

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ komórek/ml / $1,1-70 \times 10^6$ komórek/ml, dyspersja do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) to produkt na bazie zmodyfikowanych genetycznie komórek autologicznych do terapii ukierunkowanej na antygen CD19, zawierający oczyszczone limfocyty T CD8+ i CD4+ w postaci o ustalonym składzie, transdukowane w warunkach *ex vivo* z wykorzystaniem niezdolnego do replikacji wektora lentiwirusowego, wykazujący ekspresję chimerycznych receptorów antygenowych (CAR) anty-CD19, zawierających domenę wiążącą jednołańcuchowy fragment zmienny (scFv) pochodzącą z mysiego przeciwciała monoklonalnego specyficznego dla CD19 (mAb; FMC63) i część kostymulującej endodomeny 4-IBB i domen sygnałowych łańcucha CD3 zeta (ζ) oraz nieczynny skrócony receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *truncated epidermal growth factor receptor*, EGFRt).

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Produkt leczniczy Breyanzi zawiera żywotne limfocyty T CAR+ i ma ustalony skład obejmujący składnik z komórkami CD8+ oraz składnik z komórkami CD4+:

Składnik z komórkami CD8+

Każda fiolka zawiera lizokaptagen maraleucel w zależnym od serii stężeniu autologicznych żywotnych limfocytów T, zmodyfikowanych genetycznie, by wykazywały ekspresję chimerycznego receptora antygenowego (CAR) anty-CD19 (żywotne limfocyty T CAR+). Produkt leczniczy jest pakowany w jedną albo większą liczbę fiolek zawierających dyspersję $5,1-322 \times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+ ($1,1-70 \times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+/ml) zawieszonych w roztworze do krioprezerwacji.

Każda fiolka zawiera 4,6 ml składnika z komórkami CD8+.

Składnik z komórkami CD4+

Każda fiolka zawiera lizokaptagen maraleucel w zależnym od serii stężeniu autologicznych żywotnych limfocytów T, zmodyfikowanych genetycznie, by wykazywały ekspresję chimerycznego receptora antygenowego (CAR) anty-CD19 (żywotne limfocyty T CAR+). Ten produkt leczniczy jest pakowany w jedną albo większą liczbę fiolek zawierających dyspersję $5,1-322 \times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+ ($1,1-70 \times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+/ml) zawieszonych w roztworze do krioprezerwacji.

Każda fiolka zawiera 4,6 ml produktu składnika z komórkami CD4+.

Do uzyskania dawki produktu leczniczego Breyanzi może być konieczne użycie więcej niż jednej fiołki składnika z komórkami CD8+ i (lub) składnika z komórkami CD4+. Całkowita objętość do podania i liczba wymaganych fiolek może różnić się dla każdego składnika z komórkami.

Informacje o składzie ilościowym dotyczące każdego składnika z komórkami w produkcie leczniczym, w tym o liczbie fiolek (patrz punkt 6) przeznaczonych do podania, zamieszczono w świadectwie zwolnienia do infuzji (RfIC) umieszczonym w pokrywie kriopojemnika służącego do transportu. Świadectwo RfIC każdego składnika podaje całkowitą objętość do podania, liczbę wymaganych fiolek oraz objętość do pobrania z każdej fiolki, obliczoną na podstawie stężenia poddanych krioprezerwacji żywotnych limfocytów T CAR+.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 12,5 mg sodu, 6,5 mg potasu i 0,35 ml (7,5% v/v) dimetylosulfotlenku (DMSO) na fiolkę (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji (infuzja).

Lekko nieprzezroczysta do nieprzezroczystej, bezbarwna do żółtej lub brązowawożółta dyspersja.

4. DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Breyanzi jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade B-cell lymphoma*, HGBCL), pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal B-cell lymphoma*, PMBCL) oraz chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (ang. *follicular lymphoma grade 3B*, FL3B), u których nastąpił nawrót w ciągu 12 miesięcy od zakończenia immunochemioterapii pierwszego rzutu lub którzy są oporni na leczenie.

Produkt leczniczy Breyanzi jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, PMBCL i FL3B, u których zastosowano dwie lub więcej linii leczenia systemowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Breyanzi musi być podawany wyłącznie w kwalifikowanym ośrodku leczniczym.

Leczenie należy rozpocząć pod kierunkiem i prowadzić pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i przeszkolonym w zakresie podawania produktu leczniczego Breyanzi i postępowania z pacjentami leczonymi takim produktem.

W związku z możliwością wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS) przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Breyanzi należy przygotować co najmniej jedną dawkę tocilizumabu oraz sprzęt ratunkowy dla każdego pacjenta. Ośrodek prowadzący leczenie musi mieć możliwość uzyskania dostępu do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym przypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków, przed rozpoczęciem infuzji muszą być dostępne odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Breyanzi jest przeznaczony do stosowania autologicznego (patrz punkt 4.4).

Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji, zawierającą żywotne limfocyty T CAR+ w postaci dyspersji w jednej fiolece lub w większej liczbie fiolek.

Dawka docelowa to 100×10^6 żywotnych limfocytów T CAR+ (i obejmuje dwa składniki: składnik z komórkami CD4+ i składnik z komórkami CD8+ w docelowym stosunku 1:1) z zakresu $44-120 \times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+. Dodatkowe informacje o dawkowaniu podano w załączonym świadectwie zwolnienia do infuzji (RfIC).

Przed wdrożeniem schematu chemioterapii limfodeplecyjnej należy potwierdzić dostępność produktu leczniczego Breyanzi.

Przed podaniem chemioterapii limfodeplecyjnej i produktu leczniczego Breyanzi pacjentów należy poddać ponownej ocenie klinicznej, aby upewnić się, że nie ma powodów uzasadniających opóźnienie leczenia (patrz punkt 4.4).

Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna)

Należy podawać dożylnie przez 3 dni chemioterapię limfodeplecyjną złożoną z cyklofosfamidu w dawce $300 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ i fludarabiny w dawce $30 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$. Informacje dotyczące dostosowania dawki w przypadku zaburzenia czynności nerek znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego cyklofosfamidu i fludarabiny.

Produkt leczniczy Breyanzi należy podać po upływie od 2 do 7 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej.

W przypadku opóźnienia podania infuzji produktu leczniczego Breyanzi po zakończeniu chemioterapii limfodeplecyjnej o więcej niż 2 tygodnie należy ponownie zastosować u pacjenta chemioterapię limfodeplecyjną przed podaniem infuzji (patrz punkt 4.4).

Premedykacja

W ramach premedykacji zaleca się podanie paracetamolu i difenhydraminy (25–50 mg dożylnie lub doustnie) lub innego leku przeciwhistaminowego H₁ na 30–60 minut przed infuzją produktu leczniczego Breyanzi, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji na infuzję.

Należy unikać profilaktycznego stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, ponieważ mogą mieć wpływ na działanie produktu leczniczego Breyanzi (patrz punkt 4.4).

Monitorowanie po zakończeniu infuzji

- W pierwszym tygodniu po podaniu infuzji stan pacjentów należy kontrolować 2–3 razy w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych.
- Częstość kontroli po pierwszym tygodniu powinna być ustalona zgodnie z zaleceniami lekarza, a kontrole należy kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.
- Pacjentów należy poinstruować, aby przez co najmniej 4 tygodnie po podaniu infuzji przebywali w pobliżu wykwalifikowanego ośrodka leczniczego.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci zakażeni ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV)

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentów z czynnym zakażeniem wirusem HIV, HBV lub HCV.

Przed pobraniem komórek w celu wytworzenia produktu należy wykonać badania przesiewowe na obecność zakażenia wirusem HIV, czynnego zakażenia wirusem HBV i czynnego zakażenia wirusem HCV. Materiał pobrany metodą leukaferazy od pacjentów z czynnym zakażeniem wirusem HIV lub czynnym zakażeniem wirusem HCV nie zostanie dopuszczony do wytwarzania produktu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (z klirensiem kreatyniny ≤ 30 ml/min).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Breyanzi u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Breyanzi jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego.

Przygotowanie produktu leczniczego Breyanzi

Przed rozmrożeniem fiolek należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta odpowiada niepowtarzalnym danym pacjenta umieszczonym na pojemniku transportowym, tekturowym opakowaniu zewnętrznym oraz w świadectwie zwolnienia do infuzji (RfIC). Całkowita liczba przeznaczonych do podania fiolek musi zostać także sprawdzona z dotyczącymi danego pacjenta informacjami w świadectwie zwolnienia do infuzji (RfIC) (patrz punkt 4.4). W razie jakichkolwiek rozbieżności pomiędzy etykietami i danymi identyfikacyjnymi pacjenta należy niezwłocznie skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym.

Podanie

- **NIE** stosować filtra antyleukocytarnego.
- Przed rozpoczęciem infuzji i podczas rekonwalescencji należy zapewnić dostępność tocilizumabu lub — w wyjątkowym przypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków — odpowiednich alternatyw oraz wyposażenia ratunkowego.
- Należy potwierdzić zgodność tożsamości pacjenta z danymi identyfikacyjnymi pacjenta zamieszczonymi na etykiecie strzykawki załączonej do odpowiedniego świadectwa zwolnienia do infuzji (RfIC).
- Po pobraniu składników produktu leczniczego Breyanzi do strzykawek należy podać je jak najszybciej. Całkowity czas od wyjęcia produktu z miejsca zamrożenia do podania pacjentowi nie powinien przekraczać 2 godzin.

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania, podawania, środków podejmowanych w razie przypadkowego narażenia na działanie i usuwania produktu leczniczego Breyanzi, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Należy stosować wymogi dotyczące identyfikowalności produktów leczniczych terapii zaawansowanej na bazie komórek. W celu zapewnienia identyfikowalności nazwę produktu, numer serii oraz imię i nazwisko leczonego pacjenta należy zachować przez 30 lat od upływu terminu ważności produktu.

Zastosowanie autologiczne

Produkt leczniczy Breyanzi jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i w żadnych okolicznościach nie należy go podawać innym pacjentom. Produktu leczniczego Breyanzi nie należy podawać, jeśli informacje na etykiecie produktu oraz w świadectwie zwolnienia do infuzji (RfIC) nie odpowiadają tożsamości pacjenta.

Przyczyny opóźnienia leczenia

Ze względu na zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym Breyanzi należy opóźnić podanie infuzji w przypadku wystąpienia u pacjenta któregokolwiek z poniższych schorzeń:

- niestępujące, ciężkie działania niepożądane (w szczególności zdarzenia dotyczące płuc, zdarzenia dotyczące serca lub niedociśnienie tętnicze), w tym ciężkie działania niepożądane występujące po uprzednim zastosowaniu chemioterapii;
- czynne, niekontrolowane zakażenia lub choroby zapalne;
- czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*, GVHD).

W przypadku opóźnienia podania infuzji produktu leczniczego Breyanzi, patrz punkt 4.2.

Donacja krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Breyanzi nie mogą zostawać dawcami krwi, narządów, tkanek i komórek do celów transplantacyjnych.

Chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Brak doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Breyanzi u pacjentów z pierwotnym chłoniakiem OUN. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Breyanzi u pacjentów z wtórnym chłoniakiem OUN jest ograniczone (patrz punkt 5.1).

Wcześniejsze leczenie produktami skierowanymi przeciwko CD19

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Breyanzi u pacjentów wcześniej leczonych produktami ukierunkowanymi na antygen CD19 jest ograniczone (patrz punkt 5.1).

Dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia CD19 leczonych produktem Breyanzi są ograniczone. Pacjenci ze statusem CD19-ujemnym w badaniu immunohistochemicznym mogą nadal wykazywać ekspresję CD19. Należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z leczeniem produktem Breyanzi pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia CD19.

Zespół uwalniania cytokin

Po podaniu infuzji produktu leczniczego Breyanzi może wystąpić CRS, w tym reakcje prowadzące do zgonu lub zagrażające życiu. W przypadku pacjentów, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia chłoniaka z dużych komórek B (LBCL), mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 4 dni (zakres: od 1 do 63 dni, z czego górna granica wynika z wystąpienia u jednego pacjenta CRS bez gorączki). W przypadku pacjentów, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej linii leczenia LBCL, mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 4 dni (zakres: od 1 do 14 dni). U mniej niż połowy

wszystkich pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi obserwowano pewnego stopnia CRS (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych duża masa guza przed infuzją produktu leczniczego Breyanzi wiązała się z większą częstością występowania CRS.

Do leczenia CRS po podaniu infuzji produktu leczniczego Breyanzi stosowano tocilizumab i (lub) kortykosteroidy (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie i postępowanie w przypadku CRS

CRS należy stwierdzić na podstawie obrazu klinicznego. Pacjentów należy poddać ocenie pod kątem innych przyczyn gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia tętniczego oraz zastosować odpowiednie leczenie.

Przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Breyanzi w ośrodku musi być dostępna co najmniej jedna dawka tocilizumabu na każdego pacjenta. Ośrodek leczniczy powinien być w stanie uzyskać dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym przypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków, ośrodek leczniczy musi mieć dostęp do odpowiednich alternatywnych środków zamiast tocilizumabu do leczenia CRS. W pierwszym tygodniu po podaniu infuzji produktu leczniczego Breyanzi stan pacjentów należy kontrolować 2–3 razy w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS. Częstość kontroli po pierwszym tygodniu należy ustalić zgodnie z oceną lekarza, a kontrole należy kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji. Należy zalecić pacjentom, aby w razie wystąpienia w dowolnym momencie objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS natychmiast wezwali pomoc medyczną i szybko podjęli leczenie.

W momencie wystąpienia pierwszego objawu przedmiotowego CRS należy włączyć leczenie wspomagające, tocilizumab lub tocilizumab i kortykosteroidy, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 1. Produkt leczniczy Breyanzi nadal rozprzestrzenia się w organizmie po podaniu tocilizumabu i kortykosteroidów (patrz punkt 5.2).

U pacjentów, u których wystąpił CRS, należy uważnie monitorować czynność serca i narządów do czasu ustąpienia objawów. W przypadku ciężkiego albo zagrażającego życiu CRS należy rozważyć monitorowanie na oddziale intensywnej terapii i leczenie wspomagające.

U pacjentów z ciężkim lub nieodpowiadającym na leczenie CRS należy wziąć pod uwagę ocenę pod kątem limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH)/zespołu aktywacji makrofagów (ang. *macrophage activation syndrome*, MAS). Leczenie HLH/MAS należy prowadzić zgodnie z wytycznymi instytucji.

W razie podejrzenia wystąpienia działań neurotoksycznych równocześnie z CRS należy podawać:

- kortykosteroidy zgodnie z zaleceniami bardziej agresywnej spośród interwencji określonych w Tabelach 1. i 2., w zależności od stopnia nasilenia CRS i działań neurotoksycznych;
- tocilizumab, w zależności od stopnia nasilenia CRS wg Tabeli 1.;
- leki przeciwdrgawkowe, w zależności od stopnia nasilenia działań neurotoksycznych wg Tabeli 2.

Tabela 1.: Wytyczne dotyczące oceny stopnia nasilenia i leczenia CRS

Stopień nasilenia CRS^a	Tocilizumab	Kortykosteroidy^b
Stopień 1. Gorączka	Jeśli wystąpi po upływie 72 godzin lub więcej od podania infuzji, leczyć objawowo. Jeśli wystąpi przed upływem 72 godzin od podania infuzji, rozważyć podanie tocilizumabu w dawce 8 mg/kg mc. dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczać 800 mg).	Jeśli wystąpi po upływie 72 godzin lub więcej od podania infuzji, leczyć objawowo. Jeśli wystąpi przed upływem 72 godzin od podania infuzji, rozważyć podawanie deksametazonu w dawce 10 mg dożylnie co 24 godziny.
Stopień 2. Objawy wymagają umiarkowanej interwencji i wykazują odpowiedź na nią. Gorączka, zapotrzebowanie na tlen mniejsze niż 40% frakcji wdychanego tlenu (FiO ₂), lub niedociśnienie tętnicze wykazujące odpowiedź na podaż płynów lub małą dawkę jednego leku wazopresyjnego, lub toksyczność narządowa stopnia 2.	Podać tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. dożylnie przez godzinę (nie przekraczać 800 mg).	Jeśli wystąpią po upływie 72 godzin lub więcej od podania infuzji, rozważyć podawanie deksametazonu w dawce 10 mg dożylnie co 12-24 godziny. Jeśli wystąpią przed upływem 72 godzin od podania infuzji, podawać deksametazon w dawce 10 mg dożylnie co 12-24 godziny.
	W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin lub gwałtownej progresji podać ponownie tocilizumab oraz zwiększyć dawkę i częstość podawania deksametazonu (10–20 mg dożylnie co 6-12 godzin).	
	W przypadku braku poprawy lub dalszej gwałtownej progresji zwiększyć do maksimum dawkę deksametazonu, w razie potrzeby zastosować duże dawki metyloprednizolon wynoszące 2 mg/kg mc. Po podaniu 2 dawek tocilizumabu rozważyć podanie alternatywnych leków immunosupresyjnych. Nie podawać więcej niż 3 dawek tocilizumabu w ciągu 24 godzin lub 4 dawek łącznie.	

