstinčiąją imunochemoterapiją, po jos skiriant chemoterapiją didelėmis dozėmis (CTDD) ir autologinę HKLT. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, sergantys difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL), nepatikslinta (angl. *not otherwise specified*, NOS), *de novo* arba transformuota neagresyvia (indolentine) ne Hodžkino limfoma (NHL), didelio laipsnio B ląstelių limfoma su MYC ir BCL2 ir (arba) BCL6 persigrupavimais su DDBLL histologija (dvigubo smūgio / trigubo smūgio limfoma [DSL / TSL]), pirmine tarpuplaučio didelių B ląstelių limfoma (PTDBLL), T ląstelių / histiocitų turtinga didelių B ląstelių limfoma (THTBLL) arba 3B laipsnio folikuline limfoma (FL3B), pagal 2016 m. PSO klasifikacijos kriterijus. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurių funkcinė būklė pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę buvo ≤ 1, taip pat tyrime BCM-003 galėjo dalyvauti antrine CNS limfoma sergantys pacientai, jeigu, tyrėjo nuomone, naudos ir rizikos santykis būtų palankus tam pacientui.

Nustatant įtraukimo ir atmetimo kriterijus, buvo siekiama užtikrinti, kad organų funkcinė būklė ir kraujo ląstelių skaičius atitiktų HKLT sąlygas. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių kreatinino klirensas buvo mažesnis nei 45 ml/min., alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas > 5 kartus viršijo viršutinę normos ribą (VNR) arba kairiojo skilvelio išmetimo frakcija (KSIF) buvo < 40 %, o absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) buvo < $1{,}0 \times 10^9$ ląstelių/l ir trombocitų skaičius buvo < 50×10^9 ląstelių/l, esant nepažeistiems kaulų čiulpams.

Pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo paskirtas gydymas Breyanzi arba standartinis gydymas. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal atsaką į pirmaeilį gydymą ir antrinį pagal amžių koreguotą tarptautinį prognozės rodiklį (angl. *secondary age adjusted international prognostic index*, sAAIPI) (0 arba 1 ir 2 arba 3). Į Breyanzi grupę atsitiktinių imčių būdu patekusiems pacientams buvo numatyta taikyti limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją skiriant 30 mg/m^2 per parą fludarabino ir kartu 300 mg/m^2 per parą ciklofosfamido 3 dienas, o praėjus 2-7 dienoms nuo limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos pabaigos skirti Breyanzi infuziją.

Breyanzi gydymo grupėje tarp aferezės ir limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos pradžios buvo leidžiama taikyti tarpinę chemoterapiją skiriant 1 ciklą imunochemoterapijos (t. y., rituksimabo, deksametazono, citarabino ir cisplatinos [R-DHAP]; rituksimabo, ifosfamido, karboplatinos ir etopozido [R-ICE] arba rituksimabo, gemcitabino, deksametazono ir cisplatinos [R-GDP]). Visiems į standartinio gydymo grupę atsitiktinių imčių būdu atrinktiems pacientams buvo paskirti 3 ciklai gelbstinčiosios imunochemoterapijos (t. y., R-DHAP, R-ICE arba R-GDP). Pacientų, kuriems po 3 ciklų pasireiškė atsakas (visiškas atsakas [VA] arba dalinis atsakas [DA]), gydymas turėjo būti tęsiamas pereinant prie CTDD ir autologinės HKLT. Pacientams, gydomiems pagal standartinę taktiką, buvo leidžiama vartoti Breyanzi, jeigu po 3 ciklų gelbstinčiosios imunochemoterapijos VA arba DA nebūtų pasiektas, jeigu liga progresuotų bet kuriuo metu arba jeigu pacientui reikėtų pradėti naują gydymą esant abejonių dėl veiksmingumo.

Iš 92 pacientų, atsitiktinių imčių būdu patekusių į Breyanzi grupę, 58 (63 %) buvo taikomas priešvėžinis gydymas ligai kontroliuoti (tarpinis gydymas), 89 (97 %) pacientų vartojo Breyanzi ir 1 (1 %) pacientas vartojo vaistinį preparatą, kuris neatitiko specifikacijų. Du pacientai Breyanzi nebuvo gydyti. Iš šių 2 (2 %) pacientų 1 (1 %) pacientui Breyanzi nebuvo suleistas dėl gamybos nesėkmės ir 1 (1 %) pacientas prieš gydymo pradžią atšaukė asmens sutikimą dalyvauti tyrime. Breyanzi dozės mediana buvo $99{,}9 \times 10^6$ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių (intervalas: 97-103 × 10^6 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių).

Iš 92 pacientų, atsitiktinių imčių būdu patekusių į standartinio gydymo grupę, gydymas buvo pradėtas 91 (99 %) pacientui. Vienas (1 %) pacientas prieš gydymo pradžią atšaukė asmens sutikimą dalyvauti tyrime. Keturiasdešimt trys (47 %) pacientai užbaigė gydymą imunochemoterapijos, CTDD ir HKLT būdu. Penkiasdešimt aštuoni (63 %) pacientai, nepavykus standartiniam gydymui, perėjo prie gydymo Breyanzi.

Veiksmingumo analizės buvo paremtos ketinamų gydyti (angl. *intention-to-treat,* ITT) pagrįstoje analizės populiacijoje (n = 184), apibrėžtoje kaip visi atsitiktinių imčių būdu į gydymo grupę atrinkti pacientai.

Laiko nuo leukaferezės iki vaistinio preparato prieinamumo mediana buvo 26 dienos (ribos: 19-84 dienos), o laiko nuo leukaferezės iki infuzijos mediana buvo 36 dienos (ribos: 25-91 diena).

4 lentelėje apibendrintos tyrimo TRANSFORM pradinės pacientų ir ligos charakteristikos.

4 lentelė. Tyrimo TRANSFORM pradinės demografinės ir su liga susijusios charakteristikos (ITT populiacijos analizė)

Charakteristika	**Breyanzi (N = 92)**	**Standartinis gydymas (N = 92)**
Amžiaus mediana, metai (ribos)	60,0 (20; 74)	58,0 (26; 75)
Nuo ≥ 65 iki < 75 metų, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥ 75 metų, n (%)	0	2 (2,2)
Lytis, n (%)		
Vyr.	44 (47,8)	61 (66,3)
Mot.	48 (52,2)	31 (33,7)
Funkcinė būklė pagal ECOG skalę (atrankos metu)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38,0)
Ligos histologijos potipis, n (%)		
DDBLL, NOS	53 (57,6)	50 (54,3)
DDBLL transformavosi iš neagresyvios (indolentinės) limfomos	7 (7,6)	8 (8,7)
Didelio laipsnio B ląstelių limfoma	22 (23,9)	21 (22,8)
PTDBLL	8 (8,7)	9 (9,8)
FL3B	1 (1,1)	0
T ląstelių turtinga / histiocitų turtinga didelių B ląstelių limfoma	1 (1,1)	4 (4,3)
Chemoterapijai atspari[a], n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Atspari[b], n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Atsinaujinusi[c], n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)
Patvirtintas išplitimas į CNS, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
Ankstesnio gydymo metu VA niekada nepasiektas, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

[a] Chemoterapijai atspari apibrėžiama kaip stabili liga (SL) arba progresuojanti liga (PL) po paskutinio gydymo chemoterapiniu vaistiniu preparatu.
[b] Būklė buvo atspari, jei pacientas pasiekė SL, PD, DA arba VA ir liga atsinaujino nepraėjus 3 mėnesiams.
[c] Būklė buvo atsinaujinusi, jei pacientas pasiekė VA, kuris iki ligos atsinaujinimo truko bent 3 mėnesius ar ilgiau, bet ne ilgiau nei 12 mėnesių.

Šio tyrimo metu Breyanzi vartojusiems pacientams nustatytas statistiškai reikšmingas pagerėjimas vertinant pirminę vertinamąją baigtį, kuri buvo išgyvenamumas be įvykių (IBĮ), ir pagrindines antrines vertinamąsias baigtis, kurios buvo visiško atsako (VA) dažnis ir išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), lyginant su standartinio gydymo grupe. Veiksmingumas buvo vertinamas remiantis IBĮ rodikliu, nustatytu nepriklausomo peržiūros komiteto (NPK) pagal 2014 m. Lugano klasifikacijos kriterijus. IBĮ buvo apibrėžtas kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos iki mirties dėl bet kurios priežasties, ligos progresavimo, negalėjimo pasiekti VA arba DA per 9 savaites nuo atsitiktinės atrankos (po 3 ciklų gelbstinčiosios imunochemoterapijos ir per 5 savaites nuo Breyanzi infuzijos) arba iki bus pradėtas naujas priešnavikinis gydymas esant abejonių dėl veiksmingumo, atsižvelgiant į tai, kas įvyks anksčiau. Atliekant tarpinę analizę pagal iš anksto numatytus kintamuosius, aprėpusią 80 % duomenų frakciją, tyrimo stebėjimo etapo mediana buvo 6,2 mėnesio (ribos: 0,9-20 mėnesių), nustatytas statistiškai reikšmingas gydymo Breyanzi rodiklių pagerėjimas pagal IBĮ, palyginti su standartinio gydymo grupe (RS = 0,349 [95 % PI: 0,229; 0,530], vienpusė p reikšmė < 0,0001). Tarpinės analizės pagal iš anksto numatytus kintamuosius p reikšmė lyginta su 0,012 alfa reikšmingumo lygmeniu.

Vartojant Breyanzi, nustatytas pagerėjimas, palyginti su standartiniu gydymu, gydant DDBLL (n = 60, RS: 0,357 [95 % PI: 0,204; 0,625]) ir DLBLL (n = 22, RS: 0,413 [95 % PI: 0,189; 0,904]).

Galutinės analizės rezultatai (pateikiami 5 lentelėje ir 1 pav.), tyrimo stebėjimo etapo mediana buvo 33,86 mėnesio (ribos: 0,9-53,0 mėnesiai), atitiko ir tarpinės, ir pirminės analizių rezultatus.

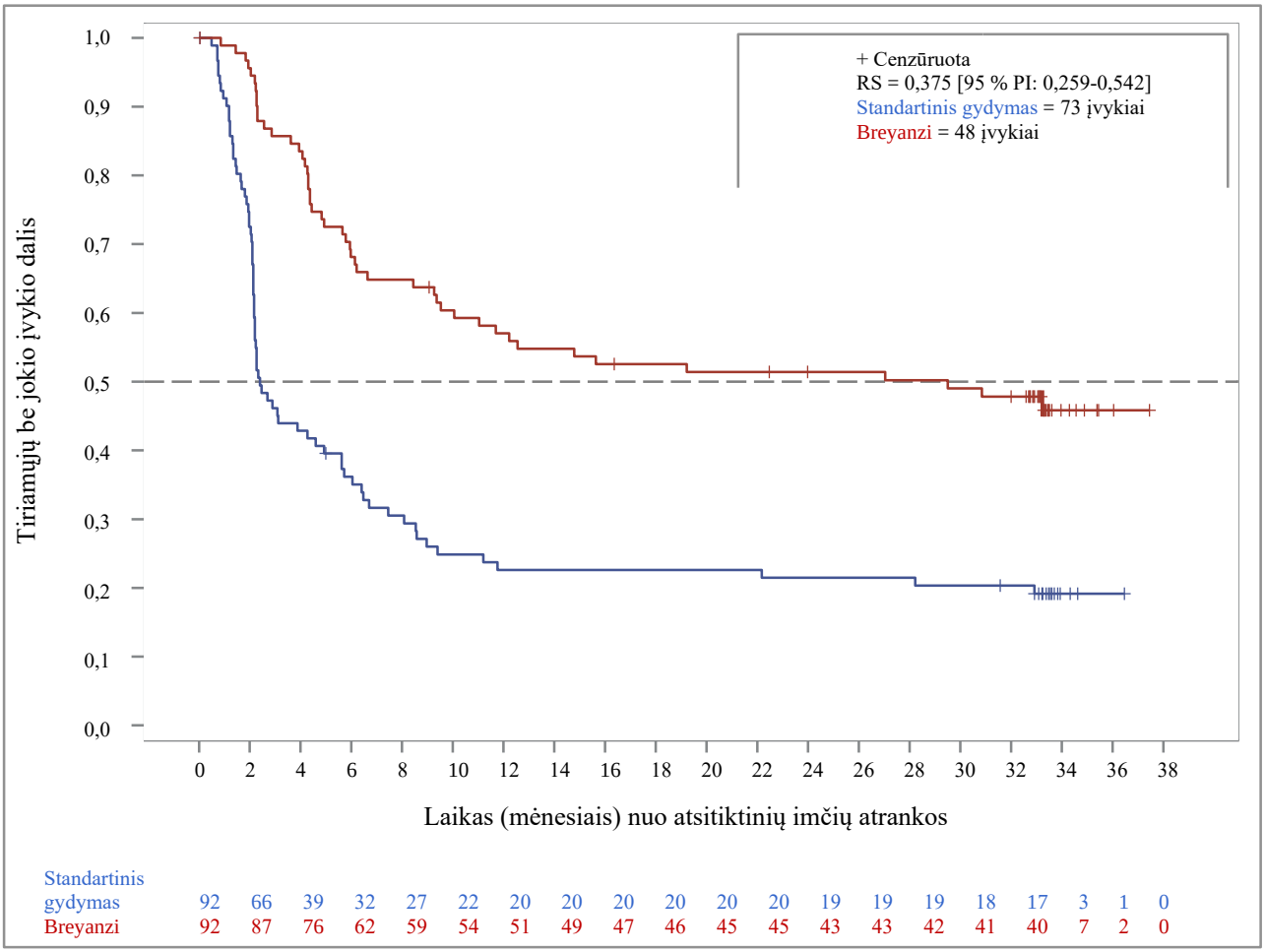
5 lentelė. Tyrimas TRANSFORM: atsako dažnis, išgyvenamumas be įvykių, išgyvenamumas be ligos progresavimo ir bendras išgyvenamumas gydant pacientus, sergančius atsinaujinusia arba atsparia DBLL (ITT pogrupio analizė)

Baigtis[a]	Breyanzi grupė (N = 92)	Standartinio gydymo grupė (N = 92)
Išgyvenamumas be įvykių (mėnesiai)		
Įvykių skaičius, n (%)	48 (52,2)	73 (79,3)
Mediana [95 % PI][b]	29,5 (9,5; NP)	2,4 (2,2; 4,9)
Rizikos santykis [95 % PI][c]	0,375 [0,259; 0,542]	
Visiško atsako dažnis		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
Dvipusis [95 % PI]	[63,7; 82,5]	[33,2; 54,2]
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (mėnesiai)		
Įvykių skaičius, n (%)	41 (44,6)	54 (58,7)
Mediana [95 % PI][b]	NP (12,6; NP)	6,2 (4,3; 8,6)
Rizikos santykis [95 % PI][c]	0,422 [0,279; 0,639]	
Bendras išgyvenamumas (BI), (mėnesiai)		
Įvykių skaičius, n (%)	34 (37,0)	42 (45,7)
Mediana [95 % PI][b]	NP (42,8; NP)	NP (18,2; NP)
Rizikos santykis [95 % PI][c]	0,757 [0,481; 1,191]	

NP = nepasiekta; PI = pasikliautinasis intervalas.
[a] Pagal 2014 m. Lugano klasifikacijos kriterijus, vertinant NPK.
[b] Kaplan-Meier įvertis
[c] Remiantis stratifikuotu Kokso proporcingos rizikos modeliu.
[d] Greenwood formulė

Iš 92 pacientų, gydytų Breyanzi grupėje, 80 (68 – VA, 12 – DA) pacientų pasireiškė atsakas, kurio bendras atsako dažnis buvo 87 %.