Stopień nasilenia CRS ^a	Tocilizumab	Kortykosteroidy ^b
Stopień 3. Objawy wymagają agresywnej interwencji i wykazują odpowiedź na nią. Gorączka, zapotrzebowanie na tlen większe niż lub równe 40% FiO ₂ , niedociśnienie tętnicze wymagające zastosowania dużych dawek albo wielu leków wazopresyjnych, toksyczność narządowa stopnia 3. lub zwiększona aktywność aminotransferaz stopnia 4.	Jak w przypadku stopnia 2.	Podawać deksametazon w dawce 10 mg dożylnie co 12 godzin.
	W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin lub szybkiej progresji CRS zwiększyć dawkę tocilizumabu i kortykosteroidów jak w przypadku stopnia 2.	
Stopień 4. Objawy zagrażające życiu. Konieczność wspomagania oddychania lub zastosowania ciągłej żylna-żylna hemodializy (ang. <i>continuous veno-venous hemodialysis</i> , CVVHD), lub toksyczność narządowa stopnia 4. (z wyjątkiem zwiększonej aktywności aminotransferaz).	Jak w przypadku stopnia 2.	Podawać deksametazon w dawce 20 mg dożylnie co 6 godzin.
	W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin lub szybkiej progresji CRS zwiększyć dawkę tocilizumabu i kortykosteroidów jak w przypadku stopnia 2.	

^a Lee i wsp., 2014.

^b W przypadku rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów kontynuować podawanie przez co najmniej 3 dawki lub do czasu ustąpienia objawów i rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów.

Neurologiczne działania niepożądane

Po zastosowaniu produktu leczniczego Breyanzi obserwowano działania neurotoksyczne, w tym zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), które mogą prowadzić do zgonu lub zagrażać życiu i występować jednocześnie z CRS, po ustąpieniu CRS lub w przypadku braku CRS. W przypadku pacjentów, którzy otrzymali wcześniej jedną linię LBCL, mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosiła 8 dni (zakres: od 1 do 63 dni), a w przypadku pacjentów, którzy otrzymali dwie lub więcej linii leczenia LBCL, mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosiła 9 dni (zakres: od 1 do 66 dni). Do najczęstszych objawów neurologicznych należały: encefalopatia, drżenie, afazja, majaczenie, zawroty głowy i ból głowy (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie i leczenie działań neurotoksycznych

W pierwszym tygodniu po podaniu infuzji produktu leczniczego Breyanzi stan pacjentów należy kontrolować 2–3 razy w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów działań neurotoksycznych. Częstość monitorowania po pierwszym tygodniu należy ustalić zgodnie z oceną lekarza, a kontrole należy kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji. Należy zalecić pacjentom, aby w razie wystąpienia w dowolnym momencie przedmiotowych lub podmiotowych objawów działań neurotoksycznych natychmiast wezwali pomoc medyczną i szybko podjęli leczenie.

W razie podejrzenia wystąpienia działania neurotoksycznego należy wdrożyć leczenie zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 2. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych, w tym zdarzenia naczyniowe. W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu działań neurotoksycznych należy zapewnić leczenie wspomagające w warunkach intensywnej opieki.

W razie podejrzenia wystąpienia CRS równocześnie z działaniem neurotoksycznym należy podawać:

- kortykosteroidy zgodnie z zaleceniami bardziej agresywnej spośród interwencji określonych w Tabelach 1. i 2., w zależności od stopnia nasilenia CRS i działań neurotoksycznych;

- tocilizumab, zależnie od stopnia nasilenia CRS wg Tabeli 1.;
- leki przeciwdrgawkowe, w zależności od stopnia nasilenia działań neurotoksycznych wg Tabeli 2.

Tabela 2.: Wytyczne dotyczące oceny stopnia nasilenia i leczenia działania neurotoksycznego (ang. *neurologic toxicity*, NT), w tym ICANS

Stopień nasilenia działania neurotoksycznego, w tym występujące objawy ^a	Kortykosteroidy i leki przeciwdrgawkowe
Stopień 1.* Łagodne albo bezobjawowe. lub Wynik ICE 7–9 ^b lub Obniżony poziom świadomości ^c : pacjent budzi się spontanicznie.	Rozpocząć podawanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. W przypadku wystąpienia po upływie 72 godzin lub więcej od podania infuzji obserwować pacjenta. W przypadku wystąpienia przed upływem 72 godzin od podania infuzji, podawać deksametazon w dawce 10 mg dożylnie co 12–24 godziny przez 2 do 3 dni.
Stopień 2.* Umiarkowane. lub Wynik ICE 3–6 ^b lub Obniżony poziom świadomości ^c : pacjent budzi się po usłyszaniu głosu.	Rozpocząć podawanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. Podawać deksametazon w dawce 10 mg dożylnie co 12 godzin przez 2 do 3 dni albo dłużej w przypadku utrzymywania się objawów. W przypadku łącznej ekspozycji na kortykosteroidy dłuższej niż 3 dni rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki. W przypadku braku poprawy po 24 godzinach lub zaostrzenia działania neurotoksycznego zwiększyć dawkę i (lub) częstość podawania deksametazonu do maksymalnie 20 mg dożylnie co 6 godzin. W przypadku braku poprawy po kolejnych 24 godzinach, szybkiej progresji objawów lub wystąpienia zagrażających życiu powikłań podawać metyloprednizolon (dawka nasycająca 2 mg/kg mc., a następnie dawka 2 mg/kg mc. podzielona na 4 dawki w ciągu doby; zmniejszać dawkę stopniowo w ciągu 7 dni).

Stopień nasilenia działania neurotoksycznego, w tym występujące objawy ^a	Kortykosteroidy i leki przeciwdrgawkowe
Stopień 3.* Ciężkie albo istotne z medycznego punktu widzenia, ale niezagrożające bezpośrednio życiu; wymagające hospitalizacji albo przedłużenia hospitalizacji; powodujące niepełnosprawność. lub Wynik ICE 0–2^b <i>Jeśli wynik ICE wynosi 0, ale pacjent jest w stanie wybudzenia (np. obudzony z afazją całkowitą) i jest w stanie wykonać ocenę</i> lub Obniżony poziom świadomości^c: pacjent budzi się tylko po zastosowaniu bodźca dotykowego, lub napady drgawkowe^c, albo: • jakiegokolwiek kliniczny napad drgawkowy, ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje, albo • napady niedrgawkowe widoczne w EEG, które ustępują po interwencji, lub zwiększone ICP^c: ogniskowy/miejscowy obrzęk w badaniu neuroobrazowym.	Rozpocząć podawanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. Podawać deksametazon w dawce od 10 do 20 mg dożylnie co 8 do 12 godzin. Nie zaleca się stosowania kortykosteroidów w przypadku izolowanych bólów głowy stopnia 3. W przypadku braku poprawy po 24 godzinach lub zaostrzenia działania neurotoksycznego zmienić lek na metyloprednizolon (dawkowanie i częstość podawania jak w przypadku stopnia 2.). W razie podejrzenia obrzęku mózgu rozważyć hiperwentylację i leczenie z zastosowaniem leków hiperosmolarnych. Podać metyloprednizolon w dużej dawce (1–2 g, w razie potrzeby powtarzać podanie dawki co 24 godziny; zmniejszać dawkę stopniowo według wskazań klinicznych) i cyklofosfamid w dawce 1,5 g/m² pc.

Stopień nasilenia działania neurotoksycznego, w tym występujące objawy ^a	Kortykosteroidy i leki przeciwdrgawkowe
Stopień 4.* Zagrażające życiu. lub Wynik ICE^b 0 lub Obniżony poziom świadomości^c, albo: • pacjent nie reaguje na bodźce lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych, aby się obudzić, albo • stupor lub śpiączka, lub napady drgawkowe^c, albo: • zagrażający życiu przedłużający się napad (>5 min), albo • powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do stanu wyjściowego pomiędzy nimi, lub zaburzenia ruchowe^c: • głębokie ogniskowe osłabienie ruchowe, takie jak niedowład połowiczny lub niedowład kończyn dolnych, lub zwiększone ICP/obrzęk mózgu^c, z objawami, takimi jak: • rozlany obrzęk mózgu w badaniu neuroobrazowym lub • pozycja ciała w odmóżdzeniu lub odkorowaniu, lub • porażenie VI nerwu czaszkowego, lub • tarcza zastoinowa, lub • triada Cushinga.	Rozpocząć podawanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. Podawać deksametazon w dawce 20 mg dożylnie co 6 godzin. W przypadku braku poprawy po 24 godzinach lub zaostření działania neurotoksycznego zmienić lek na metyloprednizolon (dawkowanie i częstość podawania jak w przypadku stopnia 2.). W razie podejrzenia obrzęku mózgu rozważyć hiperwentylację i leczenie z zastosowaniem leków hiperosmolarnych. Podać metyloprednizolon w dużej dawce (1–2 g, w razie potrzeby powtarzać podanie dawki co 24 godziny; zmniejszać dawkę stopniowo według wskazań klinicznych) i cyklofosfamid w dawce 1,5 g/m² pc.

EEG = Elektroencefalogram; ICE = encefalopatia związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego; ICP = ciśnienie wewnątrzczaszkowe

* Ocena według powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) lub wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) / dotyczących zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS)

^a Postępowanie zależy od najcięższego zdarzenia, którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

^b Jeśli pacjent jest wybudzony i jest w stanie wykonać ocenę ICE, należy wziąć pod uwagę: orientację (orientuje się co do roku, miesiąca, miasta, szpitala = 4 punkty); nazewnictwo (potrafi nazwać 3 przedmioty, np. wskazać na zegar, długopis, guzik = 3 punkty); wykonywanie poleceń (np. „pokaż mi 2 palce” lub „zamknij oczy i wystaw język” = 1 punkt); umiejętność pisania (umiejętność pisania standardowego zdania = 1 punkt) oraz uwagę (odlicza w dół od 100 co dziesięć = 1 punkt). Jeśli pacjent jest nieprzytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (stopień 4 ICANS) = 0 punktów.

^c Nie można przypisać do żadnej innej przyczyny.

Zakażenia i gorączka neutropeniczna

Produktu leczniczego Breyanzi nie należy podawać pacjentom z klinicznie istotnym czynnym zakażeniem ani stanem zapalnym. Po przyjęciu tego produktu leczniczego u pacjentów występowały ciężkie zakażenia, w tym zakażenia zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8). Przed podaniem i po podaniu produktu należy kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia i wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy podawać

profilaktycznie leki przeciwdrobnoustrojowe zgodnie ze standardowymi wytycznymi obowiązującymi w danej placówce.

Po leczeniu produktem leczniczym Breyanzi u pacjentów obserwowano gorączkę neutropeniczną (patrz punkt 4.8), która może występować jednocześnie z CRS. W razie wystąpienia gorączki neutropenicznej należy przeprowadzić ocenę zakażenia i zastosować leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania, płynoterapię oraz inne metody leczenia wspomagającego według wskazań medycznych.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Breyanzi mogą być narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich/prowadzących do zgonu zakażeń wirusem COVID-19. Pacjentów należy pouczyć o istotnym znaczeniu stosowania środków zapobiegawczych.

Reaktywacja zakażenia wirusowego

U pacjentów z obniżoną odpornością może wystąpić reaktywacja zakażenia wirusem (np. HBV, ludzkim wirusem herpes typu 6 [HHV-6]).

Objawy reaktywacji zakażenia wirusowego mogą skomplikować i opóźnić rozpoznanie oraz właściwe leczenie działań niepożądanych związanych z limfocytami T z ekspresją receptora CAR. Należy przeprowadzić odpowiednie oceny diagnostyczne w celu odróżnienia takich objawów od działań niepożądanych związanych z limfocytami T z ekspresją receptora CAR.

U pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanych przeciwko limfocytom B może nastąpić reaktywacja zakażenia wirusem HBV, prowadząca w niektórych przypadkach do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. U pacjentów z zakażeniem HBV w wywiadzie zalecane jest profilaktyczne przeciwwirusowe leczenie supresyjne, aby zapobiec reaktywacji zakażenia HBV w czasie i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Breyanzi (patrz punkt 5.1).

Badania serologiczne

Przed pobraniem komórek w celu wytworzenia produktu należy przeprowadzić badania przesiewowe na obecność zakażenia wirusami HBV, HCV i HIV (patrz punkt 4.2).

Utrzymujące się cytopenie

Przez kilka tygodni po chemioterapii limfodeplecyjnej i podaniu infuzji produktu leczniczego Breyanzi u pacjentów mogą wystąpić cytopenie (patrz punkt 4.8). Przed podaniem i po podaniu produktu leczniczego Breyanzi należy kontrolować morfologię krwi. Utrzymujące się cytopenie należy leczyć zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi może wystąpić aplazja limfocytów B prowadząca do hipogammaglobulinemii. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi bardzo często obserwowano hipogammaglobulinemię (patrz punkt 4.8). Po zastosowaniu leczenia należy kontrolować stężenie immunoglobulin i wdrożyć postępowanie zgodne z wytycznymi klinicznymi, w tym środki ostrożności w celu zapobiegania zakażeniom, profilaktykę antybiotykową i (lub) podawanie immunoglobulin.

Wtórne nowotwory złośliwe w tym pochodzące z limfocytów T

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi mogą wystąpić wtórne nowotwory złośliwe. Po terapii hematologicznych nowotworów złośliwych z użyciem leków CAR T-cell ukierunkowanych na antygen BCMA lub CD19, w tym produktu Breyanzi, zgłaszano występowanie nowotworów złośliwych z limfocytów T. Nowotwory złośliwe z limfocytów T, w tym nowotwory CAR dodatnich,

notowano w ciągu kilku tygodni do kilku lat po podaniu leków CAR T-cell ukierunkowanych na CD19 lub BCMA. Występowały przypadki śmiertelne. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych przez całe życie. W razie wystąpienia nowotworu wtórnego z limfocytów T należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania instrukcji dotyczących pobrania próbek guza do badań.

Zespół rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS)

U pacjentów leczonych limfocytami T z ekspresją receptora CAR może wystąpić TLS. Aby zminimalizować ryzyko TLS, pacjenci ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego lub dużą masą guza powinni przed infuzją produktu leczniczego Breyanzi otrzymywać allopurynol lub alternatywne leczenie profilaktyczne. Objawy przedmiotowe i podmiotowe TLS należy monitorować i leczyć zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Reakcje nadwrażliwości

Podczas infuzji produktu leczniczego Breyanzi mogą wystąpić reakcje alergiczne. Dimetylosulfotlenek może wywołać ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję.

Transmisja czynnika zakaźnego

Choć produkt leczniczy Breyanzi jest badany pod kątem jałowości i obecności mykoplazm, istnieje ryzyko transmisji czynników zakaźnych. Z tego powodu pracownicy opieki zdrowotnej podający produkt leczniczy Breyanzi muszą monitorować pacjentów pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia po podaniu leczenia oraz w razie konieczności włączyć odpowiednie leczenie.

Interferencje z badaniami wirologicznymi

Ze względu na występowanie ograniczonych, krótkich fragmentów identycznych informacji genetycznych między wektorem lentiwirusowym wykorzystanym do opracowania produktu leczniczego Breyanzi a HIV, niektóre testy w kierunku kwasów nukleinowych HIV (NAT) mogą dać wynik fałszywie dodatni.

Wcześniejsze przeszczepienie komórek macierzystych

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Breyanzi pacjentom po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych z czynną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) w postaci ostrej lub przewlekłej ze względu na potencjalne ryzyko zaostrzenia GVHD przez produkt leczniczy Breyanzi.

Długoterminowa obserwacja

Przewidywane jest włączanie pacjentów do badania rejestrowego i poddawanie ich obserwacji kontrolnej w ramach badania rejestrowego w celu uzyskania dodatkowych informacji na temat długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Breyanzi.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 12,5 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 0,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 0,2 mmol (albo 6,5 mg) potasu na fiolkę, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji u ludzi.

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR)

Na długotrwałe utrzymywanie się limfocytów T z ekspresją receptora CAR może wpłynąć późniejsze zastosowanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko EGFR. Dostępne informacje na temat klinicznego zastosowania przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko EGFR u pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi są jednak ograniczone..