1 pav. Kaplan-Meier išgyvenamumo be įvykių kreivė pagal NPK įvertinimą (ITT pogrupio analizė)



RS: rizikos santykis (stratifikuojant)

TRANSCEND-DBLL kohorta

Breyanzi veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant atvirą, daugiacentrį, vienos grupės tyrimą TRANSCEND (017001), kuriame dalyvavo pacientai, sergantys atsinaujinusia arba atsparia (A/A) agresyvia B ląstelių ne Hodžkino limfoma (NHL). Tinkami dalyvauti pacientai buvo ≥ 18 metų, sergantys A/A DDBLL, nepatikslinta (angl. *not otherwise specified*, NOS), pagal PSO 2008 klasifikaciją, įskaitant DDBLL, kurią sukėlė neagresyvi (indolentinė) limfoma (kuri transformavosi iš folikulinės limfomos, marginalinės zonos limfomos, lėtinės limfocitinės leukemijos / smulkių limfocitų leukemijos, Valdenštremo (Waldenström) makroglobulinemijos ar kt.), ir didelio laipsnio B ląstelių limfoma; pirminė tarpuplaučio didelių B ląstelių limfoma (PTDBLL) ir 3B laipsnio folikulinė limfoma (FL3B), kuriems jau buvo taikyti mažiausiai 2 gydymo kursai arba kurie buvo po autologinės kamieninių ląstelių transplantacijos. Pacientai, sergantys kitų potipių DDBLL, į tyrimą įtraukti nebuvo, naudos ir rizikos santykis nenustatytas. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurių funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo ≤ 2, kuriems anksčiau atlikta autologinė ir (arba) alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija (HKLT) ir kuriems buvo antrinė CNS limfoma. Pacientai, kuriems anksčiau buvo taikytas į CD19 nukreiptas gydymas, buvo tinkami dalyvauti tyrime, jei bet kuriuo metu po į CD19 nukreipto gydymo buvo patvirtintas CD19 teigiamumas atlikus naviko biopsiją. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių kreatinino klirensas buvo mažesnis nei 30 ml/min., alaninaminotransferazės aktyvumas > 5 kartus viršijo viršutinę normos ribą arba kairiojo skilvelio išmetimo frakcija buvo < 40 %.

Minimalių kraujo tyrimo rodiklių reikalavimų nebuvo; pacientai buvo tinkami dalyvauti tyrime, jei tyrėjo vertinimu jų kaulų čiulpų funkcija buvo pakankama, kad būtų galima skirti limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją. Pradiniai demografiniai ir su liga susiję duomenys pateikiami 6 lentelėje.

Gydymą sudarė limfocitų skaičių mažinanti (LKM) chemoterapija, 30 mg/m^2 per parą fludarabino ir 300 mg/m^2 per parą ciklofosfamido 3 dienas, po 2-7 dienų skiriant Breyanzi.

Tarp aferezės ir limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos buvo leista taikyti priešvėžinį gydymą ligai kontroliuoti (tarpinis gydymas). 137 (60 %) iš 229 pacientų, kuriems buvo skirtas Breyanzi, buvo skirtas priešvėžinis gydymas ligai kontroliuoti; tarpinio gydymo tipas ir trukmė buvo parenkami tyrėjo nuožiūra.

Laiko nuo leukaferezės iki vaistinio preparato prieinamumo mediana buvo 24 dienos (ribos: 17-51 diena). Taip pat laiko nuo leukaferezės iki infuzijos mediana buvo 38,5 dienos (ribos: 27-156 dienos)

Iš 298 pacientų, kuriems buvo taikoma leukaferezė Breyanzi pagaminti 44-120 × 10^6 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių dozę, 229 (77 %) pacientams Breyanzi buvo suleistas, o 69 (23 %) pacientams – ne. Iš šių 69 pacientų 27 (39 %) atvejais nustatyta gamybos nesėkmė, įskaitant ir 2 pacientus, kurie negavo Breyanzi ir 25 pacientus, kurie buvo gydomi tiriamuoju vaistiniu preparatu, kuris neatitiko išleidimo specifikacijų. Kiti keturiasdešimt du (61 %) pacientai nebuvo gydyti Breyanzi, dažniausiai dėl mirties (n = 29) arba ligos komplikacijų (n = 6). Pacientams, gydomiems 44-120 × 10^6 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių dozėmis, Breyanzi dozės mediana buvo 87 × 10^6 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių.

216 pacientų buvo tinkami veiksmingumui vertinti (veiksmingumo populiacija). Trylika pacientų nebuvo tinkami veiksmingumui vertinti, tarp jų 10 pacientų, kuriems pradinio įvertinimo metu pozitronų emisijos tomografijos tyrimu nebuvo teigiamai patvirtinta (PET+) liga arba NPK nepatvirtino PET+ ligos po priešvėžinio gydymo ligai kontroliuoti, ir 3 – dėl kitų priežasčių.

6 lentelėje apibendrintos tyrimo TRANSCEND pradinės pacientų ir ligos charakteristikos.

6 lentelė. Tyrimo TRANSCEND pradinės demografinės ir su liga susijusios charakteristikos

Charakteristika	**Visi, kuriems taikyta leukaferezė (N = 298)**	**Gydyti Breyanzi (N = 229)**
Amžiaus mediana, metai (ribos)	62,0 (18; 82)	62,0 (18; 82)
≥ 65 metų, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 metų, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Lytis, n (%)		
Vyr.	197 (66,1)	153 (66,8)
Mot.	101 (33,9)	76 (33,2)
Ankstesnė HKLT, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Autologinė HKLT	100 (33,6)	84 (36,7)
Alogeninė HKLT	11 (3,7)	8 (3,5)
Funkcinė būklė pagal ECOG skalę (atrankos metu)		
ECOG 0-1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
Ligos histologijos potipis, n (%)		
DDBLL, NOS	142 (47,7)	117 (51,1)
DDBLL transformavosi iš neagresyvios (indolentinės) limfomos	87 (29,2)	60 (26,2)
Didelio laipsnio B ląstelių limfoma[a]	48 (16,1)	33 (14,4)
PTDBLL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Ankstesnių gydymo kursų skaičiaus mediana (ribos)	3 (1-12)	3 (1-8)
Chemoterapijai atspari[a], n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)

Charakteristika	Visi, kuriems taikyta leukaferezė (N = 298)	Gydyti Breyanzi (N = 229)
Atspari[b], n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Atsinaujinusi[c], n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Antrinė CNS limfoma Breyanzi infuzijos metu, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Ankstesnių gydymo kursų metu VA nepasiektas, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

[a] MYC bei BCL2 ir (arba) BCL6 persigrupavimai su DDBLL histologija.
[b] Chemoterapijai atspari apibrėžiama kaip stabili liga (SL) arba progresuojanti liga (PL) popaskutinio gydymo chemoterapiniu vaistiniu preparatu, arba atsinaujinusi per < 12 mėnesių po autologinės kamieninių ląstelių transplantacijos.
[c] Būklė buvo atspari, jei pacientas pasiekė mažesnį nei visišką atsaką (VA) į paskutinį anksčiau taikytą gydymą.
[d] Būklė buvo atsinaujinusi, jei pacientas pasiekė VA į paskutinį anksčiau taikytą gydymą.

Veiksmingumas buvo vertinamas remiantis pirmine vertinamąja baigtimi – bendru atsako dažniu (BAD), ir antrinėmis vertinamosiomis baigtimis, tarp kurių buvo VA dažnis, atsako trukmė (AT), nustatyta NPK (7 lentelė ir 2 pav.). Tolesnio stebėjimo tyrimo metu laiko mediana buvo 20,5 mėnesio (ribos: 0,2-60,9 mėnesio).

7 lentelė. Tyrimas TRANSCEND: atsako dažnis, atsako trukmė (įvertinta NPK)

	Visi, kuriems taikyta leukaferezė (N = 298)	Veiksmingumo populiacija (N = 216)
Bendras atsako dažnis[a], n (%)	179 (60,1 %)	157 (72,7 %)
[95 % PI]	[54,3 %; 65,7 %]	[66,2 %; 78,5 %]
Visiškas atsakas, n (%)	128 (43,0 %)	115 (53,2 %)
[95 % PI]	[37,3 %; 48,8 %]	[46,4 %; 60,0 %]
Dalinis atsakas, n (%)	51 (17,1 %)	42 (19,4 %)
[95 % PI]	[13,0 %; 21,9 %]	[14,4 %; 25,4 %]
Atsako trukmė (AT)[a, b] (mėn.)	n = 179	n = 157
Mediana	16,8	20,5
[95 % PI][c]	[8,0; NP]	[8,2; NP]
Ribos	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+
AT, jei geriausias atsakas yra VA[a, b] (mėn.)	n = 128	n = 115
Mediana	26,1	26,1
[95 % PI][c]	[23,1; NP]	[23,1; NP]
Ribos	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+

PI = pasikliautinasis intervalas; VA = visiškas atsakas; NPK = nepriklausomas priežiūros komitetas; KM = Kaplan-Meier; NP = nepasiekta
[a] Pagal „Lugano 2014“ kriterijus, vertinant NPK.
[b] Mirtys nuo priešvėžinio gydymo pradžios buvo laikomos reiškiniais.
[c] Dvipusiams 95 % PI nustatyti buvo naudojamas KM metodas.
[+] Tebevykdoma.

Laiko iki atsako (VA arba dalinio atsako [DA]) mediana buvo 1,0 mėnesio (ribos: nuo 0,7 iki 8,9 mėnesio). Laiko iki VA mediana buvo 1,0 mėnesio (ribos: nuo 0,8 iki 12,5 mėnesio). Atsako trukmė buvo ilgesnė pacientams, kurie pasiekė VA, palyginti su geriausiu DA atsaku.

Tyrime TRANSCEND veiksmingumas buvo vertinamas šešiems gydomiems pacientams, sergantiems antrine CNS limfoma. Trys iš šių šešių pacientų pasiekė VA: 2 iš 3 pacientų buvo ilgalaikė 23 mėnesių remisija, kuri išliko pasibaigus tyrimui. Šių pacientų, sergančių antrine CNS limfoma, saugumo duomenys atitiko bendros populiacijos duomenis.

Veiksmingumo populiacijoje BAD rezultatai sergant PTDBLL ir FL3B buvo atitinkamai 79 % (11 iš 14 pacientų) ir 100 % (4 iš 4 pacientų). VA dažnis buvo 50 % sergant PTDBLL ir 100 % sergant FL3B. Visų šių potipių saugumo duomenys buvo panašūs.

Veiksmingumo populiacijoje BAD rezultatai pacientams, sergantiems DDBLL, kuri transformavosi iš neagresyvios (indolentinės) folikulinės limfomos, marginalinės zonos limfomos, lėtinės limfocitinės leukemijos / smulkių limfocitų leukemijos, Valdenštremo (Waldenström) makroglobulinemijos (VM), buvo atitinkamai 86 % (38 iš 44 pacientų), 43 % (3 iš 7 pacientų), 50 % (2 iš 4 pacientų) ir 50 % (1 iš 2 pacientų). VA rodikliai buvo atitinkamai 61,4 % sergant tFL, 29 % – MZL, 25 % – tCLL/SLL (Richterio sindromu) ir 0 % sergant VM. Visų potipių saugumo duomenys buvo panašūs. tFL ir tMZL sergantiems pacientams buvo ilgalaikė remisija (t. y., AT ≥ 12 mėn.), tačiau gydant pacientus, sergančius tCLL/SLL (4 pacientai) ir tWM (2 pacientai), kurių maksimali AT atitinkamai yra 2 ir 5,3 mėnesiai, patirtis labai ribota. Visų potipių saugumo duomenys buvo panašūs.

Klinikinių Breyanzi tyrimų metu 89 (39 %) iš 229 pacientų tyrime TRANSCEND buvo 65 metų arba vyresni ir 19 (8 %) buvo 75 metų arba vyresni. Breyanzi saugumas ir veiskmingumas tarp šių ir jaunesnių pacientų buvo panašūs.

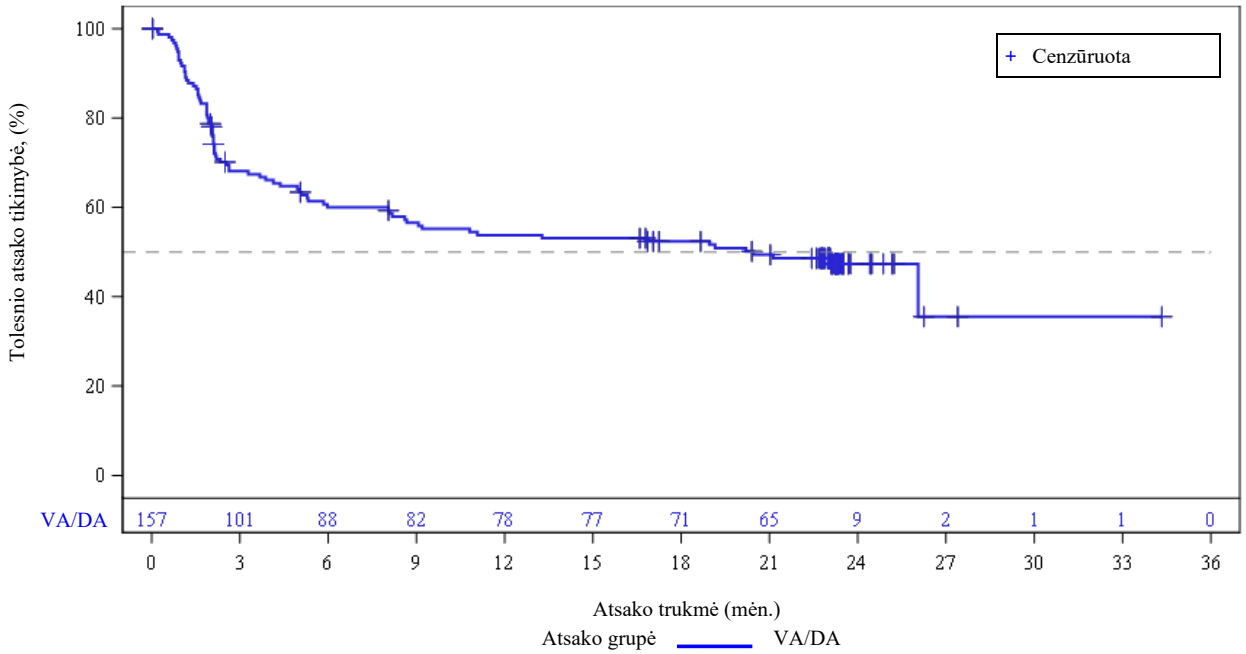
Vienuolikai pacientų anksčiau buvo taikytas į CD19 nukreiptas gydymas, jiems veiksmingumas bei saugumas buvo panašūs į bendros populiacijos. Visiems pacientams prieš Breyanzi infuziją buvo CD19 raiška.

Breyanzi vartojimo patirties pacientams, kurių funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 2 prieš aferezę (4 pacientams) ir ankstesnę alogeninę HKLT (8 pacientams), nepakanka.

Daugumai iš 229 Breyanzi gydytų pacientų (n = 209) Breyanzi buvo skiriamas rekomenduojamu CD4:CD8 santykiu nuo 0,8 iki 1,2. Breyanzi vartojimo ne šiuo CD4:CD8 santykiu (n = 19 virš 1,2, n = 1 žemiau 0,8) patirties nepakanka, todėl tai riboja šio pogrupio duomenų interpretavimą.