Żywe szczepionki

Nie badano bezpieczeństwa immunizacji żywymi szczepionkami wirusowymi w trakcie leczenia produktem leczniczym Breyanzi ani po leczeniu. W ramach środków ostrożności nie zaleca się szczepienia żywymi szczepionkami przez co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej, w trakcie leczenia produktem leczniczym Breyanzi i do momentu przywrócenia czynności układu odpornościowego po zakończeniu leczenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Breyanzi u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę, przy użyciu testu ciążowego.

Informacje dotyczące konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji u pacjentów poddawanych chemioterapii limfodeplecyjnej znajdują się w charakterystyce produktu leczniczego dotyczącej fludarabiny i charakterystyce produktu leczniczego dotyczącej cyklofosfamidu.

Brak jest wystarczających danych dotyczących ekspozycji do sformułowania zalecenia dotyczącego czasu stosowania antykoncepcji po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Breyanzi.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania lizokaptagenu maraleucel u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję i rozwój, które miałyby na celu ocenę, czy podawanie produktu kobietom w okresie ciąży może powodować uszkodzenie płodu (patrz punkt 5.3).

Nie wiadomo, czy komórki lizokaptagenu maraleucel mogą przenikać do płodu. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, jeśli komórki poddane transdukcji przenikną przez łożysko, mogą wykazywać szkodliwe działanie na płód, w tym powodować limfocytopenię B. Dlatego też produkt leczniczy Breyanzi nie jest zalecany do stosowania u kobiet w okresie ciąży ani kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Należy poinformować kobiety w okresie ciąży o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Po zakończeniu leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Breyanzi ciążę należy omówić z lekarzem prowadzącym.

Należy rozważyć ocenę stężenia immunoglobulin i liczby limfocytów B u noworodków, których matki poddano leczeniu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lizokaptagen maraleucel przenika do mleka ludzkiego albo czy jest przenoszony z matki na dziecko karmione piersią. Kobiety karmiące piersią należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla karmionego piersią dziecka.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu lizokaptagenu maraleucel na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Breyanzi może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na możliwość wystąpienia objawów neurologicznych, w tym zmian stanu psychicznego albo napadów drgawkowych po przyjęciu produktu leczniczego Breyanzi, pacjenci przyjmujący ten produkt powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie ciężkich albo potencjalnie niebezpiecznych maszyn przez co najmniej 8 tygodni po podaniu infuzji produktu leczniczego Breyanzi.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia LBCL

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zostały zidentyfikowane u 177 pacjentów, którym podawano infuzję produktu leczniczego Breyanzi w trzech połączonych badaniach TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] i TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohorta 2].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: neutropenia (71%), niedokrwistość (45%), CRS (45%) i małopłytkowość (43%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: CRS (12%), neutropenia (3%), zakażenie bakteryjne (3%), zakażenie nieokreślonym patogenem (3%), małopłytkowość (2%), gorączka neutropeniczna (2%), gorączka (2%), afazja (2%), ból głowy (2%), stan splątania (2%), zatorowość płucna (2%), niedokrwistość (1%), krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (1%) i drżenie (1%).

Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego należały: neutropenia (68%), małopłytkowość (33%), niedokrwistość (31%), limfopenia (17%), leukopenia (17%), gorączka neutropeniczna (5%) oraz zakażenie bakteryjne (5%).

Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej linii leczenia LBCL

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zostały zidentyfikowane u 384 pacjentów, którym podawano infuzję produktu leczniczego Breyanzi w 4 połączonych badaniach (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohorta 1, 3 i 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] i OUTREACH [017007]).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: neutropenia (68%), niedokrwistość (45%), CRS (38%), zmęczenie (37%) i małopłytkowość (36%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: CRS (18%), zakażenie nieokreślonym patogenem (6%), gorączka (4%), encefalopatia (4%), gorączka neutropeniczna (4%), neutropenia (3%), małopłytkowość (3%), afazja (3%), zakażenie bakteryjne (3%), drżenie (3%), stan splątania (3%), niedokrwistość (2%) i niedociśnienie tętnicze (2%).

Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego należały: neutropenia (64%), niedokrwistość (34%), małopłytkowość (29%), leukopenia (25%), limfopenia (9%), zakażenie nieokreślonym patogenem (8%) oraz gorączka neutropeniczna (8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych oparto na danych zebranych z 6 badań (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohorta 1, 2, 3 i 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003] i PILOT [017006]) w zakresie dawki 44–120 x 10⁶ żywych limfocytów T CAR+ z nawrotowym/opornym na leczenie (R/R) LBCL, definiowanym jako DLBCL, HGBCL, PMBCL i FL3B, z udziałem 561 dorosłych pacjentów, którzy otrzymali dawkę lizokaptagenu maraleucel, oraz ze zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych oparto na częstości występowania działań niepożądanych z dowolnej przyczyny, przy czym część działań niepożądanych mogła mieć inne przyczyny.

Poniżej podano zgłoszone działania niepożądane. Działania te wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 3.: Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi

Klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>system organ class</i> , SOC)	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ^a	Bardzo często	Zakażenia nieokreślonym patogenem Bakteryjne choroby zakaźne
	Często	Wirusowe choroby zakaźne Grzybicze choroby zakaźne
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Wtórny nowotwór złośliwy z limfocytów T
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia Niedokrwistość Małopłytkowość Leukopenia Limfopenia
	Często	Gorączka neutropeniczna Hipofibrynogenemia
	Niezbyt często	Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	Zespół uwalniania cytokin Hipogammaglobulinemia
	Niezbyt często	Limfohistiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipofosfatemia
	Niezbyt często	Zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsenna
	Często	Majaczenie ^b Niepokój

Klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>system organ class, SOC</i>)	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy ^c Encefalopatia ^d Zawroty głowy ^e Drżenie ^f
	Często	Afazja ^g Neuropatia obwodowa ^h Zaburzenia widzenia ⁱ Ataksja ^j Zaburzenia smaku ^k Zespół mózdkowy ^l Zaburzenia naczyniowo-mózgowe ^m Drgawki ⁿ
	Niezbyt często	Paraliż twarzy Obrzęk mózgu
	Nieznana	Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego*
Zaburzenia serca	Bardzo często	Częstoskurcz
	Często	Zaburzenia rytmu serca ^o
	Niezbyt często	Kardiomiopatia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie tętnicze
	Często	Nadciśnienie tętnicze Zakrzepica ^p
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel Duszność ^q
	Często	Wysięk płucny Niedotlenienie
	Niezbyt często	Obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności Biegunka Zaparcia Ból brzucha Wymioty
	Często	Krwotok z przewodu pokarmowego ^r
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Ostre uszkodzenie nerek ^s
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie Gorączka Obrzęk ^t
	Często	Dreszcze
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Reakcja związana z infuzją

* Dane dotyczące zdarzenia nie były systematycznie gromadzone w badaniach klinicznych.

^a Zakażenia i zarażenia pasożytnicze pogrupowano według zbiorczego terminu MedDRA wysokiego poziomu.

^b Majaczenie obejmuje pobudzenie, majaczenie, urojenia, dezorientację, omamy, omamy wzrokowe, drażliwość, niepokój ruchowy.

^c Ból głowy obejmuje ból głowy, migrenę, migrenę z aurą, zatokowy ból głowy.

^d Encefalopatia obejmuje amnezję, zaburzenie funkcji poznawczych, stan splątania, zespół depersonalizacji-derealizacji, obniżony poziom świadomości, zaburzenie uwagi, encefalopatię, płaski afekt, letarg, leukoencefalopatię, utratę przytomności, zaburzenie pamięci, zaburzenie umysłowe, zmiany stanu psychicznego, paranoję, sennosć, otępienie.

^e Zawroty głowy obejmują zawroty głowy, ortostatyczne zawroty głowy, stan przedomdleniowy, omdlenie.

^f Drżenie obejmuje drżenie samoistne, drżenie zamiarowe, drżenie spoczynkowe, drżenie.

^g Afazja obejmuje afazję, chaotyczną mowę, dyzartrię, zaburzenie głosu, powolną mowę.

- ^h Neuropatia obwodowa obejmuje polineuropatię demielinizacyjną, przeculicę, niedoculicę, osłabienie odruchów, neuropatię obwodową, parestezję, obwodową neuropatię ruchową, obwodową neuropatię czuciową, utratę czucia.
- ⁱ Zaburzenia widzenia obejmują ślepotę, ślepotę jednostronną, zaburzenia ruchomości gałek ocznych, rozszerzenie źrenic, oczopląs, niewyraźne widzenie, ubytek pola widzenia, zaburzenia widzenia.
- ^j Ataksja obejmuje ataksję, zaburzenia chodu.
- ^k Zaburzenia smaku obejmują dysgeuzję, zaburzenie smaku.
- ^l Zespół mózdkowy obejmuje zaburzenie równowagi, dysdiadochokinezę, dyskinezę, dysmetrię, zaburzenia koordynacji ręka-oko.
- ^m Zaburzenia naczyniowo-mózgowe obejmują zawał mózgu, zakrzepicę żył mózgowych, krwotok śródczaszkowy, przemijający napad niedokrwienności.
- ⁿ Drgawki obejmują drgawki, stan padaczkowy.
- ^o Zaburzenia rytmu serca obejmują zaburzenia rytmu serca, migotanie przedsionków, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia, częstoskurcz nadkomorowy, częstoskurcz komorowy.
- ^p Zakrzepica obejmuje zakrzepicę żył głębokich, zatorowość, zatorowość żylną, zatorowość płucną, zakrzepicę, zakrzepicę żyły głównej, zakrzepicę żylną, zakrzepicę żył kończyn.
- ^q Dusznosc obejmuje ostrą niewydolność oddechową, dusznosc, dusznosc wysiłkową, niewydolność oddechową.
- ^r Krwotok z przewodu pokarmowego obejmuje krwotok z żołądka, krwotok z wrzodu żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, obecność świeżej krwi w kale, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, smolisty stolec, krwotok z odbytnicy, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego.
- ^s Ostre uszkodzenie nerek obejmuje ostre uszkodzenie nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, uszkodzenie nerek.
- ^t Obrzęk obejmuje obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy, obrzęk, obrzęk narządów płciowych, obrzęk obwodowy, obrzęk obwodowy, obrzęk moszny, obrzęk.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin

W przypadku pacjentów, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia LBCL, zespół uwalniania cytokin (CRS) wystąpił u 45% pacjentów, w tym u 1% był to CRS stopnia 3. (nie stwierdzono zdarzeń prowadzących do zgonu). Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 4 dni (zakres: od 1 do 63 dni, z czego górna granica wynika z wystąpienia u jednego pacjenta CRS bez gorączki), a mediana czasu trwania CRS wynosiła 4 dni (zakres: od 1 do 16 dni).

Do najczęstszych objawów CRS należały: gorączka (44%), niedociśnienie tętnicze (12%), dreszcze (5%), niedotlenienie (5%), częstoskurcz (4%), ból głowy (3%) i zmęczenie (2%).

W badaniach klinicznych 42 ze 177 (24%) pacjentów otrzymywało tocilizumab i (lub) kortykosteroid w leczeniu CRS po infuzji produktu leczniczego Breyanzi. Osiemnastu (10%) pacjentów otrzymało tylko tocilizumab, 24 (14%) tocilizumab i kortykosteroid; ani jeden pacjent nie otrzymał samych kortykosteroidów.

W przypadku pacjentów, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej linii leczenia LBCL, zespół uwalniania cytokin (CRS) wystąpił u 38% pacjentów, w tym u 2% był to CRS stopnia 3. lub 4. (ciężki lub zagrażający życiu). Nie stwierdzono zdarzeń prowadzących do zgonu. Wśród pacjentów, którzy zmarli po otrzymaniu produktu leczniczego Breyanzi, u 4 w momencie zgonu występowały trwające epizody CRS. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 4 dni (zakres: od 1 do 14 dni), a mediana czasu trwania 5 dni (zakres: od 1 do 17 dni).

Do najczęstszych objawów CRS należały: gorączka (38%), niedociśnienie tętnicze (18%), częstoskurcz (13%), dreszcze (9%) i niedotlenienie (8%).

W badaniach klinicznych 74 z 384 (19%) pacjentów otrzymywało tocilizumab i (lub) kortykosteroid w leczeniu CRS po infuzji produktu leczniczego Breyanzi. Trzydziestu siedmiu (10%) pacjentów otrzymało tylko tocilizumab, 29 (8%) otrzymało tocilizumab i kortykosteroid, a 8 (2%) otrzymało tylko kortykosteroidy. Wytyczne dotyczące monitorowania i leczenia znajdują się w punkcie 4.4.

Neurologiczne działania niepożądane

W przypadku pacjentów, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia LBCL, działania neurotoksyczne związane z limfocytami T z ekspresją receptora CAR, w ocenie badacza, wystąpiły u 18% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Breyanzi, w tym u 5% pacjentów wystąpiły

działania stopnia 3. (nie stwierdzono zdarzeń prowadzących do zgonu). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosiła 8 dni (zakres: od 1 do 63 dni); 97% wszystkich działań neurotoksycznych wystąpiło w ciągu pierwszych 8 tygodni po infuzji produktu leczniczego Breyanzi. Mediana czasu trwania działań neurotoksycznych wynosiła 6 dni (zakres: od 1 do 89 dni).

Do najczęstszych działań neurotoksycznych należały: encefalopatia (10%), drżenie (8%), afazja (5%), zawroty głowy (2%) i ból głowy (1%).

W przypadku pacjentów, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej linii leczenia LBCL, działania neurotoksyczne związane z limfocytami T z ekspresją receptora CAR w ocenie badacza wystąpiły u 26% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Breyanzi, w tym u 10% pacjentów wystąpiły działania stopnia 3. lub 4. (nie stwierdzono zdarzeń prowadzących do zgonu). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosiła 9 dni (zakres: od 1 do 66 dni); 99% wszystkich działań neurotoksycznych wystąpiło w ciągu pierwszych 8 tygodni po infuzji produktu leczniczego Breyanzi. Mediana czasu trwania działań neurotoksycznych wynosiła 10 dni (zakres: od 1 do 84 dni).

Do najczęstszych działań neurotoksycznych należały: encefalopatia (18%), drżenie (9%), afazja (8%), majaczenie (7%), ból głowy (4%), ataksja (3%) i zawroty głowy (3%). U pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi wystąpiły także drgawki (2%) i obrzęk mózgu (0,3%). Wytyczne dotyczące monitorowania i leczenia działań neurotoksycznych znajdują się w punkcie 4.4.

Istnieją doniesienia o przypadkach zakończonych zgonem związanych z ICANS po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Gorączka neutropeniczna i zakażenia

Gorączkę neutropeniczną po podaniu produktu leczniczego Breyanzi zaobserwowano u 7% pacjentów, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia LBCL, oraz u 9% pacjentów, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej linii leczenia.

W przypadku pacjentów, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia LBCL, zakażenia (dowolnego stopnia) wystąpiły u 25% pacjentów. Zakażenia stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 10% pacjentów. Zakażenia stopnia 3. lub wyższego wywołane nieokreślonym patogenem wystąpiły u 3% pacjentów, zakażenia bakteryjne u 5% pacjentów, zakażenia wirusowe u 2% pacjentów; zakażenia grzybicze nie wystąpiły u żadnego z pacjentów.

W przypadku pacjentów, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej linii leczenia LBCL, zakażenia (dowolnego stopnia) wystąpiły u 38% pacjentów. Zakażenia stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 12% pacjentów. Zakażenia stopnia 3. lub wyższego wywołane nieokreślonym patogenem wystąpiły u 8% pacjentów, zakażenia bakteryjne u 4% pacjentów, zakażenia wirusowe i grzybicze u 1% pacjentów.

Zakażenia oportunistyczne (dowolnego stopnia) zaobserwowano u 2% ze 177 pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia LBCL, z czego zakażenia oportunistyczne stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 1% pacjentów. Zakażenia oportunistyczne (dowolnego stopnia) zaobserwowano u 3% z 384 pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej linii leczenia LBCL, z czego zakażenia oportunistyczne stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 1% pacjentów.

Nie zgłoszono żadnych zakażeń zakończonych zgonem wśród 177 pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia LBCL. Zgłoszono 4 zakończone zgonem zakażenia wśród 384 pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej linii leczenia LBCL w zbiorczej populacji badań dotyczących LBCL. Z tego jedno zakażenie zgłoszono jako zakażenie oportunistyczne, które doprowadziło do zgonu. Wytyczne dotyczące monitorowania i leczenia znajdują się w punkcie 4.4.

Utrzymujące się cytopenie

W przypadku pacjentów, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia LBCL, cytopenie stopnia 3. lub wyższego obecne w dniu 35. po podaniu produktu leczniczego Breyanzi wystąpiły u 35% pacjentów, a należały do nich: małopłytkowość (28%), neutropenia (26%) i niedokrwistość (9%).