Iš 115 pacientų, kurie pasiekė VA, 82 (71 %) buvo remisija, trunkanti bent 6 mėnesius, ir 74 (64 %) buvo remisija, trunkanti bent 12 mėnesių.

2 pav. Atsako trukmė pacientams, kuriems pasireiškė atsakas, pagal NPK įvertinimą pagal geriausią bendrą atsaką, TRANSCEND, veiksmingumo populiacija



VA = visiškas atsakas; DA = dalinis atsakas.
Mirtys nuo priešvėžinio gydymo pradžios buvo laikomos reiškiniais.

Vienuolika tiriamųjų, kurie anksčiau sirgo hepatitu B arba hepatitu C ir kuriems buvo taikomas antivirusinis slopinamasis gydymas pagal klinikinius reikalavimus ir kurie buvo gydomi Breyanzi, hepatito reaktyvacijos nebuvo (žr. 4.4 skyrių).

TRANSCEND WORLD
TRANSCEND WORLD yra tebevykdomas vienos grupės, daugiacentris, 2 fazės tyrimas. Šio tyrimo 1 kohortos tikslas – gauti klinikinės Breyanzi vartojimo patirties Europoje gydant suaugusius pacientus, sergančius 3L+ didelių B ląstelių limfoma, apibrėžiama kaip A/A DDBLL (DDBLL NOS [*de novo*], transformuota FL), didelio laipsnio B ląstelių limfoma su MYC bei BCL2 ir (arba) BCL6 persigrupavimais su DDBLL histologija ir FL3B pagal PSO 2016 m. klasifikaciją. Pacientai, kurie anksčiau buvo gydomi į CD19 nukreiptu vaistiniu preparatu, įtraukti nebuvo. Pradinės demografinės ir su liga susijusios charakteristikos pateikiamos 8 lentelėje toliau.

8 lentelė. Tyrimo TRANSCEND WORLD (1 kohortos) pradinės demografinės ir su liga susijusios charakteristikos

Charakteristika	**Visi, kuriems taikyta leukaferezė (N = 45)**	**Gydyti Breyanzi (N = 36)**
Amžiaus mediana, metai (ribos)	64,0 (26; 73)	61,5 (26,0; 72,0)
≥ 65 metų, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 metų, n (%)	0	0
Lytis, n (%)		
Vyr.	30 (66,7)	25 (69,4)
Mot.	15 (33,3)	11 (30,6)
Ankstesnė HKLT, n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
Autologinė HKLT	14 (31,1)	12 (33,3)
Alogeninė HKLT	0	0
Funkcinė būklė pagal ECOG skalę		
ECOG 0, n (%)	26 (57,8)	19 (52,8)
ECOG 1, n (%)	18 (40,0)	16 (44,4)
ECOG 2, n (%)	1 (2,2)	1 (2,8)
Ligos histologijos potipis, n (%)		
DDBLL, NOS	36 (80,0)	31 (87,0)
Didelio laipsnio B ląstelių limfoma[a]	7 (15,6)	4 (11,1)
PTDBLL	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Chemoterapijai atspari[b], n (%)	37 (82,2)	29 (80,6)
Atspari[c], n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Atsinaujinusi[d], n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

[a] MYC bei BCL2 ir (arba) BCL6 persigrupavimai su DDBLL histologija.
[b] Chemoterapijai atspari apibrėžiama kaip stabili liga (SL) arba progresuojanti liga (PL) po paskutinio gydymo chemoterapiniu vaistiniu preparatu, arba atsinaujinusi per < 12 mėnesių po autologinės kamieninių ląstelių transplantacijos.
[c] Būklė buvo atspari, jei pacientas pasiekė mažesnį nei visišką atsaką (VA) į paskutinį anksčiau taikytą gydymą.
[d] Būklė buvo atsinaujinusi, jei pacientas pasiekė VA į paskutinį anksčiau taikytą gydymą.

Galutinės analizės metu 45 pacientams 1 kohortoje buvo taikoma leukaferezė ir 36 pacientai buvo gydomi Breyanzi, tolesnio stebėjimo laiko mediana buvo 15,8 mėnesio. Laiko nuo leukaferezės iki vaistinio preparato prieinamumo mediana buvo 29 dienos (ribos: nuo 24 dienų iki 38 dienų). Breyanzi gydytoje grupėje BAD buvo 61,1 % (95 % PI: 43,5-76,9), VA dažnis buvo 33,3 % (95 % PI: 18,6-51,0). Ligos išvešėjimo ir pradiniai demografiniai duomenys rodė pažengusios, agresyvios ligos charakteristikas. Breyanzi saugumo duomenys buvo panašūs į visos jungtinės saugumo populiacijos duomenis. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, susijusios su lizokabtagenu maraleucelu, pateikiamos 4.8 skyriuje.

TRANSCEND-FL
Breyanzi veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant 2 fazės, atvirą, daugiacentrį, vienos grupės tyrimą (TRANSCEND-FL), kuriame dalyvavo suaugę pacientai, sergantys 1, 2 ir 3A laipsnio FL, kurių liga buvo atspari arba atsinaujino po dviejų ar daugiau sisteminio gydymo eilių. Į tyrimą

buvo įtraukti pacientai, kurių funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo ≤ 1. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių kreatinino klirensas buvo mažesnis nei 30 ml/min., alaninaminotransferazės aktyvumas > 5 kartus viršijo viršutinę normos ribą arba kairiojo skilvelio išmetimo frakcija (KSIF) buvo ≤ 40 %. Iš anksto nustatytos kraujo tyrimo rodiklių ribos nebuvo; pacientai buvo tinkami dalyvauti tyrime, jei tyrėjo vertinimu jų kaulų čiulpų funkcija buvo pakankama, kad būtų galima skirti limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją.

Gydymą sudarė limfocitų skaičių mažinanti (LSM) chemoterapija, 30 mg/m^2 per parą fludarabino ir 300 mg/m^2 per parą ciklofosfamido 3 dienas, po 2-7 dienų skiriant Breyanzi. Breyanzi dozės mediana buvo 100 × 10^6 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių (ribos: 93,4-109,2 × 10^6 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių).

Tarp aferezės ir limfocitų skaičiaus mažinimo buvo leista taikyti priešvėžinį gydymą ligai kontroliuoti (tarpinis gydymas). 44 (41 %) iš 107 pacientų, kuriems buvo skirtas Breyanzi, buvo skirtas tyrėjo nuožiūra parinktas priešvėžinis gydymas ligai kontroliuoti.

Iš 114 pacientų, kuriems buvo taikoma leukaferezė, 107 (93,8 %) pacientams buvo skirtas Breyanzi, o 4 (3,5 %) pacientams – vaistinis preparatas, kuris neatitiko reikalavimų. Trims (2,7 %) pacientams Breyanzi nebuvo skirtas dėl šių priežasčių: 1 (0,9 %) pacientui – dėl nepageidaujamo reiškinio, 1 (0,9 %) pacientas neatitiko tyrimo kriterijų, 1 (0,9 %) pacientui – dėl kitų priežasčių.

103 pacientai buvo tinkami veiksmingumui vertinti (veiksmingumo populiacija). Keturi pacientai nebuvo tinkami veiksmingumui vertinti, nes jiems per pradinį įvertinimą PET tyrimu nebuvo teigiamai patvirtinta liga arba NPK nepatvirtino PET teigiamos ligos po priešvėžinio gydymo ligai kontroliuoti.

Laiko nuo leukaferezės iki vaistinio preparato prieinamumo mediana buvo 29 dienos (ribos: nuo 20 iki 55 dienų), o laiko nuo leukaferezės iki vaistinio preparato infuzijos mediana buvo 50 dienų (ribos: 31 iki 313 dienų).

9 lentelė. Tyrimo TRANSCEND-FL pradinės demografinės ir su liga susijusios charakteristikos

Charakteristika	Visi, kuriems taikyta leukaferezė (N = 114)	Gydyti Breyanzi (N = 107)
Amžiaus mediana, metai (ribos)	62,0 (23, 80)	62,0 (23, 80)
Nuo ≥ 65 iki < 75 metų, n (%)	36 (31,6)	32 (29,9)
≥ 75 metų, n (%)	10 (8,8)	10 (9,3)
Vyriškosios lyties, n (%)	72 (63,2)	66 (61,7)
Ankstesnė HKLT, n (%)		
Autologinė HKLT	34 (29,8)	33 (30,8)
Aukštas FLIPI balas (3-5), n (%)	66 (57,9)	61 (57,0)
III-IV stadijos liga atrankos metu, n (%)	102 (89,4)	95 (88,7)
Funkcinė būklė pagal ECOG skalę (atrankos metu)		
ECOG 0, n (%)	68 (59,6)	65 (60,7)
ECOG 1, n (%)	46 (40,4)	42 (39,3)
Dvigubai atspari, n (%)	74 (64,9)	69 (64,5)

Charakteristika	Visi, kuriems taikyta leukaferezė (N = 114)	Gydyti Breyanzi (N = 107)
Progresavimas per 24 mėnesių pirmaeilio gydymo anti-CD20 ir alkilinimo preparatu laikotarpį, n (%)		
Taip	63 (55,3)	58 (54,2)
Ne	50 (43,9)	48 (44,9)
Neapskaičiuojama	1 (0,9)	1 (0,9)
Ankstesnių sisteminių gydymų skaičiaus mediana (ribos)	3 (2, 10)	3 (2, 10)

Veiksmingumas buvo vertinamas remiantis bendru atsako dažniu (BAD), kuris apibrėžiamas kaip pacientų, kuriems NPK nustatė geriausią bendrą atsaką (GBA), procentinė dalis iš pacientų, kuriems po Breyanzi infuzijos buvo visiškas atsakas (VA) arba dalinis atsakas (DA) (10 lentelė). Tolesnio stebėjimo tyrimo metu laiko mediana buvo 30,0 mėnesių (ribos: 0,3-39,6 mėnesio).

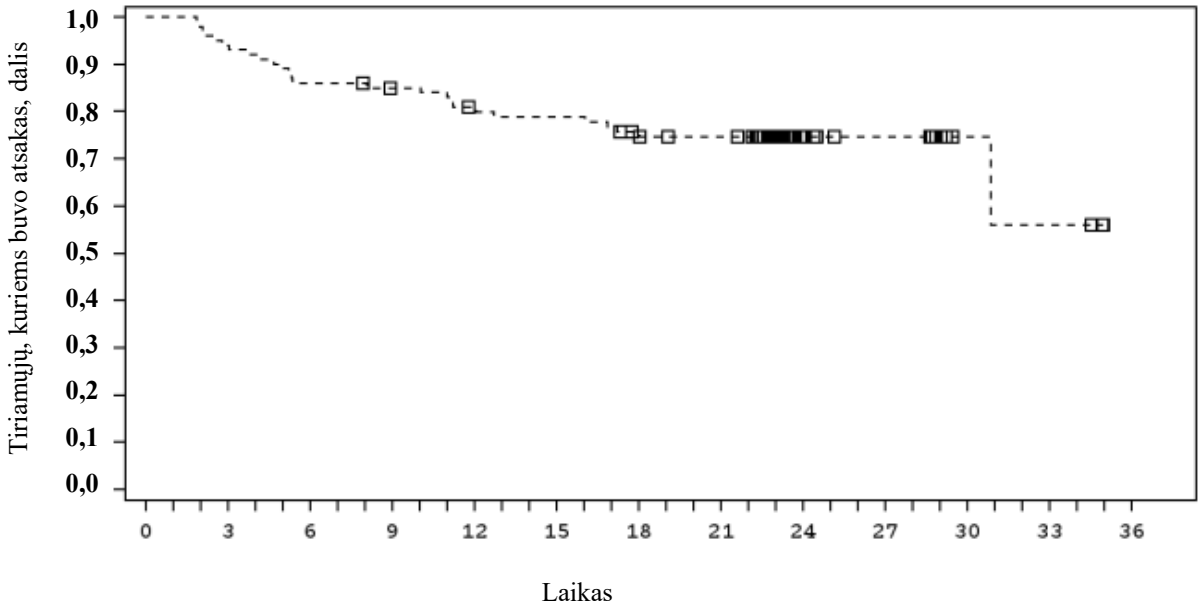
Laiko iki pirmojo atsako (VA arba DA) mediana ir laiko iki pirmojo VA mediana buvo 0,95 mėnesio (ribos: nuo 0,6 iki 3,3 mėnesio).

10 lentelė. Tyrimas TRANSCEND-FL: atsako dažnis, atsako trukmė (įvertinta NPK)

	Visi, kuriems taikyta leukaferezė (N = 114)	Veiksmingumo populiacija (N = 103)
Bendras atsako dažnis[a], n (%) [95 % PI][b]	106 (93,0) [86,6; 96,9]	100 (97,1) [91,7; 99,4]
Visiškas atsakas, n (%) [95 % PI][b]	103 (90,4) [83,4; 95,1]	97 (94,2) [87,8; 97,8]
Dalinis atsakas, n (%) [95 % PI][b]	3 (2,6) [0,5; 7,5]	3 (2,9) [0,6; 8,3]
Atsako trukmė (AT) (mėn.)		
Mediana [95 % PI][c]	NP [30,85, NP]	NP [30,85, NP]
Ribos	1,9; 35,0+	1,9; 35,0+
Tolesnės remisijos dažnis[d], % [95 % PI]		
18 mėnesių	76,1 (66,7; 83,2)	75,7 (66,0; 83,0)

PI = pasikliautinasis intervalas; VA = visiškas atsakas; NP = nepasiekta
+ nurodo cenzūruotą reikšmę
[a] Pagal 2014 m. Lugano klasifikacijos kriterijus, vertinant NPK
[b] Dvipusis 95 % pasikliautinasis intervalas remiantis tiksliu Kloperio-Pirsono metodu.
[c] Mediana, 1 ir 3 ketv. vertinami pagal KM produkto-ribos įverčius
[d] Remiantis atsako trukmės KM įverčiais

3 pav. Atsako trukmė pagal NPK įvertinimą, TRANSCEND-FL veiksmingumo populiacija



Tiriamųjų, kuriems kyla rizika, skaičius (cenzūruota)

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

TRANSCEND-MLL kohorta

Breyanzi veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atvirame, daugiacentriame, vienos grupės tyrime (TRANSCEND-MLL kohorta), kuriame dalyvavo suaugę pacientai, sergantys atsinaujinusia ar gydymui atsparia MLL, kuriems buvo skirtos bent 2 ankstesnės gydymo eilės, įskaitant gydymą Brutono tirozinkinazės (BTK) inhibitoriumi, alkilinimo medžiaga ir anti CD20 medžiaga. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurių funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo ≤ 2, kuriems anksčiau atlikta autologinė ir (arba) alogeninė HKLT ir kuriems buvo antrinė CNS limfoma. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių kreatinino klirensas buvo ≤ 30 ml/min., alaninaminotransferazės aktyvumas > 5 kartus viršijo viršutinę normos ribą arba kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) buvo < 40 %. Iš anksto nustatytos kraujo ląstelių skaičiaus ribos nebuvo; pacientai buvo tinkami dalyvauti tyrime, jei tyrėjo vertinimu jų kaulų čiulpų funkcija buvo pakankama, kad būtų galima skirti limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją.

Gydymą sudarė LSM chemoterapija, 30 mg/m^2 fludarabino per parą ir 300 mg/m^2 ciklofosfamido per parą 3 dienas, po 2-7 dienų skiriant Breyanzi.