Spośród wszystkich 177 pacjentów leczonych w badaniach TRANSFORM, PILOT i TRANSCEND WORLD (kohorta 2), u których były dostępne wyniki badań laboratoryjnych z dnia 35. stwierdzające małopłytkowość stopnia 3.–4. (n = 50), neutropenię stopnia 3.–4. (n = 26) lub niedokrwistość stopnia 3.–4. (n = 15) i w przypadku których dysponowano wynikami późniejszych badań laboratoryjnych dotyczących cytopenii, mediana czasu (min.; maks.) do czasu ustąpienia cytopenii (zmniejszenie nasilenia cytopenii do stopnia 2. lub niższego) w dniach wynosiła odpowiednio: w przypadku małopłytkowości 31 dni (4; 309); neutropenii 31 dni (17; 339) oraz niedokrwistości 22 dni (4; 64).

W przypadku pacjentów, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej linii leczenia LBCL, cytopenie stopnia 3. lub wyższego obecne w dniu 29. po podaniu produktu leczniczego Breyanzi wystąpiły u 38% pacjentów, a należały do nich: małopłytkowość (31%), neutropenia (21%) i niedokrwistość (7%). Wytyczne dotyczące monitorowania i leczenia znajdują się w punkcie 4.4.

Spośród wszystkich 384 pacjentów leczonych w badaniach TRANSCEND, TRANSCEND WORLD (kohorta 1, 3 i 7), PLATFORM i OUTREACH, u których były dostępne wyniki badań laboratoryjnych z dnia 29. stwierdzające małopłytkowość stopnia 3.–4. (n = 117), neutropenię stopnia 3.–4. (n = 80) lub niedokrwistość stopnia 3.–4. (n = 27) i w przypadku których dysponowano wynikami późniejszych badań laboratoryjnych dotyczących cytopenii, mediana czasu (min.; maks.) do czasu ustąpienia cytopenii (zmniejszenie nasilenia cytopenii do stopnia 2. lub niższego) w dniach wynosiła odpowiednio: w przypadku małopłytkowości — 30 dni (2; 329); neutropenii — 29 dni (3; 337) oraz niedokrwistości — 15 dni (3; 78).

Hipogammaglobulinemia

W przypadku pacjentów, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia LBCL, działanie niepożądane w postaci hipogammaglobulinemii wystąpiło u 7% pacjentów. W przypadku pacjentów, którzy wcześniej otrzymali dwie lub więcej linii leczenia LBCL, działanie niepożądane w postaci hipogammaglobulinemii wystąpiło u 11% pacjentów. Wytyczne dotyczące monitorowania i leczenia znajdują się w punkcie 4.4.

Immunogenność

Breyanzi może powodować wytwarzanie przeciwciał przeciwko temu produktowi leczniczemu. Dokonano pomiaru wywołującej odpowiedź humoralną immunogenności produktu leczniczego Breyanzi poprzez oznaczenie przeciwciał przeciwko receptorom CAR przed podaniem produktu i po jego podaniu. W przypadku pacjentów, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia LBCL (TRANSFORM, PILOT i TRANSCEND WORLD, kohorta 2), występujące wcześniej przeciwciała przeciwtęrzeczowe (ang. *anti-therapeutic antibodies*, ATA) wykryto u 0,6% (1/169) pacjentów, a ATA wywołane leczeniem wykryto u 4% (7/168) pacjentów. Według zbiorczych danych, w przypadku pacjentów, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej linii leczenia LBCL (TRANSCEND i TRANSCEND WORLD, kohorty 1 i 3), występujące wcześniej ATA wykryto u 9% (29/309) pacjentów, a ATA wywołane leczeniem lub zwiększenie miana ATA w wyniku leczenia stwierdzono u 16% (48/304) pacjentów. Związek między obecnością ATA a skutecznością, bezpieczeństwem stosowania czy właściwościami farmakokinetycznymi nie był jednoznaczny ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów z ATA.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie są dostępne dane z badań klinicznych dotyczące przedawkowania produktu leczniczego Breyanzi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XL08

Mechanizm działania

Breyanzi to produkt leczniczy do immunoterapii ukierunkowanej na antygen CD19, wykorzystującej zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki, podawany w postaci o ustalonym składzie w celu zmniejszenia zmienności dawki limfocytów T CD8⁺ i CD4⁺. Receptor CAR składa się z jednołańcuchowego fragmentu zmiennego (ang. *single-chain variable fragment*, scFv) pozyskanego z mysiego przeciwciała monoklonalnego FMC63, regionu zawiasowego IgG4, domeny przezbłonowej CD28, domeny kostymulacyjnej 4-1BB (CD137) oraz domeny aktywacyjnej zeta CD3. Sygnalizacja z udziałem domeny zeta CD3 ma krytyczne znaczenie dla inicjowania aktywacji limfocytów T i aktywności przeciwnowotworowej, natomiast sygnalizacja za pośrednictwem domeny 4-1BB (CD137) zwiększa rozprzestrzenianie i utrzymywanie się produktu leczniczego Breyanzi (patrz także punkt 5.2).

Wiązanie się receptora CAR z antygenem CD19 ulegającym ekspresji na powierzchni zmienionych nowotworowo i prawidłowych limfocytów B indukuje aktywację i proliferację limfocytów T z ekspresją receptora CAR, uwalnianie cytokin prozapalnych i cytotoksyczne uśmiercanie komórek docelowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie TRANSFORM

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Breyanzi porównywano ze standardowym leczeniem (ang. *standard of care*, SOC) w wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym w grupach równoległych, otwartym badaniu fazy 3. o nazwie TRANSFORM (BCM-003), z udziałem dorosłych pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym (w ciągu 12 miesięcy od pierwszej linii leczenia) chłoniakiem nieziarniczym (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL) z komórek B, którzy byli kandydatami do HSCT. Leczenie standardowe obejmowało ratunkową immunochemioterapię, a następnie wysokodawkową chemioterapię (ang. *high dose chemotherapy*, HDCT) i autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). Do badania zakwalifikowani byli pacjenci z nieokreślonym inaczej (ang. *not otherwise specified*, NOS) chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), chłoniakiem nieziarniczym *de novo* lub po transformacji chłoniaka o powolnym przebiegu, chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości z rearanżacją genów MYC i BCL2 i (lub) BCL6 z histologią DLBCL (ang. *double/triple hit lymphoma*, DHL/THL), pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL), chłoniakiem z dużych komórek B bogatym w komórki T/histiocyty (THRBCL) lub chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (FL3B), według klasyfikacji WHO 2016. Badanie obejmowało pacjentów ze stanem sprawności według skali Eastern Cooperative Group (ECOG) ≤ 1 , a pacjenci z wtórnym zajęciem OUN przez chłoniaka mogli być włączeni do badania BCM-003, jeżeli, w opinii badacza, stosunek ryzyka do korzyści był w danym przypadku pozytywny.

Kryteria włączenia i wyłączenia dobrano tak, aby zapewniona była odpowiednia czynność narządów oraz morfologia do HSCT. Z badania wykluczono pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 45 ml/min, aktywnością aminotransferazy alaninowej większą niż 5-krotność górnej granicy normy

lub frakcją wyrzutową lewej komory < 40% oraz bezwzględną liczbą neutrofilii (ANC) < $1,0 \times 10^9$ komórek/l i liczbą płytek < 50×10^9 komórek/l przy braku zajęcia szpiku kostnego.

Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Breyanzi lub SOC. Randomizacja była stratyfikowana według odpowiedzi na pierwszą linię leczenia i powtórnego międzynarodowego indeksu prognostycznego dostosowanego do wieku (sAAPI) (0 do 1 lub 2 do 3). Pacjenci randomizowani do grupy otrzymującej produkt leczniczy Breyanzi mieli otrzymywać chemioterapię limfodeplecyjną, obejmującą fludarabinę w dawce $30 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ oraz cyklofosfamid w dawce $300 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ przez 3 dni, po czym po upływie 2 do 7 dni podawana była infuzja produktu leczniczego Breyanzi.

W grupie otrzymującej produkt leczniczy Breyanzi pozwolono na stosowanie chemioterapii pomostowej pomiędzy aferezą a początkiem chemioterapii limfodeplecyjnej z 1 cyklem immunochemioterapii (tj. rytuksymab, deksametazon, cytarabina i cispłaty [R-DHAP], rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna i etopozyd [R-ICE] lub rytuksymab, gemcytabina, deksametazon i cispłaty [R-GDP]). Wszyscy pacjenci randomizowani do grupy otrzymującej SOC mieli otrzymywać 3 cykle ratunkowej immunochemioterapii (tj. R-DHAP, R-ICE lub R-GDP). Pacjenci wykazujący odpowiedź (całkowitą [CR] lub częściową [PR]) po 3 cyklach mieli przejść do HDCT i autologicznego HSCT. Pacjenci otrzymujący SOC mogli otrzymywać produkt leczniczy Breyanzi, jeżeli po 3 cyklach ratunkowej immunochemioterapii nie wykazali CR ani PT lub jeżeli w dowolnym momencie doszło u nich do progresji choroby, lub jeżeli konieczne było rozpoczęcie nowego leczenia ze względu na obawy dotyczące skuteczności.

Spośród 92 pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Breyanzi, 58 (63%) otrzymało leczenie przeciwnowotworowe w celu kontrolowania choroby (terapia pomostowa), 89 (97%) otrzymało produkt leczniczy Breyanzi, a 1 pacjent (1%) otrzymał produkt niespełniający wymogów. Dwóch pacjentów nie otrzymało produktu leczniczego Breyanzi. Spośród tych 2 (2%) pacjentów 1 pacjent (1%) nie otrzymał produktu leczniczego Breyanzi z powodu niepowodzeń wytworzenia produktu, a 1 pacjent (1%) wycofał zgodę przed rozpoczęciem leczenia. Mediana dawki produktu leczniczego Breyanzi wynosiła $99,9 \times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+ (zakres: $97\text{--}103 \times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+).

Spośród 92 pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej SOC, 91 (99%) pacjentów rozpoczęło leczenie. Jeden pacjent (1%) wycofał zgodę przed rozpoczęciem leczenia. Czterdziestu trzech (47%) pacjentów ukończyło immunochemioterapię, HDCT i HSCT. Pięćdziesięciu ośmiu (63%) pacjentów otrzymało produkt leczniczy Breyanzi po niepowodzeniu leczenia SOC.

Analizy skuteczności oparte były na populacji ITT (n=184), która zdefiniowana była jako wszyscy pacjenci randomizowani do grupy leczenia.

Mediana czasu od leukaferazy do momentu, w którym produkt był dostępny, wynosiła 26 dni (zakres: od 19 do 84 dni). Ponadto mediana czasu od leukaferazy do podania infuzji wynosiła 36 dni (zakres: od 25 do 91 dni).

Tabela 4. zawiera podsumowanie charakterystyki pacjenta i choroby w punkcie początkowym w badaniu TRANSFORM

Tabela 4.: Dane demograficzne i charakterystyka związana z chorobą w punkcie początkowym w badaniu TRANSFORM (populacja objęta analizą zgodną z intencją leczenia [ang. *intention-to-treat*, ITT])

Charakterystyka	Breyanzi (N=92)	SOC (N=92)
Mediana wieku, lata (zakres)	60,0 (20–74)	58,0 (26–75)
≥ 65 do < 75 lat, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥ 75 lat, n (%)	0	2 (2,2)

Charakterystyka	Breyanzi (N=92)	SOC (N=92)
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	44 (47,8)	61 (66,3)
Kobiety	48 (52,2)	31 (33,7)
Stan sprawności wg skali ECOG (podczas badań przesiewowych)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38)
Podtyp histologiczny choroby, n (%)		
DLBCL, NOS	53 (57,6)	50 (54,3)
DLBCL po transformacji chłoniaka o powolnym przebiegu	7 (7,6)	8 (8,7)
Chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości	22 (23,9)	21 (22,8)
PMBCL	8 (8,7)	9 (9,8)
FL3B	1 (1,1)	0
Chłoniak z dużych komórek B bogaty w komórki T/histiocyty (THRBCL)	1 (1,1)	4 (4,3)
Postać oporna na chemioterapię ^a , n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Postać oporna na leczenie ^b , n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Postać nawrotowa ^c , n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)
Potwierdzone zajęcie OUN, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
Brak uzyskania CR w czasie wcześniejszych terapii, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

^a Oporność na chemioterapię definiuje się jako występowanie stabilizacji choroby (ang. *stable disease*, SD) lub progresji choroby (ang. *progressive disease*, PD) po ostatnim schemacie leczenia obejmującym chemioterapię.

^b Chorobę oporną na leczenie stwierdzano w przypadku wystąpienia SD, PD, PR lub CR z nawrotem w ciągu 3 miesięcy.

^c Chorobę nawrotową stwierdzano, jeśli pacjent osiągnął CR z nawrotem po 3 miesiącach, ale przed upływem 12 miesięcy.

Badanie wykazało statystycznie istotną poprawę pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event free survival*, EFS), oraz kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, jakie stanowił odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) i przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), u pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Breyanzi w porównaniu z SOC. Skuteczność była oceniana na podstawie EFS ustalonego przez niezależną komisję weryfikacyjną (ang. *independent review committee*, IRC) na podstawie kryteriów Lugano 2014 (Tabela 5., Rycina 1.). EFS było zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny, progresji choroby, nieuzyskania CR lub PR w ciągu 9 tygodni po randomizacji (po 3 cyklach ratunkowej immunochemioterapii i 5 tygodniach po infuzji produktu leczniczego Breyanzi) lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej ze względu na obawy związane ze skutecznością (zależnie od tego, co nastąpi wcześniej). W zaplanowanej analizie okresowej obejmującej 80% informacji z medianą czasu obserwacji w trakcie badania wynoszącą 6,2 miesiąca (zakres od 0,9 do 20 miesięcy) produkt leczniczy Breyanzi wykazywał statystycznie istotną poprawę EFS w porównaniu do grupy SOC (HR = 0,349 [95% CI: 0,229; 0,530], jednostronna wartość p < 0,0001). Wartość p porównano z 0,012 przydzielonej wartości alfa dla zaplanowanej analizy okresowej. Produkt Breyanzi wykazywał statystycznie istotną poprawę w porównaniu z SOC u pacjentów z DLBCL (n=60, HR: 0,357 [95% CI: 0,204; 0,625]) i HGBCL (n=22, HR: 0,413 [95% CI: 0,189; 0,904]).

Wyniki analizy pierwszorzędną (przedstawione w Tabeli 5 i Rycinie 1), z medianą czasu obserwacji w trakcie badania wynoszącą 17,5 miesiąca (zakres od 0,9 do 37 miesięcy), były zgodne z analizą okresową.

Tabela 5.: Badanie TRANSFORM: odsetek odpowiedzi, przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie wolne od progresji u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie LBCL (populacja objęta analizą zgodną z intencją leczenia [ang. *intention-to-treat*, ITT])

Wynik ^a	Grupa Breyanzi (N=92)	Grupa SOC (N=92)
Przeżycie wolne od zdarzeń, (miesiące)		
Liczba zdarzeń n, (%)	44 (47,8)	71 (77,2)
Mediana [95% CI] ^b	NR (9,5; NR)	2,4 (2,2; 4,9)
Iloraz hazardów [95% CI] ^c	0,356 [0,243; 0,522]	
Odsetek odpowiedzi całkowitych		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
Dwustronny przedział ufności [95% CI]	[63,7; 82,5]	[33,2; 54,2]
Jednostronna wartość p ^{d,e}	<0,0001	
Przeżycie wolne od progresji (miesiące)		
Liczba zdarzeń n, (%)	37 (40,2)	52 (56,5)
Mediana [95% CI] ^b	NR (12,6; NR)	6,2 (4,3; 8,6)
Iloraz hazardów [95% CI] ^c	0,400 [0,261; 0,615]	
Jednostronna wartość p ^{c,d}	<0,0001	
Całkowite przeżycie (OS), (miesiące)		
Liczba zdarzeń n, (%)	28 (30,4)	38 (41,3)
Mediana [95% CI] ^b	NR (29,5; NR)	29,9 (17,9; NR)
Iloraz hazardów [95% CI] ^c	0,724 [0,443; 1,183]	

NR = nie osiągnięto (ang. *not reached*); CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*).

^a Zgodnie z kryteriami Lugano, w ocenie IRC.

^b Estymator Kaplana-Meiera.