Tarp aferezės ir limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos buvo leista taikyti priešvėžinį gydymą ligai kontroliuoti (tarpinis gydymas). 58 (65,9 %) iš 88 pacientų, kuriems buvo skirtas Breyanzi, buvo skirtas tyrėjo nuožiūra parinktas priešvėžinis gydymas ligai kontroliuoti.

Iš 104 pacientų, kuriems buvo atlikta leukaferezė, 88 (84,6 %) pacientai vartojo Breyanzi; Breyanzi dozės mediana buvo 99,5 × 10^6 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių (intervalas: 46-103 × 10^6 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių). Keturi (3,8 %) pacientai gavo neatitinkantį reikalavimų vaistinį preparatą. Dvylikai (11,5 %) pacientų Breyanzi nebuvo skirtas dėl šių priežasčių: 8 (7,6 %) pacientai mirė, 1 (0,9 %) pacientas nebeatitiko tinkamumo kriterijų, o 3 (2,8 %) pacientams vaistinis preparatas nebuvo skirtas dėl kitų priežasčių.

Iš 88 pacientų, kurie vartojo Breyanzi, 81 pacientas tiko veiksmingumo vertinimui ir buvo gavęs bent 2 ankstesnes sisteminio gydymo eiles, įskaitant gydymą BTK inhibitoriumi, ir buvo įtrauktas į veiksmingumo populiaciją: penki pacientai netiko vertinimui, jiems per pradinį įvertinimą nebuvo nustatyta PET teigiama liga arba NPK nepatvirtino PET teigiamos ligos po priešvėžinio gydymo ligai kontroliuoti, 1 pacientui nebuvo skirtos bent 2 ankstesnės sisteminio gydymo eilės ir gydymas BTK inhibitoriumi, o 1 pacientui nebuvo skirtas ankstesnis gydymas BTK inhibitoriumi.

Laiko nuo leukaferezės iki vaistinio preparato prieinamumo mediana buvo 24,5 dienos (ribos: 17-80 dienų). Be to, laiko nuo leukaferezės iki vaistinio preparato infuzijos mediana buvo 39 dienos (ribos: 28-489 dienos).

11 lentelė. Tyrimo TRANSCEND-MLL kohortos pradinės demografinės ir su liga susijusios charakteristikos

Charakteristika	**Visi, kuriems taikyta leukaferezė (N = 104)**	**Gydyti Breyanzi (N = 88)**
Amžiaus mediana, metai (ribos)	68,0 (36, 86)	68,5 (36, 86)
≥ 65, n (%)	71 (68,3)	64 (72,7)
≥ 75 metų, n (%)	22 (21,2)	18 (20,5)
Lytis, n (%)		
Vyr.	81 (77,9)	67 (76,1)
Mot.	23 (22,1)	21 (23,9)
Ankstesnė HKLT, n (%)		
Autologinė HKLT	33 (31,7)	26 (29,5)
Alogeninė HKLT	8 (7,7)	6 (6,8)
Funkcinė būklė pagal ECOG skalę (atrankos metu)		
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
Didelės rizikos požymiai, n (%)		
Ki67 proliferacijos frakcija ≥ 30 %	82 (78,8)	66 (75,0)
TP53 mutacija	25 (24,0)	20 (22,7)
Blastoidinė morfologija	30 (28,8)	27 (30,7)
Sudėtingas kariotipas	30 (28,8)	26 (29,5)
Antrinė CNS limfoma Breyanzi infuzijos metu, n (%)	7 (6,7)	7 (8,0)
Ankstesnių sisteminių gydymų skaičiaus mediana (ribos)	3 (1, 11)	3 (1, 11)
Gydymui atspari arba atsinaujinusi po paskutinio ankstesnio gydymo, n (%)		
Gydymui atspari[a]	70 (67,3)	58 (65,9)
Atsinaujinusi[b]	34 (32,7)	30 (34,1)

[a] Būklė buvo gydymui atspari, jei pacientas pasiekė mažesnį nei visišką atsaką (VA) į paskutinį anksčiau taikytą gydymą.
[b] Būklė buvo atsinaujinusi, jei pacientas pasiekė VA į paskutinį anksčiau taikytą gydymą.

Veiksmingumas buvo vertinamas remiantis bendru atsako dažniu (BAD), kuris apibrėžiamas kaip pacientų, kuriems NPK nustatė geriausią bendrą atsaką (GBA), procentinė dalis iš pacientų, kuriems po Breyanzi infuzijos buvo visiškas atsakas (VA) arba dalinis atsakas (DA) (12 lentelė). Tolesnio stebėjimo tyrimo metu laiko mediana buvo 19,5 mėnesio (ribos: 0,4-72 mėnesiai).

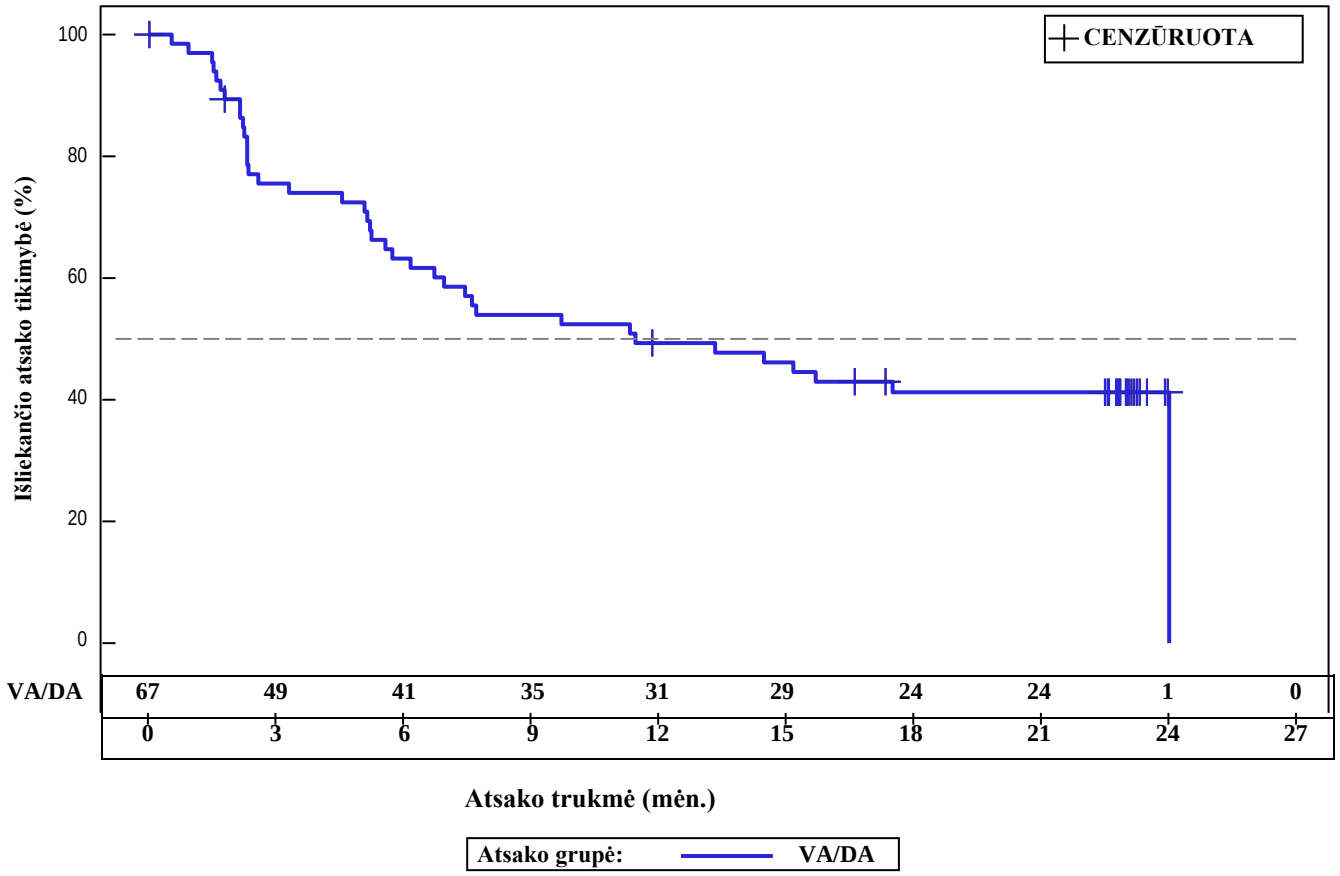
Iš 81 paciento, įtraukto į veiksmingumo populiaciją, laiko iki pirmojo atsako (VA arba DA) mediana buvo 0,95 mėnesio (ribos: nuo 0,7 iki 3,0 mėnesio), o laiko iki pirmojo VA mediana – 0,95 mėnesio (ribos: nuo 0,7 iki 4,9 mėnesio). Atsako trukmė buvo ilgesnė pacientams, kurie pasiekė VA GBA, palyginti su DA GBA.

12 lentelė. TRANSCEND-MLL kohorta: atsako dažnis, atsako trukmė (įvertinta NPK)

	Visi, kuriems taikyta leukaferezė (N = 104)	**Veiksmingumo populiacija (N = 81)**
Bendras atsako dažnis[a], n (%) [95 % PI]	73 (70,2) [60,4; 78,8]	67 (82,7) [72,7; 90,2]
Visiškas atsakas, n (%) [95 % PI][b]	64 (61,5) [51,5; 70,9]	58 (71,6) [60,5; 81,1]
Dalinis atsakas, n (%) [95 % PI][b]	9 (8,7) [4,0; 15,8]	9 (11,1) [5,2; 20,0]
Tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, skaičius **Atsako trukmė (AT) (mėn.)** Mediana [95 % PI][c] Ribos Besitęsiančios remisijos dažnis[d], % [95 % PI] 24 mėnesių	 15,2 [7,0; 24,0] 0,0+; 24,0 44,8 (32,9; 55,9)	 11,5 [6,2; 24,0] 0,0+; 24,0 41,2 (29,2, 52,9)
AT stebėjimo trukmės mediana (mėn.) Mediana [95 % PI] Ribos	23,0 [22,8; 23,1] 0,0+; 24,0	22,9 [22,8; 23,0] 0,0+; 24,0

PI = pasikliautinasis intervalas; VA = visiškas atsakas; NP = nepasiekta
+ nurodo cenzūruotą reikšmę
[a] Pagal 2014 m. Lugano klasifikacijos kriterijus, vertinant NPK
[b] Dvipusis 95 % pasikliautinasis intervalas remiantis tiksliu Kloperio-Pirsono metodu.
[c] Mediana, 1 ir 3 ketv. vertinami pagal KM produkto-ribos įverčius
[d] Remiantis atsako trukmės KM įverčiais

4 pav. Atsako trukmė pagal NPK įvertinimą, TRANSCEND-MLL kohortos veiksmingumo populiacija



VA = visiškas atsakas; DA = dalinis atsakas.
PL / mirtys po priešvėžinio gydymo pradžios buvo laikomos reiškiniais.

Vaikų populiacija
Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Breyanzi tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant subrendusių B ląstelių neoplazmas (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po infuzijos nustatytas pradinis Breyanzi plitimas ir po to bieksponentinis jo kiekio sumažėjimas.

DBLL

TRANSCEND-DBLL kohortos pacientams, kuriems taikyti du ar daugiau ankstesnių pagal eiliškumą DBLL gydymo būdų, maksimalios ekspansijos periferiniame kraujyje laiko mediana buvo 11 dienų po pirmosios infuzijos. Breyanzi periferiniame kraujyje išliko iki 2 metų.

Tarp pacientų, kuriems taikytas vienas ankstesnis pagal eiliškumą DBLL gydymo būdas (TRANSFORM), pacientų, kuriems pasireiškė atsakas (N = 76), ir pacientų, kuriems atsakas nepasireiškė (N = 7), C_{max} mediana atitinkamai buvo 33 285 ir 95 618 kopijų/µg. Pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, ir pacientų, kuriems atsakas nepasireiškė, $AUC_{0\text{-}28d}$ mediana atitinkamai buvo 268 887 ir 733 406 paros*kopijų/µg.

Tyrime TRANSCEND pacientų, kuriems pasireiškė atsakas (N = 150), C_{max} mediana buvo 2,85 karto didesnė, palyginti su pacientų, kuriems atsakas nepasireiškė (N = 45) (33 766,0, plg su 11 846,0 kopijų/µg). Pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, $AUC_{0\text{-}28d}$ mediana buvo 2,22 karto didesnė, palyginti su pacientų, kuriems atsakas nepasireiškė (257 769,0, plg su 116 237,3 paros*kopijų/µg).

Tyrime TRANSCEND < 65 metų pacientų (N = 145) C_{max} ir AUC_{0-28d} mediana buvo atitinkamai 2,93 karto ir 2,35 karto didesnė, palyginti su ≥ 65 metų pacientų (N = 102, įskaitant 77 pacientus, kuriems buvo 65-74 metai, 24 pacientus, kuriems buvo 75–84 metai, ir 1 pacientą, kuriam buvo ≥ 85 metai). Ryškaus lyties bei kūno svorio ryšio su C_{max} ir AUC_{0-28d} nenustatyta.

FL

Tyrime TRANSCEND-FL dalyvavusiems pacientams, kuriems taikyti du ar daugiau ankstesnių pagal eiliškumą FL gydymo būdų, maksimalios ekspansijos periferiniame kraujyje laiko mediana buvo 10 dienų po pirmosios infuzijos. Breyanzi periferiniame kraujyje išliko iki 3 metų.

Tarp pacientų, kuriems FL gydymui buvo skiriamas Breyanzi (TRANSCEND FL), pacientų, kuriems pasireiškė atsakas (N = 100), ir pacientų, kuriems atsakas nepasireiškė (N = 2), C_{max} mediana atitinkamai buvo 31 336 ir 15 568 kopijų/µg. Pacientų, kuriems pasireiškė atsakas (N = 96), ir pacientų, kuriems atsakas nepasireiškė (N = 2), AUC_{0-28d} mediana atitinkamai buvo 245 730 ir 161 935 paros*kopijų/µg.

MLL

TRANSCEND-MLL kohortos pacientams, kuriems taikyti du ar daugiau ankstesnių pagal eiliškumą MLL gydymo būdų, maksimalios ekspansijos periferiniame kraujyje laiko mediana buvo 10 dienų po pirmosios infuzijos. Breyanzi periferiniame kraujyje išliko iki 2 metų.

Tarp pacientų, kuriems MLL gydymui buvo skiriamas Breyanzi (TRANSCEND-MLL kohorta), pacientų, kuriems pasireiškė atsakas (N = 67), ir pacientų, kuriems atsakas nepasireiškė (N = 8), C_{max} mediana buvo atitinkamai 31 631 ir 12 444 kopijos/µg. Pacientų, kuriems pasireiškė atsakas (N = 67), ir pacientų, kuriems atsakas nepasireiškė (N = 8), AUC_{0-28d} mediana buvo atitinkamai 309 578 ir 142 462 paros*kopijų/µg.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Genotoksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

In vitro augimo tyrimai su sveikais donorais ir pacientais neparodė transformacijos ir (arba) imortalizacijos bei preferencinės integracijos šalia dominančių genų Breyanzi T ląstelėse.

Atsižvelgiant į vaistinio preparato pobūdį, ikiklinikinių tyrimų, kuriais būtų įvertintas poveikis vaisingumui, reprodukcinėms savybėms ir vystymuisi, neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

„Cryostor“ CS10
Natrio chloridas
Natrio gliukonatas
Natrio acetatas trihidratas
Kalio chloridas
Magnio chloridas
Žmogaus albuminas
N-acetil-DL-triptofanas
Kaprilo rūgštis
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas laikant skysto azoto garuose

13 mėnesių.