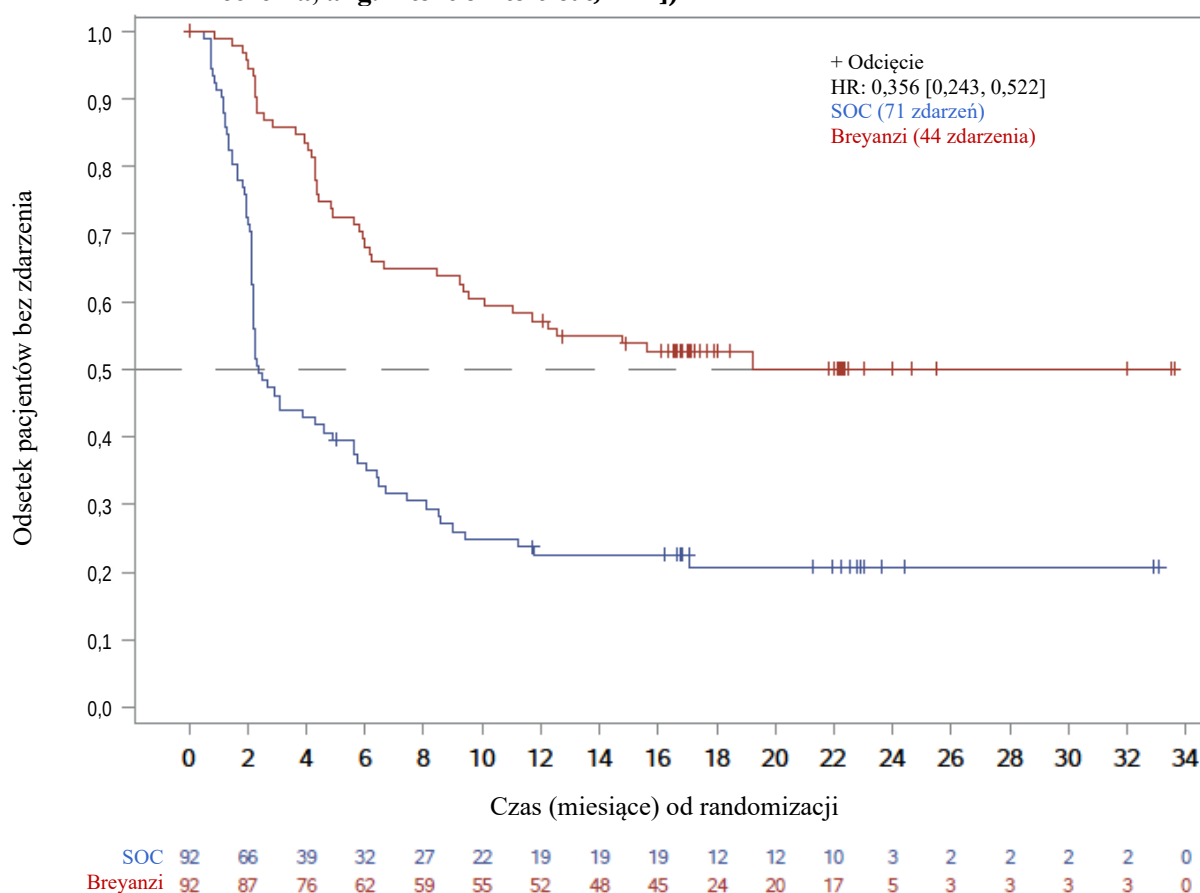
^c Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

^d Wartość p jest porównywana z 0,021 przydzielonej wartości alfa do zaplanowanej analizy okresowej.

^e Test Cochran-Mantel-Haenszela.

Spośród 92 pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Breyanzi u 80 (68 CR, 12 PR) wystąpiła odpowiedź, przy 87% ogólnym odsetku odpowiedzi.

Rycina 1.: Wykres estymaty Kaplana-Meiera przedstawiający przeżycie wolne od zdarzeń na podstawie oceny IRC (populacja objęta analizą zgodną z intencją leczenia, ang. *intention-to-treat*, ITT)



HR: iloraz hazardów (stratyfikowany), wartość p (jednostronna)

Badanie TRANSCEND

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Breyanzi oceniano w otwartym, wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu TRANSCEND (017001), z udziałem pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie (R/R) agresywnym chłoniakiem nieziarniczym (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL) z komórek B. Do badania zakwalifikowani byli pacjenci w wieku ≥ 18 lat z nieokreślonym inaczej (ang. *not otherwise specified*, NOS) R/R DLBCL, według klasyfikacji WHO 2008, w tym DLBCL w następstwie chłoniaka o powolnym przebiegu (powstałego w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego, chłoniaka strefy brzeżnej, przewlekłej białaczki limfocytowej/białaczki z małych limfocytów, makroglobulinemii Waldenströma lub innej choroby) i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości; pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) i chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (FL3B), którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia lub byli po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Pacjenci z innymi podtypami DLBCL nie zostali włączeni do badania i nie określono stosunku ryzyka do korzyści. Badanie obejmowało pacjentów ze stanem sprawności według skali Eastern Cooperative Group (ECOG) ≤ 2 , po wcześniejszym autologicznym i (lub) allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) oraz z wtórnym zajęciem OUN przez chłoniaka. Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej leczenie ukierunkowane na antygen CD19, kwalifikowali się do badania, jeśli w dowolnym czasie po leczeniu ukierunkowanym na antygen CD19 w biopsji guza potwierdzono dodatni wynik CD19. Z badania wykluczono pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min, aktywnością aminotransferazy alaninowej większą niż 5-krotność górnej granicy normy lub frakcją wyrzutową lewej komory $< 40\%$.

Nie było minimalnego wymagania dotyczącego wyników badania morfologii krwi; pacjenci kwalifikowali się do udziału, jeśli w ocenie badacza czynność ich szpiku kostnego była wystarczająca,

by podać im chemioterapię limfodeplecyjną. W Tabeli 6. przedstawiono dane demograficzne i charakterystykę związaną z chorobą w punkcie początkowym.

Leczenie obejmowało chemioterapię limfodeplecyjną (LD), fludarabinę w dawce 30 mg/m² pc./dobę oraz cyklofosfamid w dawce 300 mg/m² pc./dobę przez 3 dni, po czym po upływie 2 do 7 dni podawany był produkt leczniczy Breyanzi.

Pozwolono na stosowanie leczenia przeciwnowotworowego w celu kontrolowania choroby (terapia pomostowa) pomiędzy aferzą a chemioterapią limfodeplecyjną. Leczenie przeciwnowotworowe w celu kontrolowania choroby zastosowano u 137 (60%) spośród 229 pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi; rodzaj i okres stosowania terapii pomostowej pozostawiono do decyzji badacza.

Mediana czasu od leukaferazy do momentu, w którym produkt był dostępny, wynosiła 24 dni (zakres: od 17 do 51 dni). Ponadto mediana czasu od leukaferazy do podania infuzji wynosiła 38,5 dnia (zakres: od 27 do 156 dni).

Spośród 298 pacjentów, których poddano leukaferazie i dla których produkt leczniczy Breyanzi wytworzono w zakresie dawki 44–120 × 10⁶ żywotnych limfocytów T CAR+, 229 (77%) pacjentów otrzymało produkt leczniczy Breyanzi, a 69 (23%) go nie otrzymało. Wśród tych 69 pacjentów było 27 (39%) przypadków niepowodzeń wytworzenia produktu, w tym 2 pacjentów, którzy nie otrzymali produktu leczniczego Breyanzi, oraz 25 pacjentów, którzy otrzymali leczenie produktem badanym niespełniającym specyfikacji zwolnieniowej. Wśród 42 (61%) pozostałych pacjentów, którzy nie otrzymali produktu leczniczego Breyanzi, najczęstszymi powodami były zgon (n = 29) lub powikłania choroby (n = 6). W przypadku pacjentów leczonych dawką w zakresie 44–120 × 10⁶ żywotnych limfocytów T CAR+ mediana dawki produktu leczniczego Breyanzi wynosiła 87 × 10⁶ żywotnych limfocytów T CAR+.

Liczba pacjentów kwalifikujących się do oceny wynosiła 216 (populacja oceny skuteczności). Trzynastu pacjentów nie kwalifikowało się do oceny skuteczności. W grupie tej było 10 pacjentów, u których w punkcie początkowym nie zaobserwowano choroby z dodatnim wynikiem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET+) lub u których nie potwierdzono choroby PET+ po leczeniu przeciwnowotworowym ukierunkowanym na kontrolowanie choroby na podstawie oceny niezależnej komisji weryfikacyjnej (ang. *independent review committee*, IRC), oraz 3 pacjentów, którzy nie kwalifikowali się z innych powodów.

Tabela 6. zawiera podsumowanie charakterystyki pacjenta i choroby w punkcie początkowym w badaniu TRANSCEND.

Tabela 6.: Dane demograficzne i charakterystyka związana z chorobą w punkcie początkowym w badaniu TRANSCEND

Charakterystyka	Łączna liczba pacjentów poddanych leukaferazie (N = 298)	Łączna liczba pacjentów poddanych leczeniu produktem leczniczym Breyanzi (N = 229)
Mediana wieku, lata (zakres)	62,0 (18–82)	62,0 (18–82)
≥ 65 lat, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 lat, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	197 (66,1)	153 (66,8)
Kobiety	101 (33,9)	76 (33,2)
Wcześniejszy HSCT, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Autologiczny HSCT	100 (33,6)	84 (36,7)
Allogeniczny HSCT	11 (3,7)	8 (3,5)

Charakterystyka	Łączna liczba pacjentów poddanych leukaferizie (N = 298)	Łączna liczba pacjentów poddanych leczeniu produktem leczniczym Breyanzi (N = 229)
Stan sprawności wg skali ECOG (podczas badań przesiewowych)		
ECOG 0–1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
Podtyp histologiczny choroby, n (%)		
DLBCL, NOS	142 (47,7)	117 (51,1)
DLBCL po transformacji chłoniaka o powolnym przebiegu	87 (29,2)	60 (26,2)
Chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości ^a	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Mediana liczby wcześniejszych terapii (zakres)	3 (1–12)	3 (1–8)
Postać oporna na chemioterapię ^b , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Postać oporna na leczenie ^c , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Postać nawrotowa ^d , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Wtórny chłoniak OUN w czasie infuzji produktu leczniczego Breyanzi, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Brak uzyskania CR w czasie wcześniejszych terapii, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

^a Rearanżacja genów MYC i BCL2 i (lub) BCL6 z histologią DLBCL.

^b Oporność na chemioterapię definiuje się jako występowanie stabilizacji choroby (ang. *stable disease*, SD) lub progresji choroby (ang. *progressive disease*, PD) po ostatnim schemacie leczenia obejmującym chemioterapię lub wystąpienie nawrotu po upływie < 12 miesięcy od autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

^c Chorobę oporną na leczenie stwierdzano, jeśli po ostatnim leczeniu odpowiedź pacjenta była gorsza niż odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR).

^d Chorobę nawrotową stwierdzano, jeśli pacjent osiągnął CR po ostatnim leczeniu.

Skuteczność była oceniana na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli ogólnego odsetka odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR), oraz drugorzędowych punktów końcowych, w tym CR oraz czasu trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) w ocenie niezależnej komisji weryfikacyjnej (Tabela 7. i Rycina 2.). Mediana czasu obserwacji w ramach badania wynosiła 20,5 miesiąca (zakres: od 0,2 do 60,9 miesiąca).

Tabela 7.: Badanie TRANSCEND: odsetek odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi (w ocenie IRC)

	Łączna liczba pacjentów poddanych leukaferizie (N = 298)	Populacja, w której oceniano skuteczność (N = 216)
Ogólny odsetek odpowiedzi^a, n (%) [95% CI]	179 (60,1) [54,3; 65,7]	157 (72,7) [66,2; 78,5]
Odpowiedź całkowita, n (%) [95% CI]	128 (43,0) [37,3; 48,8]	115 (53,2) [46,4; 60,0]
Odpowiedź częściowa, n (%) [95% CI]	51 (17,1) [13,0; 21,9]	42 (19,4) [14,4; 25,4]
Czas trwania odpowiedzi (DOR)^{a, b} (miesiące)	n = 179	n = 157
Mediana	16,8	20,5
[95% CI] ^c	[8,0; NR]	[8,2; NR]
Zakres	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+

	Łączna liczba pacjentów poddanych leukaferizie (N = 298)	Populacja, w której oceniano skuteczność (N = 216)
DOR, jeśli najlepsza odpowiedź to CR^{a, b} (miesiące)	n = 128	n = 115
Mediana	26,1	26,1
[95% CI] ^c	[23,1; NR]	[23,1; NR]
Zakres	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+

CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); CR = odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); IRC = niezależna komisja weryfikacyjna (ang. *independent review committee*); KM = metoda Kaplana-Meiera; NR = nie osiągnięto (ang. *not reached*).

^a Zgodnie z kryteriami Lugano 2014, w ocenie IRC.

^b Zgony po rozpoczęciu leczenia przeciwnowotworowego kwalifikowano jako zdarzenia.

^c Zastosowano metodę KM do uzyskania dwustronnych 95% CI.

+ W toku.

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi [CR lub odpowiedzi częściowej (ang. *partial response*, PR)] wynosiła 1,0 miesiąc (zakres: 0,7 do 8,9 miesiąca). Mediana czasu do wystąpienia CR wynosiła 1,0 miesiąc (zakres: 0,8 do 12,5 miesiąca). Czas trwania odpowiedzi był dłuższy u pacjentów, którzy osiągnęli CR, w porównaniu z pacjentami, u których najlepszą odpowiedzią była PR.

W badaniu TRANSCEND 6 pacjentów z wtórnym chłoniakiem OUN zostało poddanych leczeniu i kwalifikowało się do oceny skuteczności. U 3 z 6 pacjentów uzyskano CR; u 2 z 3 pacjentów stwierdzono trwałą remisję obserwowaną przez 23 miesiące, którą wciąż obserwowano w momencie zakończenia badania. Profil bezpieczeństwa u pacjentów z wtórnymi chłoniakami OUN był zgodny z obserwowanym w populacji ogólnej.

W populacji oceny skuteczności wyniki ORR wśród pacjentów z PMBCL i FL3B wynosiły odpowiednio 79% (11/14 pacjentów) i 100% (4/4 pacjentów). Odsetek CR wynosił 50% w przypadku PMBCL i 100% w przypadku FL3B. Profil bezpieczeństwa był podobny we wszystkich tych podtypach.

W populacji oceny skuteczności wyniki ORR wśród pacjentów z DLBCL po transformacji (t) wcześniejszego chłoniaka o powolnym przebiegu FL, chłoniaka strefy brzeżnej (MZL), przewlekłej białaczki limfocytowej/chłoniaka z małych limfocytów (ang. *chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma*, CLL/SLL) i makroglobulinemii Waldenströma (ang. *Waldenstrom macroglobulinemia*, WM) wynosiły odpowiednio 86% (38/44 pacjentów), 43% (3/7 pacjentów), 50% (2/4 pacjentów) i 50% (1/2 pacjentów). Odsetek CR wynosił odpowiednio 61,4% w przypadku tFL, 29% w przypadku tMZL, 25% w przypadku tCLL/SLL (zespół Richtera) i 0% w przypadku WM. Profil bezpieczeństwa był podobny we wszystkich tych podtypach. U pacjentów z tFL i tMZL obserwowano trwałą remisję (tj. DOR $\geq$ 12 miesięcy), jednak dane są ograniczone w przypadku pacjentów z tCLL/SLL (4 pacjentów) i tWM (2 pacjentów), u których trwała remisja wynosiła odpowiednio maksymalnie 2 miesiące i 5,3 miesiąca. Profil bezpieczeństwa był podobny we wszystkich tych podtypach.

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Breyanzi 89 (39%) z 229 pacjentów uczestniczących w badaniu TRANSCEND było w wieku co najmniej 65 lat, a 19 (8%) pacjentów było w wieku co najmniej 75 lat. U tych pacjentów i u młodszych pacjentów bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Breyanzi były podobne.

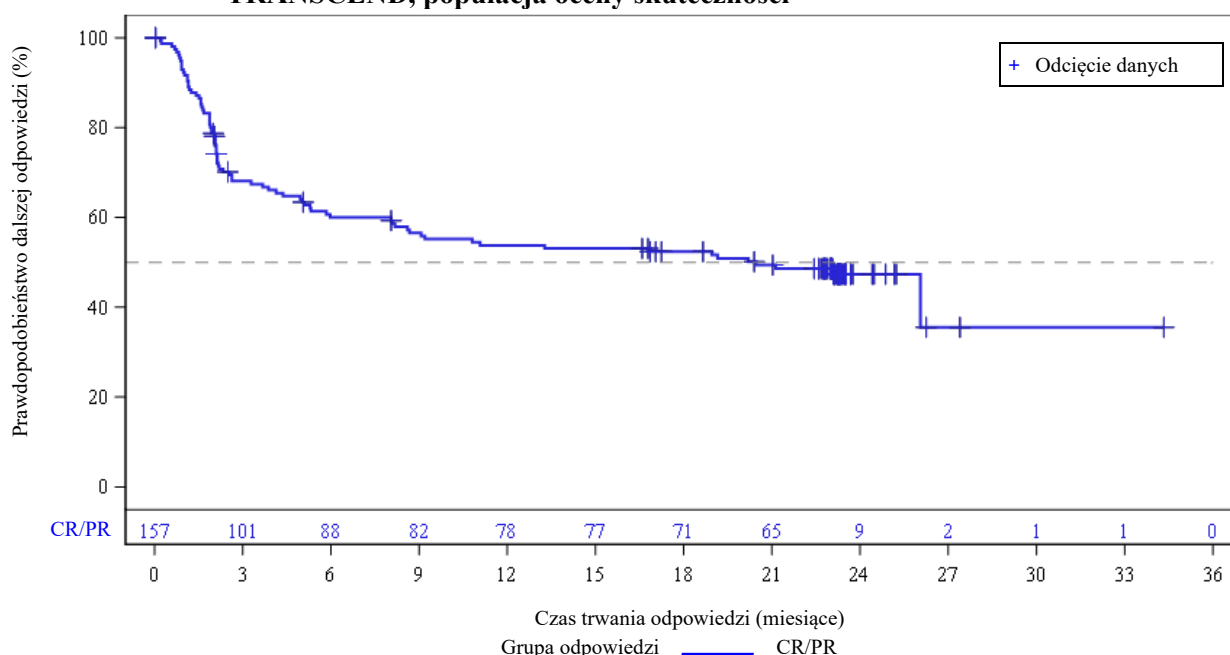
Jedenastu pacjentów otrzymało wcześniej leczenie ukierunkowane na antygen CD19, a ich wyniki pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania były podobne do wyników w populacji ogólnej. Wszyscy pacjenci mieli ekspresję CD19 przed podaniem infuzji produktu leczniczego Breyanzi.

Doświadczenie w zakresie stosowania produktu leczniczego Breyanzi u pacjentów ze stanem sprawności 2 według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) przed aferezą (4 pacjentów) oraz po wcześniejszym allogenicznym HSCT (8 pacjentów) jest ograniczone.

Spośród 229 pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi większość pacjentów (n = 209) otrzymała produkt leczniczy Breyanzi w zalecanym dla stosunku CD4:CD8 zakresie od 0,8 do 1,2. Dostępne jest ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego Breyanzi poza tym zakresem stosunku CD4:CD8 (n = 19 powyżej 1,2; n = 1 poniżej 0,8), co ogranicza interpretację danych w tej podgrupie.

Spośród 115 pacjentów, którzy osiągnęli CR, u 82 (71%) remisja trwała co najmniej 6 miesięcy, a u 74 (64%) remisja trwała co najmniej 12 miesięcy.

Rycina 2.: Czas trwania odpowiedzi u osób wykazujących odpowiedź w ocenie IRC, badanie TRANSCEND, populacja oceny skuteczności



CR = odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR = odpowiedź częściowa (ang. *partial response*). Zgony po rozpoczęciu leczenia przeciwnowotworowego kwalifikowano jako zdarzenia.

Jedenastu pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C w wywiadzie leczono produktem leczniczym Breyanzi i nie wystąpiła u nich reaktywacja zapalenia wątroby przy otrzymywaniu przeciwwirusowego leczenia supresyjnego zgodnie z wytycznymi klinicznymi (patrz punkt 4.4).

Badanie TRANSCEND WORLD

Badanie TRANSCEND WORLD jest trwającym, wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniem fazy 2. Celem kohorty 1. w tym badaniu jest dostarczenie danych klinicznych na temat stosowania produktu leczniczego Breyanzi w Europie w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B, definiowanym jako R/R DLBCL (DLBCL NOS [*de novo*], FL po transformacji), chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości z rearanżacją genów MYC i BCL2 i (lub) BCL6 z histologią DLBCL, oraz FL3B według klasyfikacji WHO 2016. Pacjenci leczeni wcześniej produktami skierowanymi przeciwko CD19 zostali wyłączeni. W Tabeli 8. poniżej przedstawiono dane demograficzne i charakterystykę związaną z chorobą w punkcie początkowym.

Tabela.8: Dane demograficzne i charakterystyka związana z chorobą w punkcie początkowym w badaniu TRANSCEND WORLD (kohorta 1.)

Charakterystyka	Łączna liczba pacjentów poddanych leukaferizie (N = 45)	Łączna liczba pacjentów poddanych leczeniu produktem leczniczym Breyanzi (N = 36)
Mediana wieku, lata (zakres)	64,0 (26–73)	61,5 (26,0–72,0)
≥ 65 lat, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 lat, n (%)	0	0

Charakterystyka	Łączna liczba pacjentów poddanych leukaferzie (N = 45)	Łączna liczba pacjentów poddanych leczeniu produktem leczniczym Breyanzi (N = 36)
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	30 (66,7)	25 (69,4)
Kobiety	15 (33,3)	11 (30,6)
Wcześniejszy HSCT, n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
Autologiczny HSCT	14 (31,1)	12 (33,3)
Allogeniczny HSCT	0	0
Stan sprawności wg skali ECOG (podczas badań przesiewowych)		
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)
Podtyp histologiczny choroby, n (%)		
DLBCL, NOS	36 (80,0)	31 (86,1)
Chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości ^a	7 (15,6)	4 (11,1)
PMBCL	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Postać oporna na chemioterapię ^b , n (%)	37 (82,2)	29 (80,6)
Postać oporna na leczenie ^c , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Postać nawrotowa ^d , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

^a Rearanżacja genów MYC i BCL2 i (lub) BCL6 z histologią DLBCL.

^b Oporność na chemioterapię definiuje się jako występowanie stabilizacji choroby (ang. stable disease, SD) lub progresji choroby (ang. progressive disease, PD) po ostatnim schemacie leczenia obejmującym chemioterapię lub wystąpienie nawrotu po upływie < 12 miesięcy od autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

^c Chorobę oporną na leczenie stwierdzano, jeśli po ostatnim leczeniu odpowiedź pacjenta była gorsza niż odpowiedź całkowita (CR).

^d Chorobę nawrotową stwierdzano, jeśli pacjent osiągnął CR po ostatnim leczeniu.

Do momentu odcięcia danych (28 października 2021) 45 pacjentów w kohorcie 1. zostało poddanych leukaferzie, a 36 pacjentów otrzymało produkt leczniczy Breyanzi, przy czym mediana czasu obserwacji wynosiła 15,8 miesiąca. Mediana czasu od leukaferzy do momentu, w którym produkt był dostępny, wynosiła 29 dni (zakres: od 24 do 38 dni). W grupie leczonej produktem leczniczym Breyanzi ORR wynosił 61,1% (95% CI: 43,5–76,9), a odsetek CR — 33,3% (95% CI: 18,6–51,0). Obciążenie chorobą i dane demograficzne w punkcie początkowym były wskaźnikami cech zaawansowanej, agresywnej choroby. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Breyanzi był zgodny z wynikami z ogólnej zbiorczej oceny bezpieczeństwa w populacji badanej. Informacje o działaniach niepożądanych związanych z lizokaptagenem maraleucel, patrz punkt 4.8.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Breyanzi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów z dojrzałych komórek B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po infuzji produktu leczniczego Breyanzi wykazywał on początkowo rozprzestrzenianie, po którym następował dwuwykładniczy spadek. W badaniu TRANSCEND, u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej linie leczenia LBCL, mediana czasu maksymalnego rozprzestrzenienia w krwi obwodowej wystąpiła 11 dni po podaniu pierwszej infuzji. Produkt leczniczy Breyanzi był obecny w krwi obwodowej do 2 lat.

Spośród pacjentów, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia LBCL (TRANSFORM), u osób wykazujących odpowiedź (N = 76) i u osób niewykazujących odpowiedzi (N = 7) mediana C_{max} wynosiła odpowiednio 33 285 i 95 618 kopii/ μ g. Mediana AUC_{0-28d} wynosiła odpowiednio 268 887 i 733 406 dni*kopie/ μ g u osób wykazujących odpowiedź i u osób niewykazujących odpowiedzi.

W badaniu TRANSCEND u osób wykazujących odpowiedź (N = 150) mediana C_{max} była 2,85 razy większa niż u osób niewykazujących odpowiedzi (N = 45) (odpowiednio 33 766,0 i 11 846,0 kopii/ μ g). U osób wykazujących odpowiedź mediana AUC_{0-28d} była 2,22 razy większa niż u osób niewykazujących odpowiedzi (odpowiednio 257 769,0 i 116 237,3 dni*kopie/ μ g).

W badaniu TRANSCEND u pacjentów w wieku < 65 lat (N = 145) stwierdzono medianę C_{max} i AUC_{0-28d} większą odpowiednio 2,93 i 2,35 razy niż u pacjentów w wieku $\geq$ 65 lat (N = 102, w tym 77 pacjentów w wieku 65–74 lat, 24 w wieku 75–84 lat i 1 w wieku $\geq$ 85 lat). Nie wykazano wyraźnych zależności między płcią i masą ciała a C_{max} i AUC_{0-28d} .

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani badań dotyczących działania rakotwórczego.

Badania *in vitro* ze zwiększeniem liczby uczestników prowadzone wśród zdrowych dawców i pacjentów nie wskazują na transformację i (lub) unieśmiertelnianie ani na preferencyjną integrację w pobliżu zmienianych genów limfocytów T produktu leczniczego Breyanzi.

Ze względu na charakter produktu nie przeprowadzono badań nieklinicznych dotyczących wpływu na płodność, reprodukcję i rozwój.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Cryostor CS10
Sodu chlorek
Sodu glukonian
Sodu octan trójwodny
Potasu chlorek
Magnezu chlorek
Albumina ludzka
N-acetylo-DL-tryptofan
Kwas kaprylowy
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka w przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w parach ciekłego azotu

13 miesięcy.

Po rozmrożeniu

Produkt należy podać natychmiast po rozmrożeniu. Czas i warunki przechowywania w trakcie użytkowania nie powinny przekraczać 2 godzin w temperaturze pokojowej (15°C–25°C).

Nie zamrażać ponownie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy Breyanzi musi być przechowywany i przewożony w stanie zamrożonym w parach ciekłego azotu ($\leq -130^{\circ}\text{C}$). Produkt musi pozostawać zamrożony do momentu gotowości pacjenta do otrzymania leczenia, aby zapewnić dostępność żywotnych komórek podawanych pacjentowi. Nie należy zamrażać rozmrożonego produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu — patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Breyanzi jest dostarczany w fiolkach do krioprezerwacji wykonanych z cyklicznego kopolimeru olefinowego. Każda fiołka 5 ml zawiera 4,6 ml dyspersji komórek.

Żywotne limfocyty T CAR+ (składnik z komórkami CD8+ lub składnik z komórkami CD4+) są dostarczane w osobnych pudełkach tekturowych, z których każde zawiera do 4 fiolek z danym składnikiem, w zależności od stężenia żywotnych limfocytów T CAR+ w produkcie leczniczym poddanym krioprezerwacji.

Pudełka tekturowe zawierające składnik z komórkami CD8+ i składnik z komórkami CD4+ znajdują się w jednym zewnętrznym pudełku tekturowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

- Produkt leczniczy Breyanzi musi być transportowany w obrębie ośrodka w zamkniętym, odpornym na przebicie i szczelnym pojemniku.
- Ten produkt leczniczy zawiera ludzkie komórki krwi. Pracownicy opieki zdrowotnej przygotowujący produkt leczniczy Breyanzi muszą więc stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice, odzież ochronną i okulary ochronne) w celu uniknięcia potencjalnej transmisji chorób zakaźnych.

Przygotowanie przed podaniem

Przed rozmrożeniem fiolek

- Potwierdzić zgodność tożsamości pacjenta z danymi identyfikacyjnymi pacjenta zamieszczonymi na pojemniku transportowym.
- Produkt leczniczy Breyanzi składa się z żywotnych limfocytów T CAR+ w postaci dwóch osobnych składników: jednego z komórkami CD8+ i jednego z komórkami CD4+; do każdego składnika załączony jest osobne świadectwo zwolnienia do infuzji (RfIC). Przeczytać świadectwo RfIC (zamocowane wewnątrz pojemnika transportowego) zawierające informację na temat liczby potrzebnych strzykawek oraz objętości składnika z komórkami CD8+ i składnika z komórkami CD4+, które należy podać (etykiety strzykawek są załączone do świadectwa RfIC).
- Potwierdzić z wyprzedzeniem godzinę rozpoczęcia infuzji i dostosować początek rozmrażania produktu leczniczego Breyanzi, aby możliwe było podanie infuzji, gdy pacjent będzie gotowy.

Uwaga: Po wyjęciu fiolek z żywotnymi limfocytami T CAR+ (składnik z komórkami CD8+ i składnik z komórkami CD4+) z miejsca zamrożenia należy całkowicie rozmrozić komórki i podać je w ciągu 2 godzin.

Rozmrażanie fiolek

- Potwierdzić zgodność tożsamości pacjenta z danymi identyfikacyjnymi pacjenta zamieszczonymi na zewnętrznym pudełku tekturowym i w świadectwie zwolnienia do infuzji (RfIC).
- Wyjąć pudełko tekturowe zawierające składnik z komórkami CD8+ oraz pudełko tekturowe zawierające składnik z komórkami CD4+ z zewnętrznego pudełka tekturowego.
- Otworzyć wewnętrzne pudełka tekturowe i sprawdzić (obejrzeć), czy fiolka (fiolki) nie są uszkodzone. Jeśli fiolki są uszkodzone, skontaktować się z firmą.
- Delikatnie wyjąć fiolki z pudełek tekturowych, umieścić je na podkładce ochronnej i rozmrażać w temperaturze pokojowej. Wszystkie fiolki należy rozmrażać jednocześnie. **Uważać, aby składnik z komórkami CD8+ i składnik z komórkami CD4+ znajdowały się w osobnych miejscach.**

Przygotowanie dawki

- Zależnie od stężenia żywotnych limfocytów T CAR+ w każdym ze składników do uzyskania pełnej dawki może być konieczne użycie więcej niż jednej fiolki składnika z komórkami CD8+ i składnika z komórkami CD4+. Do każdej otrzymanej fiolki składnika z komórkami CD8+ lub CD4+ należy przygotować osobną strzykawkę.

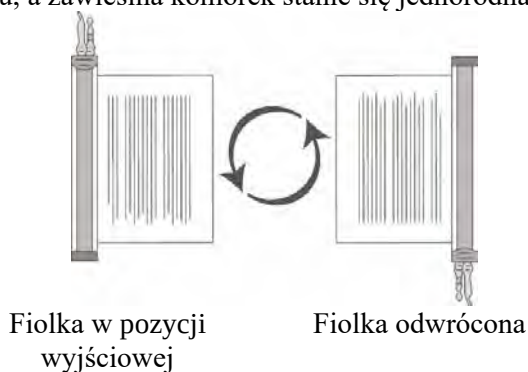
Uwaga: Objętość, którą należy pobrać i podać w infuzji może być różna dla każdego składnika.

- Każda fiolka 5 ml zawiera całkowitą objętość do pobrania wynoszącą 4,6 ml składnika z limfocytami T CD8+ lub CD4+. Świadectwo zwolnienia do infuzji (RfIC) dla każdego ze składników wskazuje objętość (w ml) komórek, którą należy pobrać do poszczególnych strzykawek. Należy użyć możliwie najmniejszej (od 1 ml do 5 ml) strzykawki z końcówką Luer Lock do pobrania podanej objętości z każdej fiolki. W przypadku objętości mniejszych niż 3 ml nie należy używać strzykawki 5 ml.
- **Najpierw przygotować strzykawkę lub strzykawkę na składnik z komórkami CD8+.** Potwierdzić, że dane identyfikacyjne pacjenta na etykiecie strzykawki na składnik z komórkami CD8+ odpowiadają danym identyfikacyjnym pacjenta na etykiecie fiolki składnika z komórkami CD8+. Przykleić do strzykawki (strzykawek) etykiety na składnik z komórkami CD8+ przed pobraniem wymaganej objętości.
- Powtórzyć czynności w odniesieniu do składnika z komórkami CD4+.

Uwaga: Ważne jest potwierdzenie, czy pobrana objętość każdego ze składników z komórkami odpowiada objętości podanej w świadectwie zwolnienia do infuzji (RfIC).