Atšildžius

Atšildytą vaistinį preparatą reikia nedelsiant vartoti. Atidarytą vaistinį preparatą reikia laikyti ne ilgiau kaip 2 valandas kambario temperatūroje (15 °C – 25 °C).

Negalima pakartotinai užšaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Breyanzi turi būti laikomas ir transportuojamas užšaldytas skysto azoto garuose (≤ −130 °C) ir turi likti užšaldytas, kol pacientas bus paruoštas gydymui, kad jam būtų suleidžiamos gyvybingos ląstelės. Atšildyto vaistinio preparato negalima pakartotinai užšaldyti.

Atšildyto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Breyanzi tiekiamas kriogeninio konservavimo flakonuose, pagamintuose iš ciklinio olefino kopolimero. Kiekviename 5 ml flakone yra 4,6 ml ląstelių dispersijos.

CAR teigiamos gyvybingos T ląstelės (CD8+ ląstelių komponentas arba CD4+ ląstelių komponentas) tiekiamos atskirose dėžutėse, kuriose yra iki 4 flakonų kiekvieno komponento, priklausomai nuo kriokonservuoto vaistinio preparato CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių koncentracijos.

CD8+ ląstelių komponento ir CD4+ ląstelių komponento dėžutės tiekiamos vienoje išorinėje dėžutėje.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

- Gydymo centre Breyanzi turi būti transportuojamas uždarose, nuo sudužimo ir nuo pratekėjimo apsaugotose talpyklėse.
- Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Sveikatos priežiūros specialistai, ruošiantys Breyanzi, turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių (dėveti pirštines, apsauginius drabužius ir akių apsaugas), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.

Pasiruošimas prieš vartojimą

Prieš *atšildant flakonus*
- Įsitikinkite, kad paciento tapatybė atitinka paciento tapatybės informaciją ant siuntos pakuotės.
- Breyanzi sudaro CAR teigiamos gyvybingos T ląstelės, paruoštos kaip atskiri CD8+ ir CD4+ ląstelių komponentai; kiekvienas ląstelių komponentas turi atskirą leidimo infuzijai pažymėjimą (*RfIC*). Perskaitykite *RfIC* (pritvirtintame siuntos pakuotės viduje) pateikiamą informaciją apie Jums reikalingų švirkštų skaičių ir reikiamą suleisti CD8+ ir CD4+ ląstelių komponentų tūrį (švirkštų etiketės pateikiamos kartu su *RfIC*).

- Iš anksto patvirtinkite infuzijos laiką ir pakoreguokite Breyanzi atšildymo pradžios laiką taip, kad, paruošus pacientą, vaistinį preparatą būtų galima suleisti.

  Pastaba: išėmus CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių (CD8+ ląstelių ir CD4+ ląstelių komponentų) flakonus iš šaldiklio, juos visiškai atšildyti ir ląsteles suleisti reikia per 2 valandas.

Flakonų atšildymas
- Įsitikinkite, kad paciento tapatybė atitinka paciento tapatybės informaciją ant išorinės dėžutės ir leidimo infuzijai pažymėjimo (*RfIC*).
- Išimkite CD8+ ląstelių komponento dėžutę ir CD4+ ląstelių komponento dėžutę iš išorinės dėžutės.
- Atidarykite kiekvieną vidinę dėžutę ir apžiūrėkite, ar flakonas (-ai) nėra pažeistas (-i). Jei flakonai yra pažeisti, kreipkitės į bendrovę.
- Atsargiai išimkite flakonus iš dėžučių, padėkite flakonus ant apsauginio barjerinio padėkliuko ir atšildykite kambario temperatūroje. Atšildykite visus flakonus vienu metu. **Laikykite CD8+ ir CD4+ ląstelių komponentus atskirai.**

Dozės ruošimas
- Remiantis kiekvieno komponento CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių koncentracija, visai dozei gali reikėti daugiau kaip vieno flakono kiekvieno CD8+ ir CD4+ ląstelių komponento. Kiekvienam gautam CD8+ arba CD4+ ląstelių komponentų flakonui reikia paruošti atskirą švirkštą.

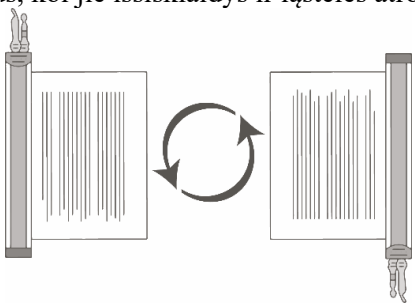
  Pastaba: kiekvieno komponento įtraukiamas ir suleidžiamas tūris gali skirtis.

- Kiekviename 5 ml flakone yra bendras ištraukiamas 4,6 ml CD8+ arba CD4+ ląstelių komponentų T ląstelių tūris. Kiekvieno komponento leidimo infuzijai pažymėjime (*RfIC*) nurodytas ląstelių tūris (ml), kurį reikia įtraukti į kiekvieną švirkštą. Naudokite mažiausią būtiną švirkštą su Luer-lock galiuku (nuo 1 ml iki 5 ml) nurodytam tūriui iš kiekvieno flakono įtraukti. 5 ml švirkšto negalima naudoti mažesniam nei 3 ml tūriui.
- **Pirma paruoškite CD8+ ląstelių komponento švirkštą (-us).** Patvirtinkite, kad paciento tapatybė ant CD8+ ląstelių komponento švirkšto etiketės atitinka paciento tapatybės informaciją, pateiktą ant CD8+ ląstelių komponento flakono etiketės. Priklijuokite CD8+ ląstelių komponento švirkšto etiketes prie švirkšto (-ų) prieš įtraukdami reikiamą tūrį į švirkštą (-us).
- Pakartokite šiuos veiksmus su CD4+ ląstelių komponentu.

  Pastaba: svarbu patvirtinti, kad įtraukiamas kiekvieno ląstelių komponento tūris atitinka tūrį, nurodytą atitinkamame leidimo infuzijai pažymėjime (*RfIC*).

Reikiamą ląstelių tūrį iš kiekvieno flakono į atskirą švirkštą reikia įtraukti laikantis šių nurodymų:

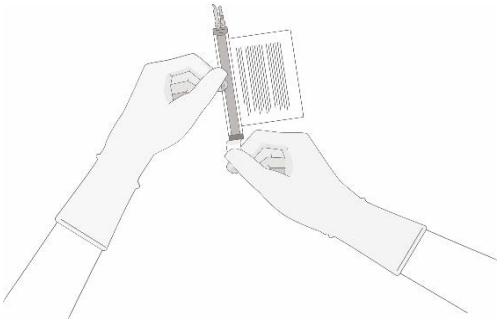
1. Laikykite atšildytus flakonus stačius ir atsargiai juos apverskite, kad ląstelių preparatas susimaišytų. Jei yra gumulėlių, vartykite flakonus, kol jie išsisklaidys ir ląstelės atrodys tolygiai resuspenduotos.



Flakonas stačiai Flakonas apvertus

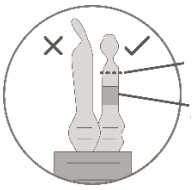
2. Apžiūrėkite, ar atšildytuose flakonuose nėra pažeidimų ar pratekėjimo. Nenaudokite, jei flakonas yra pažeistas arba gumulėliai neišsisklaidė; kreipkitės į bendrovę. Skystis flakonuose turi būti šiek tiek matinis arba matinis, bespalvis arba geltonas ar rudai geltonas.
3. Nuimkite polialiuminio dangą (jei yra) nuo flakono apačios ir nuvalykite pertvarą alkoholiu suvilgyta servetėle. Prieš tęsiant, leiskite išdžiūti.

   PASTABA: polialiuminio dangos nebuvimas neturi įtakos flakono sterilumui.

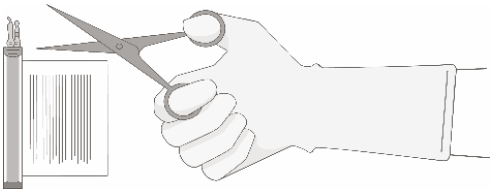


4. Laikydami flakonus stačius, nukirpkite flakono viršuje esančio vamzdelio plombą, esančią virš filtro, kad atidarytumėte oro angą ant flakono.

   PASTABA: būkite dėmesingi ir pasirinkite teisingą vamzdelį su filtru. Kirpkite TIK vamzdelį <u>su</u> filtru.

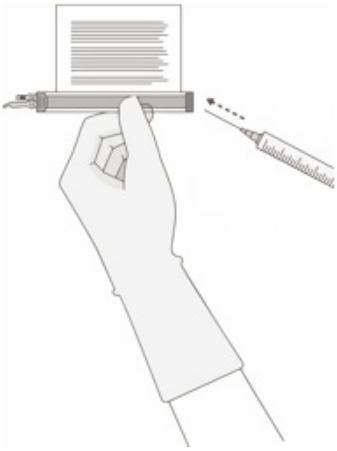


KIRPKITE ČIA
Filtras

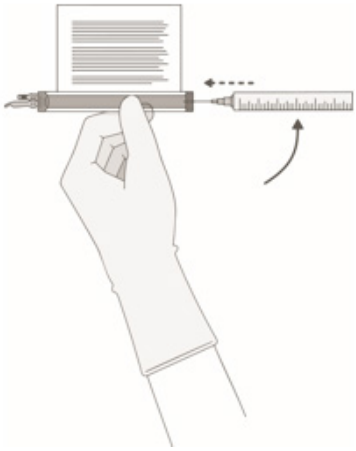


5. Laikykite 20 dydžio, 2,54-3.81 cm adatą taip, kad adatos galiuko anga būtų toliau nuo ištraukimo angos pertvaros.
   a. Įkiškite adatą į pertvarą 45-60 °kampu, kad pradurtumėte ištraukimo angos pertvarą.
   b. Vesdami adatą į flakoną, po truputį didinkite adatos kampą.

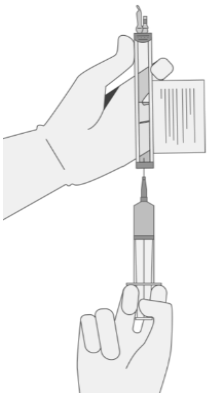
a



b



6. NEĮTRAUKDAMI oro į švirkštą, lėtai įtraukite reikiamą tūrį (kaip nurodyta leidimo infuzijai pažymėjime (*RfIC*)).

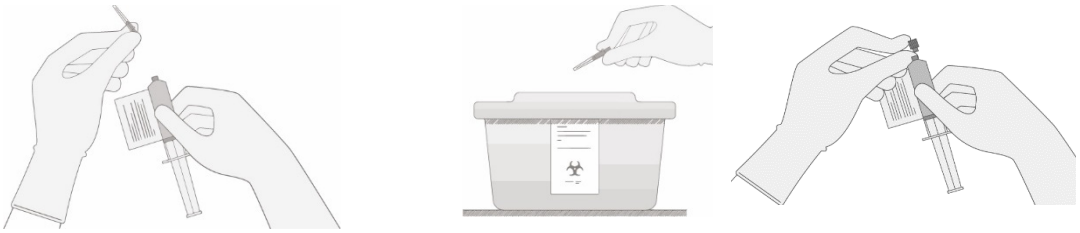


7. Prieš tęsdami atidžiai apžiūrėkite, ar švirkšte nėra nuosėdų požymių. Jei yra nuosėdų, kreipkitės į bendrovę.

8. Patikrinkite, ar CD8+ / CD4+ ląstelių komponento tūris atitinka leidimo infuzijai pažymėjime (*RfIC*) nurodytą atitinkamo komponento tūrį.

   Patikrinę tūrį, pakreipkite flakoną ir švirkštą į horizontalią padėtį ir ištraukite švirkštą / adatą iš flakono.

   Atsargiai atskirkite adatą nuo švirkšto ir uždenkite švirkštą dangteliu.



9. Toliau laikykite flakoną horizontaliai, kad iš jo nepratekėtų, ir padėkite jį atgal į dėžutę.

10. Nesuvartotą Breyanzi dalį išmeskite (žr. 6.6 skyrių).

<u>Skyrimas</u>

Papildoma informacija apie vartojimą pateikiama 4.2 skyriuje.

- Prieš ir po kiekvieno CD8+ arba CD4+ ląstelių komponento vartojimo praplaukite visą infuzijos lašinę natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.
- Pirma suleiskite CD8+ ląstelių komponentą. Visas CD8+ ląstelių komponento tūris suleidžiamas į veną atliekant infuziją maždaug 0,5 ml/min. greičiu, naudojant artimiausią angą arba Y formos atšaką (papildomą talpyklę).
- Jeigu visai CD8+ ląstelių komponento dozei reikia ne vieno švirkšto, suleiskite kiekvieno švirkšto tūrį paeiliui, nedarydami pertraukų tarp švirkštų tūrio leidimo (nebent yra klinikinė priežastis sulaikyti dozę, pvz., infuzinė reakcija). Suleidę CD8+ ląstelių komponentą, praplaukite lašinę natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.
- Suleiskite CD4+ ląstelių komponentą iš karto po to, kai baigsite leisti CD8+ ląstelių komponentą, naudodami tuos pačius veiksmus ir infuzijos greitį, kaip aprašyta CD8+ ląstelių komponentui. Suleidę CD4+ ląstelių komponentą, praplaukite lašinę natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, naudodami pakankamą srovę, kad išvalytumėte lašinę ir visą i.v. kateterį. Infuzijos trukmė skirsis, paprastai kiekvieno komponento infuzija trunka trumpiau nei 15 minučių.

Priemonės, kurių reikia imtis įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu

- Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu, reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo. Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Breyanzi, reikia dezinfekuoti tinkamu dezinfekantu.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

- Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietėsi su Breyanzi (kietąsias ir skystąsias atliekas), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamas atliekas, laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1631/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. balandžio 4 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. BIOLOGINIŲ VEIKLIŲJŲ MEDŽIAGŲ GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. BIOLOGINIŲ VEIKLIŲJŲ MEDŽIAGŲ GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinių veikliųjų medžiagų gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Celgene Corporation
556 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901
JAV

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Pagrindiniai elementai:

Tocilizumabo prieinamumas ir įstaigos kvalifikacija pagal kontroliuojamo platinimo programą

Registruotojas užtikrins, kad ligoninės ir su jomis susiję gydymo centrai, kuriuose skiriamas Breyanzi, būtų kvalifikuoti pagal sutartą kontroliuojamo platinimo programą:
- užtikrinant, kad prieš Breyanzi infuziją gydymo centre kiekvienam pacientui būtų nedelsiant prieinama 1 dozė tocilizumabo. Gydymo centras taip pat privalo užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl trūkumo, nurodyto Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąraše, reikia užtikrinti, kad gydymo centre turi būti prieinamos tinkamos alternatyvios tocilizumabui CIS gydymo priemonės;
- paciento gydyme dalyvaujantys sveikatos priežiūros specialistai (SPS) užbaigė mokomąją programą.

Mokomoji programa

Prieš pradedant Breyanzi tiekimą kiekvienoje šalyje narėje, registruotojas turi suderinti mokomosios medžiagos turinį ir formą su nacionaline kompetentingąja tarnyba.

Sveikatos priežiūros specialistų mokomoji programa
Visi Breyanzi galintys išrašyti, išduoti ir skirti sveikatos priežiūros specialistai turi gauti sveikatos priežiūros specialistų vadovą, kuriame bus informacija apie:
- CIS ir sunkių neurologinių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant IELSNTPS, identifikavimą;
- CIS ir sunkių neurologinių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant IELSNTPS, gydymą;
- tinkamą CIS ir sunkių neurologinių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant IELSNTPS, stebėjimą;
- visos susijusios informacijos teikimą pacientams;
- užtikrinimą, kad prieš Breyanzi infuziją gydymo centre kiekvienam pacientui būtų nedelsiant prieinama 1 dozė tocilizumabo. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl trūkumo, nurodyto Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąraše, užtikrinkite, kad gydymo centre turi būti prieinamos tinkamos alternatyvios tocilizumabui CIS gydymo priemonės. Gydymo centras privalo užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę;
- antrinių piktybinių navikų, išsivystančių iš T ląstelių, riziką;
- kontaktinius duomenis dėl naviko mėginių tyrimų, atsiradus T ląstelių kilmės antriniam piktybiniam navikui;
- pateikti informaciją apie ilgalaikio saugumo ir veiksmingumo tolesnio stebėjimo tyrimą ir prisidėjimo prie tokio tyrimo svarbą;
- užtikrinti, kad apie nepageidaujamas reakcijas būtų tinkamai pranešama;
- užtikrinti, kad būtų pateikiami išsamūs nurodymai apie atšildymo procedūrą.

Paciento mokomoji programa
Visiems pacientams, kuriems skiriamas Breyanzi, turi būti pateikiama paciento kortelė, kurioje bus toliau nurodyta pagrindinė informacija:
- CIS ir sunkių neurologinių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su Breyanzi, rizika;
- būtinybė nedelsiant pranešti apie įtariamo CIS ir neurotoksinio poveikio simptomus gydytojui;
- būtinybė ne trumpiau kaip 2 savaites po Breyanzi infuzijos likti netoli vietos, kurioje jam buvo paskirtas Breyanzi;
- būtinybė nuolat su savimi turėti paciento kortelę;

- priminimas pacientams parodyti paciento kortelę visiems sveikatos priežiūros specialistams (SPS), įskaitant skubios pagalbos atveju, ir pranešimas SPS, kad pacientas buvo gydomas Breyanzi;
- laukeliai, skirti įrašyti vaistinį preparatą skiriančio gydytojo kontaktinius duomenis ir serijos numerį.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	**Terminas**
Siekiant papildomai įvertinti preparato kokybės ir klinikinių rezultatų nuoseklumą, pagal sutartą protokolą, remiantis antriniu esamų registrų duomenų panaudojimu, registruotojas pateikia mažiausiai trisdešimties (30) partijų Breyanzi gatavo vaisto, naudoto pacientams, įtrauktiems į neintervencinį tyrimą, gydyti, serijų analizę ir atitinkamus klinikinio saugumo ir veiksmingumo duomenis. Remdamasis šiais duomenimis, registruotojas taip pat turėtų pateikti vertinimą, ar reikia peržiūrėti galutinio preparato specifikacijas. Tarpinės ataskaitos turėtų būti teikiamos maždaug po 15 partijų, o apie bet kokius reikšmingus tendencijų neatitinkančius rezultatus turėtų būti pranešama nedelsiant.	Tarpinės ataskaitos pateikiamos pagal RVP. Galutinė ataskaita pateikiama iki 2026 m. gruodžio 31 d.
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): siekiant labiau apibūdinti Breyanzi ilgalaikį saugumą ir veiksmingumą patvirtintoms indikacijoms, registruotojas turi atlikti prospektyvinį tyrimą ir pateikti jo rezultatus, remiantis registro duomenimis, pagal suderintą protokolą.	Atnaujintos ataskaitos: tarpinės ataskaitos pateikiamos pagal RVP. Galutinė ataskaita: 2043 m. 4 ketvirtis

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Breyanzi 1,1-70 × 10^6 ląstelių/ml / 1,1-70 x 10^6 ląstelių/ml infuzinė dispersija
lizokabtagenas maraleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Autologinės žmogaus T ląstelės, genetiškai modifikuotos lentiviruso vektoriumi, koduojančiu anti-CD19 chimerinį antigeno receptorių (CAR), kurias sudaro CD8+ ir CD4+ ląstelių komponentai, kiekvieno komponento stiprumas yra 1,1-70 × 10^6 CAR+ gyvybingų T ląstelių/ml.

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus ląstelių.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: „Cryostor“ CS10, natrio chlorido, natrio gliukonato, natrio acetato trihidrato, kalio chlorido, magnio chlorido, žmogaus albumino, N-acetil-DL-triptofano, kaprilo rūgšties, injekcinio vandens. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija
Sudėtis: 1-4 flakonai CD8+ ląstelių komponento ir 1-4 flakonai CD4+ ląstelių komponento.
Turinys: 4,6 ml ląstelių dispersijos viename flakone.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.
Nešvitinti.
NENAUDOTI leukocitus sulaikančio filtro.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį ir leidimo infuzijai pažymėjimą.
STOP – prieš infuziją patvirtinkite paciento tapatybę.
Pirma suleiskite CD8+ ląstelių komponentą.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui

8. TINKAMUMO LAIKAS

	CD8+ ląstelių komponentas	CD4+ ląstelių komponentas
EXP		

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti užšaldytą skysto azoto garuose (≤ −130 °C).
Negalima pakartotinai užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių.
Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1631/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Patikrinkite paciento tapatybę.
SEC:
Vardas:
Pavardė:
Gimimo data:
JOIN:
Aph ID/DIN:

	CD8+ ląstelių komponentas	CD4+ ląstelių komponentas
Serija		

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT VIDINĖS DĖŽUTĖS

DĖŽUTĖ (CD8+ LĄSTELIŲ KOMPONENTAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Breyanzi 1,1-70 × 10^6 ląstelių/ml / 1,1-70 × 10^6 ląstelių/ml infuzinė dispersija
lizokabtagenas maraleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Autologinės žmogaus T ląstelės, genetiškai modifikuotos lentiviruso vektoriumi, koduojančiu anti-CD19 chimerinį antigeno receptorių (CAR)
CD8+ ląstelių komponentas
4,6 ml flakone yra 5,1-322 × 10^6 CAR+ gyvybingų T ląstelių (1,1-70 × 10^6 ląstelių/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: „Cryostor“ CS10, natrio chlorido, natrio gliukonato, natrio acetato trihidrato, kalio chlorido, magnio chlorido, žmogaus albumino, N-acetil-DL-triptofano, kaprilo rūgšties, injekcinio vandens. Daugiau informacijos pateikiama išorinėje dėžutėje ir pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija
1-4 flakonai CAR+ gyvybingų T ląstelių (**CD8+ ląstelių komponentas**).
Turinys: 4,6 ml ląstelių dispersiijos viename flakone.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.
Nešvitinti.
NENAUDOTI leukocitus sulaikančio filtro.
Prieš vartojimą perskaitykite išorinę dėžutę, leidimo infuzijai pažymėjimą ir pakuotės lapelį.
1. Pirma suleiskite CD8+.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti užšaldytą skysto azoto garuose (≤ −130 °C).
Negalima pakartotinai užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1631/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Patikrinkite paciento tapatybę.
Vardas:
Pavardė:
Gimimo data:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT VIDINĖS DĖŽUTĖS

DĖŽUTĖ (CD4+ LĄSTELIŲ KOMPONENTAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Breyanzi 1,1-70 × 10^6 ląstelių/ml / 1,1-70 × 10^6 ląstelių/ml infuzinė dispersija
lizokabtagenas maraleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Autologinės žmogaus T ląstelės, genetiškai modifikuotos lentiviruso vektoriumi, koduojančiu anti-CD19 chimerinį antigeno receptorių (CAR)
CD4+ ląstelių komponentas
4,6 ml flakone yra 5,1-322 × 10^6 CAR+ gyvybingų T ląstelių (1,1-70 × 10^6 ląstelių/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: „Cryostor“ CS10, natrio chlorido, natrio gliukonato, natrio acetato trihidrato, kalio chlorido, magnio chlorido, žmogaus albumino, N-acetil-DL-triptofano, kaprilo rūgšties, injekcinio vandens. Daugiau informacijos pateikiama išorinėje dėžutėje ir pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija
1-4 flakonai CAR+ gyvybingų T ląstelių (**CD4+ ląstelių komponentas**).
Turinys: 4,6 ml ląstelių dispersiijos viename flakone.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.
Nešvitinti.
NENAUDOTI leukocitus sulaikančio filtro.
Prieš vartojimą perskaitykite išorinę dėžutę, leidimo infuzijai pažymėjimą ir pakuotės lapelį.

2. Antrą suleiskite CD4+.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti užšaldytą skysto azoto garuose (≤ −130 °C).
Negalima pakartotinai užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1631/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Patikrinkite paciento tapatybę.
Vardas:
Pavardė:
Gimimo data:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ (CD8+ LĄSTELIŲ KOMPONENTAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Breyanzi 1,1-70 × 10^6 ląstelių/ml / 1,1-70 × 10^6 ląstelių/ml infuzija
lizokabtagenas maraleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

1. Pirma suleiskite CD8+

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Patikrinkite paciento tapatybę.
Vardas:
Pavardė:
Gimimo data:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

CD8+ ląstelių komponentas 5,1-322 × 10^6 ląstelių/4,6 ml

6. KITA

Tik autologiniam vartojimui

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ (CD4+ LĄSTELIŲ KOMPONENTAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Breyanzi 1,1-70 × 10^6 ląstelių/ml / 1,1-70 × 10^6 ląstelių/ml infuzija
lizokabtagenas maraleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

2. Antrą suleiskite CD4+

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Patikrinkite paciento tapatybę.
Vardas:
Pavardė:
Gimimo data:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

CD4+ ląstelių komponentas 5,1-322 × 10^6 ląstelių/4,6 ml.

6. KITA

Tik autologiniam vartojimui

INFORMACIJA LEIDIMO INFUZIJAI PAŽYMĖJIME (*RfIC*), PRIDEDAMAME PRIE KIEKVIENOS VIENAM PACIENTUI SKIRTOS SIUNTOS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Breyanzi 1,1-70 × 10^6 ląstelių/ml / 1,1-70 × 10^6 ląstelių/ml infuzinė dispersija
lizokabtagenas maraleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Autologinės žmogaus T ląstelės, genetiškai modifikuotos lentiviruso vektoriumi, koduojančiu anti-CD19 chimerinį antigeno receptorių (CAR), kurias sudaro CD8+ ir CD4+ ląstelių komponentai, kiekvieno komponento stiprumas yra 1,1-70 × 10^6 CAR+ gyvybingų T ląstelių/ml.

3. VAISTINIO PREPARATO KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI) IR DOZĖ

Infuzinė dispersija
1-4 flakonai CAR+ gyvybingų T ląstelių
Turinys: 4,6 ml ląstelių dispersiijos viename flakone.

CD8+ ląstelių komponentas
CD4+ ląstelių komponentas
4,6 ml flakone yra 5,1-322 × 10^6 CAR+ gyvybingų T ląstelių (1,1-70 × 10^6 ląstelių/ml).

Vaistinio preparato dozė:
visa dozavimo instrukcija pateikiama vaistinio preparato informacijoje.

Dozė	[kintamas laukas] × 10^6 CAR+ gyvybingų T ląstelių			
CAR+ gyvybingų T ląstelių koncentracija	[kintamas laukas] × 10^6 CAR+ gyvybingų T ląstelių/ml			
Bendras dozuojamas tūris	[kintamas laukas] ml	Reikiamas flakonų skaičius:		[kintamas laukas]
Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno flakono	Pirmasis flakonas	[kintamas laukas] ml	Trečiasis flakonas	[kintamas laukas] ml arba ☒ Duom. nebūtini
	Antrasis flakonas	[kintamas laukas] ml arba ☒ Duom. nebūtini	Ketvirtasis flakonas	[kintamas laukas] ml arba ☒ Duom. nebūtini
Svarbu: vienam flakonui naudokite vieną švirkštą. Užtikrinkite, kad būtų suleidžiamas tik nurodytas „Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno flakono“.				

Šioje pakuotėje esančios švirkštų etiketės

CD8+ ląstelių komponento infuzijos tūris viename švirkšte ir švirkšto etiketės
CD4+ ląstelių komponento infuzijos tūris viename švirkšte ir švirkšto etiketės

Pastaba: vienam flakonui naudokite vieną švirkštą. Užtikrinkite, kad būtų suleidžiamas tik nurodytas „Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno flakono“.

Pirmojo švirkšto tūris [kintamas laukas] ml	Klijuokite CD8+ ląstelių komponento švirkšto Nr. 1 etiketę čia Klijuokite CD4+ ląstelių komponento švirkšto Nr. 1 etiketę čia Nulupkite čia
Antrojo švirkšto tūris [kintamas laukas] ml ARBA PAŠALINKITE	Klijuokite CD8+ ląstelių komponento švirkšto Nr. 2 etiketę čia Klijuokite CD4+ ląstelių komponento švirkšto Nr. 2 etiketę čia Nulupkite čia
Trečiojo švirkšto tūris [kintamas laukas] ml ARBA PAŠALINKITE	Klijuokite CD8+ ląstelių komponento švirkšto Nr. 3 etiketę čia Klijuokite CD4+ ląstelių komponento švirkšto Nr. 3 etiketę čia Nulupkite čia
Ketvirtojo švirkšto tūris [kintamas laukas] ml ARBA PAŠALINKITE	Klijuokite CD8+ ląstelių komponento švirkšto Nr. 4 etiketę čia Klijuokite CD4+ ląstelių komponento švirkšto Nr. 4 etiketę čia Nulupkite čia

4. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite vaistinio preparato informaciją.
Leisti į veną.
Nešvitinti.
NENAUDOTI leukocitus sulaikančio filtro.
Prieš vartojimą perskaitykite išorinę dėžutę, leidimo infuzijai pažymėjimą (*RfIC*) ir pakuotės lapelį.

5. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

IŠSAUGOKITE ŠĮ DOKUMENTĄ IR PASIRŪPINKITE, KAD SU JUO BŪTŲ GALIMA SUSIPAŽINTI RUOŠIANTIS VARTOTI BREYANZI

Norėdami pranešti apie abejones arba kilus klausimų, kreipkitės:

Išsaugokite šios formos kopiją paciento ligos istorijoje.

Tik autologiniam vartojimui.

6. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti užšaldytą skysto azoto garuose (≤ −130 °C). Negalima pakartotinai užšaldyti.

7. TINKAMUMO DATA IR KITA SU SERIJA SUSIJUSI INFORMACIJA

Vaistinio preparato informacija

Gamintojas:	
Pagaminimo data:	
Tinka iki:	

8. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą arba atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

9. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Paciento informacija

Vardas:		Pavardė:	
Gimimo data:		Serija:	
JOIN:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

10. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

11. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1631/001

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Breyanzi 1,1-70 x 10^6 ląstelių/ml / 1,1-70 x 10^6 ląstelių/ml infuzinė dispersija
lizokabtagenas maraleucelas (chimerinis antigeno receptorius [CAR] teigiamos gyvybingos T ląstelės)

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas išduos Jums paciento kortelę. Atidžiai perskaitykite ją ir laikykitės joje pateiktų nurodymų.
- Visada parodykite paciento kortelę gydytojui arba slaugytojui per apsilankymą arba atvykę į gydymo įstaigą.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?
1. Kas yra Breyanzi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Breyanzi
3. Kaip vartoti Breyanzi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Breyanzi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Breyanzi ir kam jis vartojamas

Kas yra Breyanzi
Breyanzi sudėtyje yra veikliosios medžiagos lizokabtageno maraleucelo, tai yra tam tikros rūšies gydymas, vadinamas genetiškai modifikuotų ląstelių terapija.