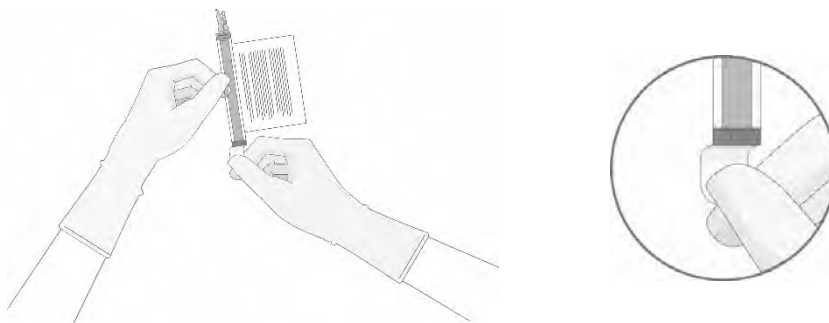
Pobranie wymaganej objętości komórek z każdej fiolki do oddzielnej strzykawki należy wykonać zgodnie z następującymi instrukcjami:

1. Trzymać rozmrożoną fiolkę lub fiolki pionowo i delikatnie odwrócić, aby wymieszać produkt zawierający komórki. Jeśli widoczne są jakiegokolwiek grudki, odwracać fiolkę lub fiolki tak długo, aż grudki ulegną rozproszeniu, a zawiesina komórek stanie się jednorodna.



2. Sprawdzić (obejrzeć) rozmrożoną fiolkę (lub fiolki), czy nie jest uszkodzona bądź nie przecieka. Nie używać fiolek, jeśli jest uszkodzona lub jeśli grudki nie ulegają rozproszeniu; skontaktować się z firmą. Płyn w fiolkach powinien być lekko nieprzezroczysty do nieprzezroczystego, bezbarwny do żółtego lub brązowawożółty.
3. Zdjąć osłonę z polialuminium (jeśli jest obecna) z dna fiolki i przetrzeć przegrodę wacikiem nasączonym alkoholem. Przed przejściem do kolejnego kroku pozostawić do wyschnięcia na powietrzu.

UWAGA: Brak osłony z polialuminium nie wpływa na jałowość zawartości fiolki.

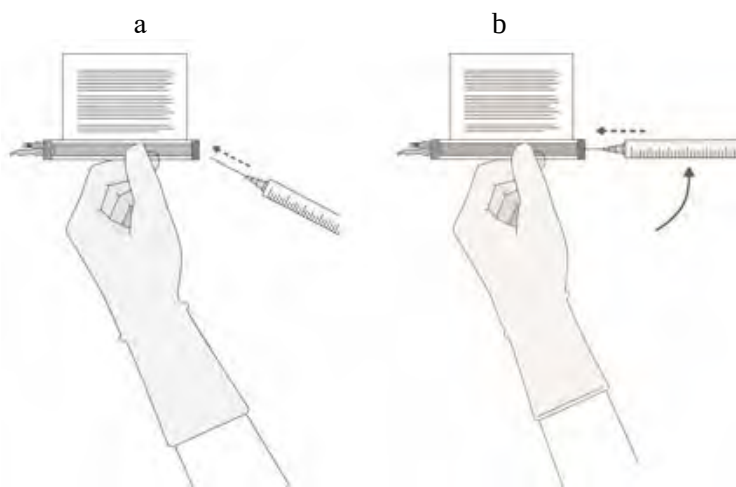


4. Trzymając fiolkę lub fiolki pionowo, przeciąć zgrzew rurki w górnej części fiolki bezpośrednio nad filtrem, aby otworzyć otwór odpowietrzający fiolki.

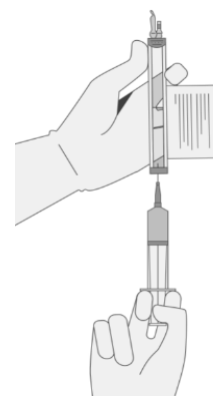
UWAGA: Należy uważać, żeby wybrać odpowiednią rurkę, zawierającą filtr. Należy przeciąć TYLKO rurkę zawierającą filtr.



5. Przytrzymać igłę 20 G o długości 1–1½ cala (ok. 25–38 mm), kierując otwór w końcówce igły z dala od przegrody portu pobierania.
 - a. Wprowadzić igłę w przegrodę pod kątem 45–60°, aby przekłuć przegrodę portu pobierania.
 - b. Stopniowo zwiększać kąt nachylenia igły w miarę jej wprowadzania do fiolki.



6. NIE DOPUSZCZAJĄC do nabrania powietrza do strzykawki, powoli pobrać objętość docelową [określoną w świadectwie zwolnienia do infuzji (RfIC)].



7. Przed przejściem do kolejnego etapu sprawdzić dokładnie czy w strzykawce nie ma śladów cząstek. W razie obecności jakichkolwiek cząstek skontaktować się z firmą.
8. Sprawdzić, czy objętość składnika z komórkami CD8+/CD4+ odpowiada objętości tego składnika podanej w świadectwie zwolnienia do infuzji (RfIC).

Po zweryfikowaniu objętości obrócić fiolkę i strzykawkę do pozycji poziomej i wyjąć igłę i strzykawkę z fiolki.

Delikatnie odłączyć igłę od strzykawki i nakryć końcówkę strzykawki.



9. Trzymać fiolkę dalej w pozycji poziomej i z powrotem włożyć do pudełka tekturowego, aby nie dopuścić do wycieku z fiolki.
10. Usunąć niewykorzystaną część produktu leczniczego Breyanzi.

Podanie

Dodatkowe informacje na temat podawania, patrz punkt 4.2.

- Przed każdym podaniem składnika z komórkami CD8+ lub CD4+ i po podaniu należy podać dożylny roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, aby przepłukać wszystkie przewody zestawu do infuzji.
- Składnik z komórkami CD8+ należy podawać jako pierwszy. Całą objętość składnika z komórkami CD8+ podaje się dożylnie z szybkością infuzji wynoszącą około 0,5 ml/minutę, z zastosowaniem najbliższego portu lub odgałęzienia (piggyback).
- Jeśli do podania pełnej dawki składnika z komórkami CD8+ potrzeba więcej niż jednej strzykawki, należy podawać kolejno objętość każdej strzykawki, bez przerwy między podaniami (chyba że istnieje powód kliniczny wstrzymania dawki, np. reakcja na infuzję). Po podaniu składnika z komórkami CD8+ należy przepłukać przewody roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- Składnik z komórkami CD4+ należy podać natychmiast po zakończeniu podawania składnika z komórkami CD8+, wykonując te same kroki i stosując taką samą szybkość infuzji jak opisane dla składnika z komórkami CD8+. Po podaniu składnika z komórkami CD4+ przepłukać przewody roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, stosując objętość wystarczającą do oczyszczenia przewodów i długości cewnika dożylnego. Czas infuzji może być różny i zwykle wynosi mniej niż 15 minut dla każdego ze składników.

Środki podejmowane w przypadku przypadkowej ekspozycji

- W razie przypadkowej ekspozycji należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z materiałem pochodzącym od człowieka. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły być w kontakcie z produktem leczniczym Breyanzi, należy odkazić za pomocą odpowiedniego środka do dezynfekcji.

Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

- Niezużyty produkt leczniczy oraz wszystkie materiały będące w kontakcie z produktem leczniczym Breyanzi (odpady płynne i stałe) należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, stosując się do lokalnych przepisów dotyczących materiałów pochodzących od człowieka.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1631/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 kwietnia 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI
CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznych substancji czynnych

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

Celgene Corporation
556 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- ### **• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Najważniejsze informacje:

Dostępność tocilizumabu i spełnianie przez ośrodek kryteriów kwalifikacyjnych w ramach programu kontrolowanej dystrybucji

Zgodnie z warunkami programu kontrolowanej dystrybucji podmiot odpowiedzialny zapewni spełnienie kryteriów kwalifikacyjnych przez szpitale i współpracujące z nimi ośrodki, które wydają produkt leczniczy Breyanzi, poprzez:

- zapewnienie na terenie ośrodka niezwłocznego dostępu do jednej dawki tocilizumabu na każdego pacjenta przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Breyanzi. Ośrodek leczniczy musi także być w stanie uzyskać dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym przypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków, należy zadbać o to, aby w ośrodku dostępne były odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu;
- ukończenie programu szkoleniowego przez pracowników służby zdrowia zaangażowanych w leczenie pacjenta.

Program szkoleniowy

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Breyanzi do obrotu w poszczególnych państwach członkowskich podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym krajowym organem regulacyjnym treść oraz format materiałów szkoleniowych.

Program szkoleniowy dla pracowników służby zdrowia

Wszystkim pracownikom służby zdrowia, którzy mają przepisywać, wydawać i podawać produkt leczniczy Breyanzi, należy dostarczyć przewodnik dla pracowników służby zdrowia zawierający informacje na temat:

- rozpoznawania zespołu uwalniania cytokin (CRS) i ciężkich, neurologicznych działań niepożądanych, w tym ICANS;
- postępowania w przypadku wystąpienia CRS i ciężkich, neurologicznych działań niepożądanych, w tym ICANS;
- odpowiedniego monitorowania CRS i ciężkich, neurologicznych działań niepożądanych, w tym ICANS;
- przekazywania pacjentom wszelkich istotnych informacji;
- zapewnienia na terenie ośrodka niezwłocznego dostępu do jednej dawki tocilizumabu na każdego pacjenta przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Breyanzi. Ośrodek leczniczy musi być w stanie uzyskać dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po

podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym przypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków, należy zadbać o to, aby w ośrodku dostępne były odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu;

- ryzyka wtórnego nowotworu złośliwego z limfocytów T;
- danych kontaktowych umożliwiających kontakt w związku z badaniem próbek guza po wystąpieniu nowotworu wtórnego z limfocytów T;
- badania obejmującego długotrwałą obserwację skuteczności i bezpieczeństwa stosowania oraz znaczenia włączenia się w takie badanie;
- dopilnowania, by działania niepożądane były odpowiednio i właściwie zgłaszane;
- dopilnowania, by przekazywano dokładne instrukcje dotyczące procedury rozmrażania.

Program szkoleniowy dla pacjentów

Wszyscy pacjenci, którzy otrzymują produkt leczniczy Breyanzi, otrzymają kartę pacjenta zawierającą najważniejsze informacje na temat następujących kwestii:

- ryzyko wystąpienia zespołu uwalniania cytokin i ciężkich, neurologicznych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Breyanzi;
- konieczność niezwłocznego zgłaszania lekarzowi prowadzącemu objawów podejrzanego wystąpienia zespołu uwalniania cytokin i objawów toksyczności neurologicznej;
- konieczność pozostawania w pobliżu miejsca, w którym podano produkt leczniczy Breyanzi, przez co najmniej 4 tygodnie po podaniu infuzji produktu leczniczego Breyanzi;
- konieczności posiadania przy sobie przez cały czas karty dla pacjenta;
- przypomnienie pacjentom o konieczności okazania karty pacjenta wszystkim pracownikom ochrony zdrowia, w tym w sytuacjach nagłych; karta zawiera wiadomość dla pracowników ochrony zdrowia, że pacjent był leczony produktem leczniczym Breyanzi;
- karta zawiera pola do zapisania danych kontaktowych lekarza przepisującego lek i numeru serii produktu leczniczego.

• **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
W celu dalszej oceny spójności jakości produktu i wyników klinicznych podmiot odpowiedzialny przedłoży analizę serii i odpowiednie dane dotyczące bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności z co najmniej trzydziestu (30) partii gotowego produktu leczniczego Breyanzi stosowanego w leczeniu pacjentów objętych nieinterwencyjnym badaniem opartym na wtórnym wykorzystaniu danych z istniejących rejestrów, zgodnie z ustalonym protokołem. Na podstawie tych danych podmiot odpowiedzialny powinien również przedstawić ocenę potrzeby zmiany specyfikacji produktu końcowego. Raporty okresowe należy dostarczyć po około 15 partiach, a wszelkie istotne wyniki wykraczające poza trend należy bezzwłocznie zgłaszać.	Okresowe raporty do przedłożenia zgodnie z RMP. Sprawozdanie końcowe: 31 grudnia 2026 r.
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. <i>non-interventional post-authorisation safety study</i> , PASS): W celu dalszego scharakteryzowania długotrwałego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Breyanzi w zatwierdzonych wskazaniach podmiot odpowiedzialny przeprowadzi badanie prospektywne i przedłoży jego wyniki w oparciu o dane z rejestru, zgodnie z ustalonym protokołem.	Okresowe raporty do przedłożenia zgodnie z RMP. Sprawozdanie końcowe: IV kwartał 2043 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ komórek/ml / $1,1-70 \times 10^6$ komórek/ml, dyspersja do infuzji
lizokaptagen maraleucel (żywotne limfocyty T CAR+)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Autologiczne ludzkie limfocyty T zmodyfikowane genetycznie wektorem lentiwirusowym, kodującym chimeryczny receptor antygenowy (CAR) skierowany przeciwko antygenowi CD19, obejmujące dwa składniki: składnik z komórkami CD8+ i składnik z komórkami CD4+, każdy o stężeniu $1,1-70 \times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+/ml.

Produkt zawiera komórki pochodzenia ludzkiego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki: Cryostor CS10, sodu chlorek, sodu glukonian, sodu octan trójwodny, potasu chlorek, magnezu chlorek, albumina ludzka, N-acetylo-DL-tryptofan, kwas kaprylowy, woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka załączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji

Zawiera: 1–4 fiolek składnika z komórkami CD8+ i 1–4 fiolek składnika z komórkami CD4+.
Zawartość: 4,6 ml dyspersji komórek/fiolkę.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie.

Nie poddawać napromienianiu.

NIE stosować filtra antyleukocytarnego.

Przed zastosowaniem produktu należy przeczytać informacje w ulotce dołączonej do opakowania oraz świadectwie zwolnienia do infuzji.

WSTRZYMAĆ się z infuzją do momentu potwierdzenia tożsamości pacjenta.

Składnik z komórkami CD8+ podawać jako pierwszy.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

	Składnik z komórkami CD8+	Składnik z komórkami CD4+
Termin ważności (EXP)		

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym w parach ciekłego azotu ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).
Nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Lek zawiera komórki ludzkiej krwi.
Niezużyty produkt leczniczy i odpady należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1631/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Potwierdzić tożsamość pacjenta

SEC:

Imię:

Nazwisko:

Data urodzenia:

JOIN:

Aph ID/DIN:

	Składnik z komórkami CD8+	Składnik z komórkami CD4+
Nr serii (Lot)		

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA WEWNĘTRZNYM PUDEŁKU TEKSTUROWYM

PUDEŁKO TEKSTUROWE (SKŁADNIK Z KOMÓRKAMI CD8+)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ komórek/ml / $1,1-70 \times 10^6$ komórek/ml, dyspersja do infuzji
lizokaptagen maraleucel (żywotne limfocyty T CAR+)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Autologiczne ludzkie limfocyty T zmodyfikowane genetycznie wektorem lentiwirusowym,
kodującym chimeryczny receptor antygenowy (CAR) skierowany przeciwko antygenowi CD19
Składnik z komórkami CD8+

Fiolka zawiera $5,1-322 \times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+ w 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ komórek/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki: Cryostor CS10, sodu chlorek, sodu glukonian, sodu octan trójwodny, potasu chlorek, magnezu chlorek, albumina ludzka, N-acetylo-DL-tryptofan, kwas kaprylowy, woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji patrz opakowanie zewnętrzne i ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji

1-4 fiolek żywotnych limfocytów T CAR+ (składnik z komórkami CD8+).

Zawartość: 4,6 ml dyspersji komórek/fiolkę.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie.

Nie poddawać napromienianiu.

NIE stosować filtra antyleukocytarnego.

Przed zastosowaniem produktu należy przeczytać informacje na zewnętrznym pudełku tekstowym, w świadectwie zwolnienia do infuzji oraz w ulotce dołączonej do opakowania.

1. CD8+ podawać w pierwszej kolejności.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym w parach ciekłego azotu ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).
Nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Lek zawiera komórki ludzkiej krwi. Niezużyty produkt leczniczy i odpady należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1631/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Potwierdzić tożsamość pacjenta
Imię:
Nazwisko:
Data urodzenia:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D
--

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA WEWNĘTRZNYM PUDEŁKU TEKSTUROWYM

PUDEŁKO TEKSTUROWE (SKŁADNIK Z KOMÓRKAMI CD4+)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ komórek/ml / $1,1-70 \times 10^6$ komórek/ml, dyspersja do infuzji
lizokaptagen maraleucel (żywotne limfocyty T CAR+)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Autologiczne ludzkie limfocyty T zmodyfikowane genetycznie wektorem lentiwirusowym,
koduującym chimeryczny receptor antygenowy (CAR) skierowany przeciwko antygenowi CD19

Składnik z komórkami CD4+

Fiolka zawiera $5,1-322 \times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+ w 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ komórek/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki: Cryostor CS10, sodu chlorek, sodu glukonian, sodu octan trójwodny, potasu chlorek, magnezu chlorek, albumina ludzka, N-acetylo-DL-tryptofan, kwas kaprylowy, woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji patrz opakowanie zewnętrzne i ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji

1-4 fiolek żywotnych limfocytów T CAR+ (składnik z komórkami CD4+).