Breyanzi pagamintas iš Jūsų pačių baltųjų kraujo ląstelių. Paimama Jūsų kraujo dalis ir iš jo atskiriamos baltosios kraujo ląstelės, tuomet jos išsiunčiamos į laboratoriją, kur jos modifikuojamos ir pagaminamas Breyanzi.

Kam Breyanzi vartojamas
Breyanzi vartojamas suaugusiuosiųjų, sergančių tam tikro tipo kraujo vėžiu, vadinamu limfoma, kuris veikia Jūsų limfinį audinį ir skatina baltąsias kraujo ląsteles nekontroliuojamai augti, gydymui. Breyanzi skirtas šių ligų gydymui:
- difuzinė didelių B ląstelių limfoma;
- didelio laipsnio B ląstelių limfoma;
- pirminė tarpuplaučio didelių B ląstelių limfoma;
- folikulinė limfoma;
- mantijos ląstelių limfoma.

Kaip Breyanzi veikia
- Breyanzi ląstelės buvo genetiškai modifikuotos, kad atpažintų limfomos ląsteles Jūsų organizme.
- Grąžinus šias ląsteles į kraują, jos gali atpažinti ir pulti limfomos ląsteles.

2. Kas žinotina prieš vartojant Breyanzi

Breyanzi skirti draudžiama

- jeigu yra alergija bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jei manote, kad esate alergiški, kreipkitės patarimo į gydytoją;
- jeigu Jums negalima skirti gydymo, vadinamo limfocitų skaičių mažinančia chemoterapija, kuri mažina baltųjų kraujo ląstelių kiekį kraujyje (taip pat žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Breyanzi“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Prieš pradėdami vartoti Breyanzi, pasakykite gydytojui, jeigu:
- turite plaučių ar širdies sutrikimų;
- Jūsų kraujospūdis žemas;
- sergate infekcine arba kita uždegimine liga. Infekcija bus išgydyta prieš Jums skiriant Breyanzi infuziją;
- per pastaruosius 4 mėnesius Jums atlikta kamieninių ląstelių transplantacija iš kito asmens – persodintos ląstelės gali pulti Jūsų organizmą („transplantato prieš šeimininką liga“), kas sukelia tokius simptomus kaip išbėrimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir kraujingos išmatos;
- pastebite, kad vėžio simptomai sunkėja. Tarp šių simptomų yra karščiavimas, silpnumo pojūtis, naktinis prakaitavimas, staigus svorio mažėjimas;
- anksčiau turėjote hepatito B ar C arba žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekciją;
- buvote paskiepyti per paskutines 6 savaites arba planuojate pasiskiepyti per ateinančius kelis mėnesius. Daugiau žr. **Gyvosios vakcinos** toliau.

Jei bet kuri iš pirmiau nurodytų būklių Jums tinka (arba dėl to abejojate), tai prieš Jums skiriant Breyanzi pasitarkite su gydytoju.

Breyanzi gydomiems pacientams gali išsivystyti kitų rūšių vėžys. Gauta pranešimų apie pacientams išsivysčiusį vėžį, kuris iš pradžių atsirado baltosiose kraujo ląstelėse, vadinamose T ląstelėmis, po gydymo Breyanzi ir panašiais vaistais. Pastebėję naujai atsiradusį liaukų (limfmazgių) patinimą arba odos pokyčius, pvz., naujus išbėrimus ar mazgelius, kreipkitės į savo gydytoją.

Tyrimai ir patikrinimai
Prieš Jums skiriant Breyanzi gydytojas imsis šių priemonių:
- patikrins Jūsų plaučius, širdį ir kraujospūdį;
- ištirs dėl infekcijos požymių – bet kurią infekciją reikia išgydyti prieš skiriant Breyanzi;
- patikrins, ar nėra „transplantato prieš šeimininką ligos“, kuri gali pasireikšti po kamieninių ląstelių transplantacijos iš kito asmens, požymių;
- patikrins šlapimo rūgšties kiekį kraujyje ir kiek Jūsų kraujyje yra vėžinių ląstelių. Tai parodys, ar Jums gali pasireikšti būklė, vadinama naviko irimo (lizės) sindromu. Jums gali būti skiriami vaistai, kurie gali padėti išvengti šios būklės;
- patikrins, ar nepasunkėjo vėžys;
- patikrins, ar nesergate hepatito B ir C bei ŽIV infekcija.

Po Breyanzi skyrimo
- Jeigu Jums pasireiškė tam tikras sunkus šalutinis poveikis, turite nedelsdami kreiptis į gydytoją arba slaugytoją, nes gali būti reikalingas gydymas. Žr. 4 skyrių „Sunkus šalutinis poveikis“.
- Gydytojas reguliariai atliks kraujo tyrimus, nes gali sumažėti kraujo ląstelių skaičius.
- Mažiausiai 2 savaites būkite netoli gydymo centro, kuriame Jums buvo suleistas Breyanzi. Gydytojas gali Jums rekomenduoti būti netoliese ilgiau, kad priežiūra, kurią gausite po gydymo, atitiktų Jūsų individualius poreikius. Žr. 3 ir 4 skyrius.
- Neaukokite kraujo, organų, audinių arba ląstelių transplantacijai.

Jūsų paprašys būti užsiregistravus registre bent 15 metų, siekiant geriau suprasti ilgalaikį Breyanzi poveikį.

Vaikams ir paaugliams
Breyanzi negalima skirti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų.

Kiti vaistai ir Breyanzi
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant nereceptinius vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Informacija apie vaistus, kurių Jums bus skiriama prieš suleidžiant Breyanzi, pateikta 3 skyriuje.

Imuninę sistemą veikiantys vaistai
Prieš Jums skiriant Breyanzi, pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jei vartojate bet kokių vaistų, kurie silpnina Jūsų imuninę sistemą:
- kortikosteroidai.

Tai būtina, nes šie vaistai gali mažinti Breyanzi poveikį.

Kiti vėžį gydantys vaistai
Kai kurie vaistai nuo vėžio gali mažinti Breyanzi poveikį. Gydytojas į tai atsižvelgs, jeigu Jums reikės skirti kitą vėžio gydymą.

Gyvosios vakcinos
Jums negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, vadinamomis gyvosiomis:
- 6 savaites prieš Jums skiriamą trumpą chemoterapijos kursą (vadinamą limfocitų skaičių mažinančia chemoterapija), skirtą paruošti Jūsų organizmą Breyanzi;
- Breyanzi gydymo metu;
- po gydymo, Jūsų imuninės sistemos atsistatymo laikotarpiu.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums būtina atlikti bet kokį skiepijimą.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą arba prieš limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją pasitarkite su gydytoju. Breyanzi poveikis nėščiosioms arba žindyvėms nežinomas ir vaistas gali pakenkti negimusiam arba žindomam vaikui.
- Jei po gydymo Breyanzi pastojote arba manote, kad galbūt pastojote, nedelsdama pasitarkite su gydytoju.
- Prieš pradedant gydymą Jums atliks nėštumo testą. Breyanzi galima skirti, tik jeigu testo rezultatas rodo, kad nesate nėščia.

Aptarkite kontracepcijos poreikį su gydytoju.

Pasitarkite dėl nėštumo su gydytoju, jeigu Jums buvo skirtas Breyanzi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų bei nedalyvaukite budrumo reikalaujančioje veikloje mažiausiai 4 savaitės po gydymo. Breyanzi gali sukelti mieguistumą, pritemdyti sąmonę ir sukelti sumišimą bei traukulius (priepuolius). Atsižvelgdamas į Jūsų individualius poreikius, gydytojas gali patarti nepradėti vairuoti ilgesnį laiką.

Breyanzi sudėtyje yra natrio, kalio ir dimetilsulfoksido (DMSO)
Kiekviename šio vaisto flakone yra 12,5 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0,6 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems. Vienai dozei galima naudoti ne daugiau kaip 8 šio vaisto flakonus, kuriuose iš viso yra 100 mg natrio arba 5 % rekomenduojamos didžiausios natrio paros normos suaugusiesiems.

Šioje vaisto dozėje yra 0,2 mmol (arba 6,5 mg) kalio. Gydytojas atsižvelgs į šį kalio kiekį, jeigu sutrikusi Jūsų inkstų funkcija arba kontroliuojamas kalio kiekis maiste.

Šio vaisto sudėtyje taip pat yra DMSO, kuris gali sukelti sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas.

3. Kaip vartoti Breyanzi

Paciento kortelė
- Gydytojas Jums duos paciento kortelę. Atidžiai perskaitykite ir vadovaukitės joje pateiktomis instrukcijomis.
- Visuomet parodykite paciento kortelę gydytojui arba slaugytojui, kai pas juos apsilankote arba jei atvykstate į ligoninę.

Kraujo davimas Breyanzi pagaminti iš Jūsų baltųjų kraujo ląstelių

Breyanzi pagamintas iš Jūsų baltųjų kraujo ląstelių

- Gydytojas paims šiek tiek Jūsų kraujo, įvedus vamzdelį (kateterį) į veną. Iš kraujo bus išskirtos tam tikros baltosios kraujo ląstelės. Likęs kraujas bus grąžintas į Jūsų organizmą. Tai vadinama leukafereze ir gali trukti 3–6 valandas. Šį procesą gali tekti kartoti.
- Jūsų baltąsias kraujo ląsteles išsiųs Breyanzi gaminti.

Kiti vaistai, kuriuos vartosite prieš Breyanzi vartojimą
- Kelios dienos prieš Jums skiriant Breyanzi, Jums bus atliktas trumpas chemoterapijos kursas. Tai reikalinga norint pašalinti esamas baltąsias kraujo ląsteles.
- Prieš pat suleidžiant Breyanzi Jums bus paskirta paracetamolio ir antihistamininio vaisto. Jie skirti sumažinti reakcijų į infuziją ir karščiavimo pavojų.

Kaip vartoti Breyanzi
- Gydytojas įsitikins, kad Breyanzi paruoštas iš Jūsų kraujo, patikrindamas, ar paciento tapatybės informacija vaisto etiketėje sutampa su Jūsų duomenimis.
- Breyanzi skiriamas infuzija (lašeline) per vamzdelį į veną.
- Jums bus skiriamos CD8 teigiamų ląstelių infuzijos, po kurių iš karto buvo atliekamos CD4 teigiamų ląstelių infuzijos. Infuzijos trukmė skirsis, paprastai kiekvieno iš 2 ląstelių tipų infuzija trunka trumpiau nei 15 minučių.

Pavartojus Breyanzi
- Mažiausiai 2 savaites būkite netoli gydymo centro, kuriame Jums buvo suleistas Breyanzi.
- Pirmąją savaitę po gydymo Jums reikės 2-3 kartus apsilankyti gydymo centre, kad gydytojas galėtų patikrinti, ar gydymas veikia, ir suteikti pagalbą, jeigu patirtumėte bet kokį šalutinį poveikį. Žr. 2 ir 4 skyrius.

Jeigu praleidote vizitą pas gydytoją
Kuo greičiau kreipkitės į gydytoją arba gydymo centrą ir susitarkite dėl kito vizito.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis
Jei po Breyanzi skyrimo Jums pasireiškė bet kuris toliau išvardytas šalutinis poveikis, skubiai kreipkitės į gydytoją:

- karščiavimas, šaltkrėtis arba drebulys, nuovargio pojūtis, greitas ar netolygus širdies plakimas, galvos svaigimo ir dusulio pojūtis – tai gali būti sunkaus sutrikimo, vadinamo citokinų išsiskyrimo sindromu, požymiai;

- sumišimas, sumažėjęs budrumas (sumažėjęs sąmoningumas), sunkumas kalbėti ar sulėtėjęs kalbėjimas, drebulys, nerimo pojūtis, svaigulio pojūtis ir galvos skausmas – tai gali būti su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurologinio toksinio poveikio sindromo (IELSNTPS) simptomai arba nervų sistemos sutrikimo požymiai;
- šilumos pojūtis, karščiavimas, šaltkrėtis ar drebulys – tai gali būti infekcijos požymis. Infekcijas gali sukelti:
  - mažas baltųjų kraujo ląstelių, padedančių kovoti su infekcijomis, skaičius arba
  - mažas antikūnų, vadinamų imunoglobulinais, skaičius;
- neryškus matymas, regėjimo praradimas arba dvejinimasis akyse, apsunkinta kalba, rankos arba kojos silpnumas arba nerangumas, eisenos pokytis arba pusiausvyros sutrikimai, asmenybės pokyčiai, mąstymo pokyčiai, sumišimą keliantys atminties ir orientacijos sutrikimai. Visi šie simptomai gali būti sunkios ir galimai mirtinos smegenų būklės, vadinamos progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PML), simptomai. Šie simptomai gali pasireikšti praėjus keliems mėnesiams po gydymo pabaigos ir dažniausiai vystosi lėtai ir palaipsniui per kelias savaites ar mėnesius. Svarbu, kad apie šiuos simptomus žinotų ir Jūsų artimieji ar slaugytojai, nes jie gali pastebėti simptomus, kurių Jūs nesuprantate (negalite įvertinti);
- labai didelis nuovargis, silpnumas ir dusulys – tai gali būti mažo raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus (anemijos) požymiai;
- lengviau be priežasties pradedate kraujuoti arba atsiranda mėlynės – tai gali būti mažo tam tikrų kraujo ląstelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus požymiai.

Jeigu po Breyanzi skyrimo pasireiškė bet kuris šis šalutinis poveikis, nedelsdami praneškite gydytojui, kadangi Jums gali reikėti skubaus gydymo.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų
- miego sutrikimas;
- žemas kraujospūdis, įskaitant tokius požymius kaip svaigulys, apalpimas arba regėjimo pakitimas;
- kosulys;
- pykinimo pojūtis arba pykinimas;
- viduriavimas arba vidurių užkietėjimas;
- skrandžio skausmas;
- sutinusios čiurnos, rankos, kojos ir veidas;
- išbėrimas.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų
- pusiausvyros arba vaikščiojimo sutrikimas;
- aukštas kraujospūdis, kuris gali pasireikšti tokiais požymiais kaip labai stiprus galvos skausmas, prakaitavimas ar miego sutrikimas;
- regos pakitimai;
- pakitęs skonio pojūtis;
- tirpulys ir dilgsėjimas plaštakose ar pėdose;
- kraujo krešuliai arba kraujo krešėjimo sutrikimai;
- kraujavimas iš žarnyno;
- mažesnis šlapimo išsiskyrimas;
- reakcijos į infuziją, pvz., svaigulio pojūtis, karščiavimas ir dusulys;
- maža fosfatų koncentracija kraujyje;
- maža deguonies koncentracija kraujyje.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų
- naujo tipo vėžys, prasidedantis tam tikros rūšies baltosiose kraujo ląstelėse, vadinamose T ląstelėmis (antriniai piktybiniai navikai, išsivystantys iš T ląstelių);

- greitas vėžinių ląstelių irimas ir toksinių medžiagų išsiskyrimas į kraujotaką, kurių požymis gali būti tamsus šlapimas su pykinimo arba skausmo pilvo šone simptomais;
- sunki uždegiminė būklė – tarp simptomų gali būti karščiavimas, išbėrimas, padidėjusios kepenys, blužnis ir limfmazgiai;
- širdies silpnumas, sukeliantis dusulį ir čiurnų tinimą;
- skystis aplink plaučius;
- insultas arba mini insultai;
- traukuliai (priepuoliai);
- veido raumenų, balso stygų silpnumas ar kūno silpnumas;
- smegenų patinimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Breyanzi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžučių ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti užšaldytą skysto azoto garuose (≤ −130 °C).

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Breyanzi sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra lizokabtagenas maraleucelas. Kiekviename 4,6 ml flakone yra CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių (CD8 teigiamų ląstelių komponentas arba CD4 teigiamų ląstelių komponentas), kiekvieno ląstelių komponento stiprumas yra nuo $1{,}1 \times 10^6$ iki 70×10^6 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/ml. Gali būti iki 4 flakonų kiekvieno CD8 teigiamų arba CD4 teigiamų ląstelių komponento, priklausomai nuo kriokonservuoto vaisto koncentracijos.

- Pagalbinės medžiagos yra „Cryostor“ CS10 (sudėtyje yra dimetilsulfoksido arba DMSO), natrio chloridas, natrio gliukonatas, natrio acetatas trihidratas, kalio chloridas, magnio chloridas, žmogaus albuminas, N-acetil-DL-triptofanas, kaprilo rūgštis, injekcinis vanduo. Žr. 2 skyrių „Breyanzi sudėtyje yra natrio, kalio ir dimetilsulfoksido (DMSO)“.

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų žmogaus kraujo ląstelių.

Breyanzi išvaizda ir kiekis pakuotėje
Breyanzi yra ląstelių infuzinė dispersija. Jis tiekiamas flakonais, kuriuose yra šiek tiek matinė arba matinė, bespalvė arba geltona ar rudai geltona dispersija. Kiekviename flakone yra 4,6 ml CD8 teigiamo arba CD4 teigiamo ląstelių komponento ląstelių dispersijos.

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

Gamintojas
Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nyderlandai

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: https://www.ema.europa.eu.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

Gydymo centre Breyanzi turi būti transportuojamas uždarose, nuo sudužimo ir nuo pratekėjimo apsaugotose talpyklėse.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Sveikatos priežiūros specialistai, ruošiantys Breyanzi, turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių (dėvėti pirštines, apsauginius drabužius ir akių apsaugas), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.

Pasiruošimas prieš vartojimą

***Prieš** atšildant flakonus*

- Įsitikinkite, kad paciento tapatybė atitinka paciento tapatybės informaciją ant siuntos pakuotės.
- Breyanzi sudaro CAR teigiamos gyvybingos T ląstelės, paruoštos kaip atskiri CD8+ ir CD4+ ląstelių komponentai; kiekvienas ląstelių komponentas turi atskirą leidimo infuzijai pažymėjimą (*RfIC*). Perskaitykite *RfIC* (pritvirtintame siuntos pakuotės viduje) pateikiamą informaciją apie Jums reikalingų švirkštų skaičių ir reikiamą suleisti CD8+ ir CD4+ ląstelių komponentų tūrį (švirkštų etiketės pateikiamos kartu su *RfIC*).
- Iš anksto patvirtinkite infuzijos laiką ir pakoreguokite Breyanzi atšildymo pradžios laiką taip, kad, paruošus pacientą, vaistinį preparatą būtų galima suleisti.

  Pastaba: išėmus CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių (CD8+ ir CD4+ ląstelių komponentų) flakonus iš užšaldymo vietos, juos visiškai atšildyti ir ląsteles suleisti reikia per 2 valandas.

Flakonų atšildymas

- Įsitikinkite, kad paciento tapatybė atitinka paciento tapatybės informaciją ant išorinės dėžutės ir leidimo infuzijai pažymėjimo (*RfIC*).
- Išimkite CD8+ ląstelių komponento dėžutę ir CD4+ ląstelių komponento dėžutę iš išorinės dėžutės.
- Atidarykite kiekvieną vidinę dėžutę ir apžiūrėkite, ar flakonas (-ai) nėra pažeistas (-i). Jei flakonai yra pažeisti, kreipkitės į bendrovę.
- Atsargiai išimkite flakonus iš dėžučių, padėkite flakonus ant apsauginio barjerinio padėkliuko ir atšildykite kambario temperatūroje. Atšildykite visus flakonus vienu metu. **Laikykite CD8+ ir CD4+ ląstelių komponentus atskirai.**

Dozės ruošimas

- Remiantis kiekvieno komponento CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių koncentracija, visai dozei gali reikėti daugiau kaip vieno flakono kiekvieno CD8+ ir CD4+ ląstelių komponento. Kiekvienam gautam CD8+ arba CD4+ ląstelių komponentų flakonui reikia paruošti atskirą švirkštą.

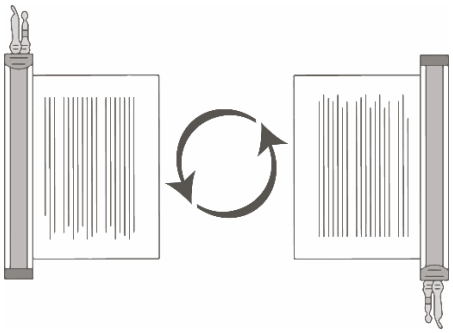
  Pastaba: kiekvieno komponento įtraukiamas ir suleidžiamas tūris gali skirtis.

- Kiekviename 5 ml flakone yra bendras ištraukiamas 4,6 ml CD8+ arba CD4+ ląstelių komponentų T ląstelių tūris. Kiekvieno komponento *RfI* pažymėjime nurodytas ląstelių tūris (ml), kurį reikia įtraukti į kiekvieną švirkštą. Naudokite mažiausią būtiną švirkštą su Luer-lock galiuku (nuo 1 ml iki 5 ml) nurodytam tūriui iš kiekvieno flakono įtraukti. 5 ml švirkšto negalima naudoti mažesniam nei 3 ml tūriui.
- **Pirma paruoškite CD8+ ląstelių komponento švirkštą (-us).** Patvirtinkite, kad paciento tapatybė ant CD8+ ląstelių komponento švirkšto etiketės atitinka paciento tapatybės informaciją, pateiktą ant CD8+ ląstelių komponento flakono etiketės. Priklijuokite CD8+ ląstelių komponento švirkšto etiketes prie švirkšto (-ų) prieš įtraukdami reikiamą tūrį į švirkštą (-us).
- Pakartokite šiuos veiksmus su CD4+ ląstelių komponentu.

  Pastaba: svarbu patvirtinti, kad įtraukiamas kiekvieno ląstelių komponento tūris atitinka tūrį, nurodytą atitinkamame leidimo infuzijai pažymėjime (*RfIC*).

Reikiamą ląstelių tūrį iš kiekvieno flakono į atskirą švirkštą reikia įtraukti laikantis šių nurodymų:

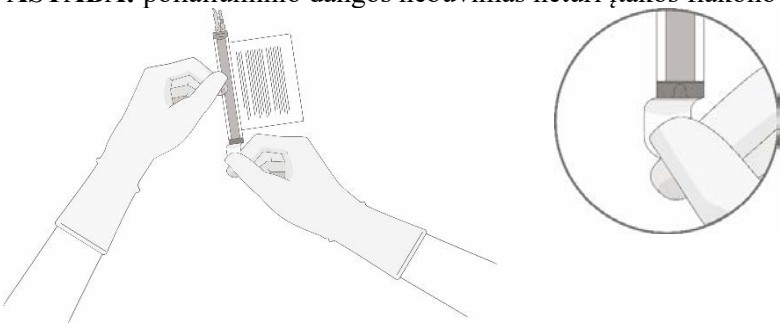
1. Laikykite atšildytus flakonus stačius ir atsargiai juos apverskite, kad ląstelių preparatas susimaišytų. Jei yra gumulėlių, vartykite flakonus, kol jie išsisklaidys ir ląstelės atrodys tolygiai resuspenduotos.



Flakonas stačiai Flakonas apvertus

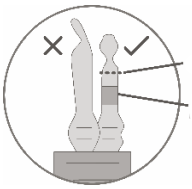
2. Apžiūrėkite, ar atšildytuose flakonuose nėra pažeidimų ar pratekėjimo. Nenaudokite, jei flakonas yra pažeistas arba gumulėliai neišsisklaidė; kreipkitės į bendrovę. Skystis flakonuose turi būti šiek tiek matinis arba matinis, bespalvis arba geltonas ar rudai geltonas.
3. Nuimkite polialiuminio dangą (jei yra) nuo flakono apačios ir nuvalykite pertvarą alkoholiu suvilgyta servelėle. Prieš tęsiant, leiskite išdžiūti.

   PASTABA: polialiuminio dangos nebuvimas neturi įtakos flakono sterilumui.

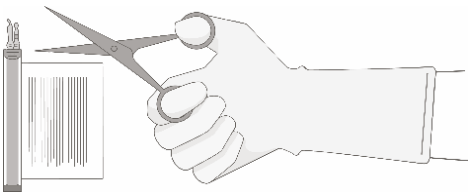


4. Laikydami flakonus stačius, nukirpkite flakono viršuje esančio vamzdelio plombą, esančią virš filtro, kad atidarytumėte oro angą ant flakono.

   PASTABA: būkite dėmesingi ir pasirinkite teisingą vamzdelį su filtru. Kirpkite TIK vamzdelį <u>su</u> filtru.

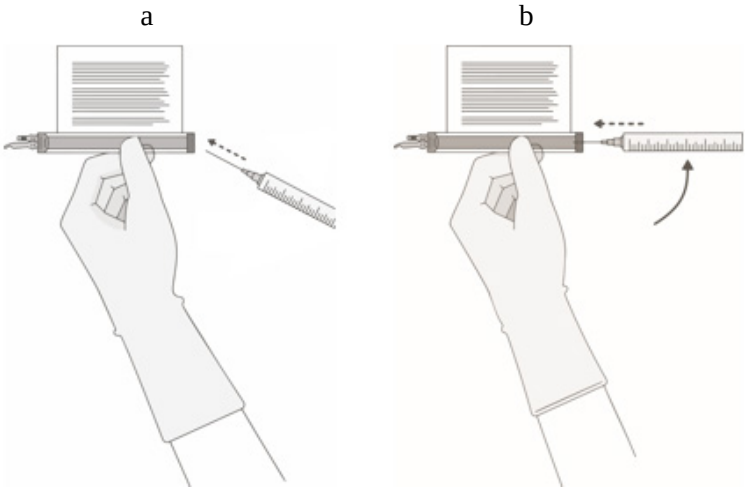


KIRPKITE ČIA
Filtras

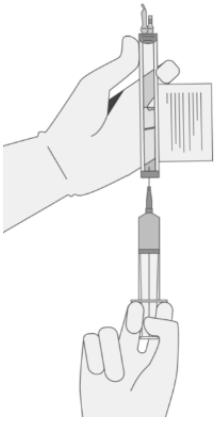


5. Laikykite 20 dydžio, 2,54-3,81 cm adatą taip, kad adatos galiuko anga būtų toliau nuo ištraukimo angos pertvaros.

   a. Įkiškite adatą į pertvarą 45-60° kampu, kad pradurtumėte ištraukimo angos pertvarą.
   b. Vesdami adatą į flakoną, po truputį didinkite adatos kampą.



6. NEĮTRAUKDAMI oro į švirkštą, lėtai įtraukite reikiamą tūrį (kaip nurodyta leidimo infuzijai pažymėjime (*RfIC*)).

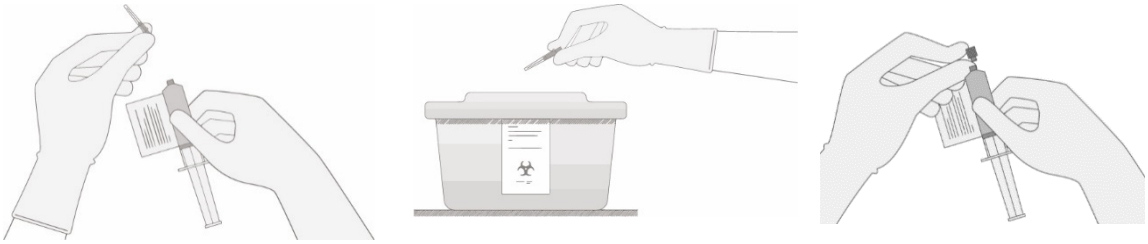


7. Prieš tęsdami atidžiai apžiūrėkite, ar švirkšte nėra nuosėdų požymių. Jei yra nuosėdų, kreipkitės į bendrovę.

8. Patikrinkite, ar CD8+ / CD4+ ląstelių komponento tūris atitinka leidimo infuzijai pažymėjime (*RfIC*) nurodytą atitinkamo komponento tūrį.

   Patikrinę tūrį, pakreipkite flakoną ir švirkštą į horizontalią padėtį ir ištraukite švirkštą / adatą iš flakono.

   Atsargiai atskirkite adatą nuo švirkšto ir uždenkite švirkštą dangteliu.



9. Toliau laikykite flakoną horizontaliai, kad iš jo nepratekėtų, ir padėkite jį atgal į dėžutę.

10. Nesuvartotą Breyanzi dalį išmeskite.

Skyrimas

- **NENAUDOKITE** leukocitus sulaikančio filtro.
- Pasirūpinkite, kad prieš infuziją ir atsigavimo laikotarpiu turėtumėte tocilizumabo ir skubios pagalbos priemones. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl trūkumo, nurodyto Europos vaistų agentūros vaistų trūkumo kataloge, užtikrinkite, kad gydymo centre turi būti prieinamos tinkamos alternatyvios tocilizumabui CIS gydymo priemonės.
- Įsitikinkite, kad paciento tapatybė atitinka paciento tapatybės informaciją ant švirkšto etiketės, pateikiamos ant atitinkamo *RfI* pažymėjimo.
- Įtraukę Breyanzi į švirkštus, kiek galima greičiau pradėkite jį leisti. Visas laikas nuo Breyanzi išėmimo iš užšaldymo vietos iki suleidimo pacientui neturi viršyti 2 valandų.
- Prieš ir po kiekvieno CD8+ arba CD4+ ląstelių komponento vartojimo praplaukite visą infuzijos lašinę natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.
- Pirma suleiskite CD8+ ląstelių komponentą. Visas CD8+ ląstelių komponento tūris suleidžiamas į veną atliekant infuziją maždaug 0,5 ml/min. greičiu, naudojant artimiausią angą arba Y formos atšaką (papildomą talpyklę).
- Jeigu visai CD8+ ląstelių komponento dozei reikia daugiau nei vieno švirkšto, suleiskite kiekvieno švirkšto tūrį paeiliui, nedarydami pertraukų tarp švirkštų tūrio leidimo (nebent yra klinikinė priežastis sulaikyti dozę, pvz., reakcija į infuziją). Suleidę CD8+ ląstelių komponentą, praplaukite lašinę natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.
- Suleiskite CD4+ ląstelių komponentą iš karto po to, kai baigsite leisti CD8+ ląstelių komponentą, naudodami tuos pačius veiksmus ir infuzijos greitį, kaip aprašyta CD8+ ląstelių komponentui. Suleidę CD4+ ląstelių komponentą, praplaukite lašinę natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, naudodami pakankamą srovę, kad išvalytumėte lašinę ir visą i.v. kateterį. Infuzijos trukmė skirsis, paprastai kiekvieno komponento infuzija trunka trumpiau nei 15 minučių.

Priemonės, kurių reikia imtis įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu

Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu, reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo. Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Breyanzi, reikia dezinfekuoti tinkamu dezinfekantu.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietėsi su Breyanzi (kietąsias ir skystąsias atliekas), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamas atliekas, laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.