Zawartość: 4,6 ml dyspersji komórek/fiolkę.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie.

Nie poddawać napromienianiu.

NIE stosować filtra antyleukocytarnego.

Przed zastosowaniem produktu należy przeczytać informacje na zewnętrznym pudełku tekstowym, w świadectwie zwolnienia do infuzji oraz w ulotce dołączonej do opakowania.

2. CD4+ podawać w drugiej kolejności.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym w parach ciekłego azotu ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).
Nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Lek zawiera komórki ludzkiej krwi. Niezużyty produkt leczniczy i odpady należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1631/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Potwierdzić tożsamość pacjenta
Imię:
Nazwisko:
Data urodzenia:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D
--

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI (SKŁADNIK Z KOMÓRKAMI CD8+)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ komórek/ml / $1,1-70 \times 10^6$ komórek/ml, infuzja
lizokaptagen maraleucel (żywotne limfocyty T CAR+)
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

1. CD8+ podawać w pierwszej kolejności.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Potwierdzić tożsamość pacjenta

Imię:

Nazwisko:

Data urodzenia:

JOIN:

Aph ID/DIN:

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Składnik z komórkami CD8+ $5,1-322 \times 10^6$ komórek/4,6 ml

6. INNE

Tylko do stosowania autologicznego.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI (SKŁADNIK Z KOMÓRKAMI CD4+)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Breyanzi 1,1–70 × 10⁶ komórek/ml / 1,1–70 × 10⁶ komórek/ml, infuzja
lizokaptagen maraleucel (żywotne limfocyty T CAR+)
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

2. CD4+ podawać w drugiej kolejności.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Potwierdzić tożsamość pacjenta

Imię:

Nazwisko:

Data urodzenia:

JOIN:

Aph ID/DIN:

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Składnik z komórkami CD4+ 5,1–322 × 10⁶ komórek/4,6 ml.

6. INNE

Tylko do stosowania autologicznego.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE W ŚWIADECTWIE ZWOLNIENIA DO INFUZJI (RfIC)
ZAŁĄCZONYM DO KAŻDEJ WYSYŁKI DLA POJEDYNCZEGO PACJENTA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ komórek/ml / $1,1-70 \times 10^6$ komórek/ml, dyspersja do infuzji
lizokaptagen maraleucel (żywotne limfocyty T CAR+)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Autologiczne ludzkie limfocyty T zmodyfikowane genetycznie wektorem lentiwirusowym, kodującym chimeryczny receptor antygenowy (CAR) skierowany przeciwko antygenowi CD19, obejmujące dwa składniki: składnik z komórkami CD8+ i składnik z komórkami CD4+, każdy o stężeniu $1,1-70 \times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+/ml.

3. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK ORAZ DAWKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dyspersja do infuzji

1–4 fiolek żywotnych limfocytów T CAR+

Zawartość: 4,6 ml dyspersji komórek/fiolkę.

Składnik z komórkami CD8+

Składnik z komórkami CD4+

Fiolka zawiera $5,1-322 \times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+ w 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ komórek/ml).

Dawka produktu leczniczego:

Pełne instrukcje dotyczące dawkowania patrz Informacje o Produkcie. Arkusz weryfikacji dawki podano na końcu tego świadectwa zwolnienia do infuzji (RfIC).

Dawka	[pole zmienne] $\times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+			
Stężenie żywotnych limfocytów T CAR+	[pole zmienne] $\times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+/ml			
Całkowita objętość do podania	[pole zmienne] ml	Wymagana liczba fiolek:		[pole zmienne]
Objętość do pobrania z każdej fiołki	pierwsza fiołka	[pole zmienne] ml	trzecia fiołka	[pole zmienne] ml lub ☒ Nd.
	druga fiołka	[pole zmienne] ml lub ☒ Nd.	czwarta fiołka	[pole zmienne] ml lub ☒ Nd.
Ważne: Należy używać jednej strzykawki do każdej fiołki. Należy dopilnować, by podano w infuzji tylko objętość określoną w pozycji „Objętość do pobrania z każdej fiołki”.				

Etykieta lub etykiety strzykawek załączone w opakowaniu

Objętości infuzji składnika z komórkami CD8+ według strzykawek i etykiet strzykawek
Objętości infuzji składnika z komórkami CD4+ według strzykawek i etykiet strzykawek

Uwaga: Należy używać jednej strzykawki do każdej fiołki. Należy dopilnować, by podano w infuzji tylko objętość określoną w pozycji „Objętość do pobrania z każdej fiołki”.

Objętość pierwszej strzykawki [pole zmienne] ml	Tutaj przykleić etykietę strzykawki nr 1 na składnik z komórkami CD8+ Tutaj przykleić etykietę strzykawki nr 1 na składnik z komórkami CD4+ Oderwać tutaj
Objętość drugiej strzykawki [pole zmienne] ml LUB USUNĄĆ	Tutaj przykleić etykietę strzykawki nr 2 na składnik z komórkami CD8+ Tutaj przykleić etykietę strzykawki nr 2 na składnik z komórkami CD4+ Oderwać tutaj
Objętość trzeciej strzykawki [pole zmienne] ml LUB USUNĄĆ	Tutaj przykleić etykietę strzykawki nr 3 na składnik z komórkami CD8+ Tutaj przykleić etykietę strzykawki nr 3 na składnik z komórkami CD4+ Oderwać tutaj
Objętość czwartej strzykawki [pole zmienne] ml LUB USUNĄĆ	Tutaj przykleić etykietę strzykawki nr 4 na składnik z komórkami CD8+ Tutaj przykleić etykietę strzykawki nr 4 na składnik z komórkami CD4+ Oderwać tutaj

4. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z informacjami o produkcie przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

Nie poddawać napromienianiu.

NIE stosować filtra antyleukocytarnego.

Przed zastosowaniem produktu należy przeczytać informacje na zewnętrznym pudełku tekturowym, w świadectwie zwolnienia do infuzji (RfIC) oraz w ulotce dołączonej do opakowania.

5. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

NALEŻY ZACHOWAĆ TEN DOKUMENT I UDOSTĘPNIĆ GO W TRAKCIE PRZYGOTOWAŃ DO PODANIA PRODUKTU LECZNICZEGO BREYANZI.

Aby zgłosić wątpliwości lub zadać pytania, należy zadzwonić pod numer:

Zachować kopię tego formularza w dokumentacji medycznej pacjenta.

Tylko do stosowania autologicznego.

6. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym w parach ciekłego azotu ($\leq -130^{\circ}\text{C}$). Nie zamrażać ponownie.

7. TERMIN WAŻNOŚCI I INNE INFORMACJE DOTYCZĄCE SERII

Informacje o Produkcji

Wytwórca:	
Data wytworzenia:	
Termin ważności:	

8. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Lek zawiera komórki ludzkiej krwi. Niezużyty produkt leczniczy i odpady należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka.

9. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Dane pacjenta

Imię:		Nazwisko:	
Data urodzenia:		Numer serii:	
JOIN:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

10. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

11. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1631/001

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Breyanzi 1,1–70 × 10⁶ komórek/ml / 1,1–70 × 10⁶ komórek/ml, dyspersja do infuzji
lizokaptagen maraleucel (żywotne limfocyty T CAR+ [ang. *chimeric antigen receptor*, CAR])

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wyda pacjentowi kartę pacjenta. Należy uważnie zapoznać się z jej treścią i przestrzegać zawartych tam instrukcji.
- Kartę pacjenta należy zawsze okazywać lekarzowi lub pielęgniarce oraz personelowi szpitala w momencie przyjęcia.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Breyanzi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Breyanzi
3. Jak podawany jest lek Breyanzi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Breyanzi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Breyanzi i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Breyanzi

Lek Breyanzi, którego substancją czynną jest lizokaptagenu maraleucel, to rodzaj leku stosowanego w ramach „leczenia komórkami zmodyfikowanymi genetycznie”.

Lek Breyanzi wytwarzany jest z własnych krwinek białych pacjenta. Pobiera się pewną objętość krwi pacjenta i oddziela krwinki białe. Krwinki białe zostają następnie wysłane do laboratorium w celu modyfikacji i przygotowania leku Breyanzi.

W jakim celu stosuje się lek Breyanzi

Lek Breyanzi stosuje się w leczeniu osób dorosłych z rodzajem nowotworu krwi zwanego chłoniakiem, który zajmuje tkankę limfatyczną i prowadzi do niekontrolowanego wzrostu białych krwinek. Lek Breyanzi stosuje się w leczeniu:

- rozlanego chłoniaka z dużych komórek B,
- chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości,
- pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B,
- chłoniaka grudkowego stopnia 3B.

Jak działa lek Breyanzi

- Komórki w leku Breyanzi zostały zmodyfikowane genetycznie tak, aby rozpoznawać komórki chłoniaka w organizmie pacjenta.
- Gdy komórki zawarte w leku zostają wprowadzone z powrotem do krwi, mogą one rozpoznać i zaatakować komórki chłoniaka.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Breyanzi

Kiedy nie stosować leku Breyanzi

- jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek ze składników tego leku (wymienionych w punkcie 6); jeżeli pacjent uważa, że może mieć uczulenie, należy skonsultować się z lekarzem;
- jeżeli pacjenta nie można poddać leczeniu (tzw. chemioterapii limfodeplecyjnej) zmniejszającemu liczbę białych krwinek w krwi (patrz także punkt 3 „Jak podawany jest lek Breyanzi”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Breyanzi należy omówić to z lekarzem, jeśli:

- u pacjenta występują problemy z płucami lub z sercem;
- pacjent ma niskie ciśnienie krwi;
- u pacjenta występuje zakażenie lub inny stan zapalny; zakażenie zostanie wyleczone przed podaniem pacjentowi leku Breyanzi;
- u pacjenta wykonano przeszczepienie komórek macierzystych od innej osoby w ciągu ostatnich 4 miesięcy — przeszczepione komórki mogą zaatakować organizm (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi), wywołując takie objawy jak wysypka, nudności, wymioty, biegunka i krwawe stolce;
- pacjent zauważy zaostrzenie objawów choroby nowotworowej; do takich objawów mogą należeć: gorączka, osłabienie, nocne poty, nagłe zmniejszenie masy ciała;
- u pacjenta stwierdzono zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub typu C bądź ludzkim wirusem upośledzenia odporności (ang. *human immunodeficiency virus*, HIV);
- pacjentowi podano szczepionkę w ciągu ostatnich 6 tygodni lub planuje się podanie szczepionki w ciągu najbliższych kilku miesięcy; więcej informacji podano w punkcie **Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje** poniżej.

Jeżeli pacjenta dotyczy którykolwiek z powyższych punktów (albo gdy nie ma co do tego pewności), należy omówić to z lekarzem przed przyjęciem leku Breyanzi.

U pacjentów, którzy stosowali lek Breyanzi, mogą wystąpić nowe rodzaje nowotworów. Pojawiły się doniesienia o wystąpieniu nowotworu, który zaczyna rozwijać się w limfocytach T, rodzaju białych krwinek, u pacjentów, którzy byli leczeni produktem Breyanzi i podobnymi lekami. Jeśli u pacjenta pojawi się jakikolwiek nowy obrzęk gruczołów (węzłów chłonnych) lub wystąpią zmiany skórne, takie jak nowa wysypka lub guzki, należy zwrócić się do lekarza.

Testy i badania

Zanim pacjentowi podany zostanie lek Breyanzi, lekarz:

- zbada płuca i serce pacjenta oraz zmierzy jego ciśnienie krwi;
- sprawdzi, czy pacjent nie ma objawów zakażenia; wszelkie zakażenia zostaną wyleczone przed podaniem pacjentowi leku Breyanzi;
- sprawdzi, czy pacjent nie ma objawów choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, która może wystąpić po przeszczepieniu komórek macierzystych od innej osoby;
- zbada zawartości kwasu moczowego i liczbę komórek nowotworowych we krwi pacjenta. Pozwoli to stwierdzić, czy u pacjenta jest możliwe wystąpienie stanu zwanego zespołem rozpadu guza. Pacjent może otrzymać leki zapobiegające wystąpieniu tego stanu;
- sprawdzi, czy nastąpiło pogorszenie choroby nowotworowej;
- sprawdzi, czy pacjent nie jest zakażony wirusem zapalenia wątroby typu B lub C bądź wirusem HIV.

Po podaniu leku Breyanzi

- Jeżeli u pacjenta wystąpią pewne ciężkie działania niepożądane, należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, gdyż mogą one wymagać leczenia. Patrz „Ciężkie działania niepożądane” w punkcie 4.
- Lekarz będzie regularnie kontrolował liczbę krwinek pacjenta, ponieważ może dojść do jej zmniejszenia.
- Należy pozostać w pobliżu ośrodka leczniczego, w którym pacjentowi podano lek Breyanzi, przez co najmniej 4 tygodnie. Patrz punkty 3 i 4.
- Nie wolno oddawać krwi, narządów, tkanek ani komórek do przeszczepienia.

Pacjent zostanie poproszony o udział w badaniu rejestrowym przez co najmniej 15 lat w celu uzyskania dodatkowych informacji na temat długoterminowego działania leku Breyanzi.

Dzieci i młodzież

Leku Breyanzi nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Breyanzi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach dostępnych bez recepty.

Informacje dotyczące leków, które zostaną podane pacjentowi przed podaniem leku Breyanzi, zamieszczono w punkcie 3.

Leki, które oddziałują na układ odpornościowy

Zanim pacjentowi będzie podany lek Breyanzi, pacjent musi powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, jeżeli przyjmuje jakiegokolwiek leki, które osłabiają układ odpornościowy, takie jak:

- kortykosteroidy.

Leki te mogą osłabiać działanie leku Breyanzi.

Inne leki stosowane w leczeniu nowotworów

Niektóre leki przeciwnowotworowe mogą osłabiać działanie leku Breyanzi. Lekarz rozważy, czy pacjent będzie potrzebował innych sposobów leczenia nowotworu.

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje

Zabronione jest przyjmowanie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje:

- w ciągu 6 tygodni przed zastosowaniem krótkiego cyklu chemioterapii (zwanej chemioterapią limfodeplecyjną) w celu przygotowania organizmu pacjenta na przyjęcie leku Breyanzi;
- w trakcie leczenia lekiem Breyanzi;
- po leczeniu, gdy układ odpornościowy powraca do normy.

Jeżeli pacjent musi przyjąć jakiegokolwiek szczepionki, należy omówić to z lekarzem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed otrzymaniem tego leku lub chemioterapii limfodeplecyjnej. Wpływ leku Breyanzi na kobiety w ciąży lub karmiące piersią nie jest znany i lek może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku albo dziecku karmionemu piersią.

- Jeżeli pacjentka jest w ciąży albo podejrzewa, że może być w ciąży po przyjęciu leku Breyanzi, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.
- Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentki zostanie wykonany test ciążowy. Lek Breyanzi zostanie podany wyłącznie wtedy, gdy wyniki testu wskażą, że pacjentka nie jest w ciąży.

Należy porozmawiać z lekarzem o potrzebie stosowania antykoncepcji.

Pacjentki, które przyjęły lek Breyanzi, muszą porozmawiać o ciąży z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać czynności wymagających zachowania czujności przez co najmniej 8 tygodni po zastosowaniu leczenia. Lek Breyanzi może powodować senność, zmniejszoną uwagę, dezorientację i napady drgawek.

Lek Breyanzi zawiera sód, potas i dimetylosulfotlenek (DMSO)

Lek zawiera do 12,5 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiolece. Odpowiada to 0,6% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. W pojedynczej dawce może zostać podanych do 8 fiolek tego leku, które łącznie zawierają 100 mg sodu, czyli 5% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Lek zawiera do 0,2 mmol (albo 6,5 mg) potasu na dawkę. Lekarz weźmie zawartość potasu pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.

Lek zawiera także DMSO, który może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości.

3. Jak podawany jest lek Breyanzi

Karta pacjenta

- Lekarz wyda pacjentowi kartę pacjenta. Należy uważnie zapoznać się z jej treścią i przestrzegać zawartych tam instrukcji.
- Kartę pacjenta należy zawsze okazywać lekarzowi lub pielęgniарce oraz personelowi szpitala w momencie przyjęcia.

Pobranie krwi w celu wytworzenia leku Breyanzi z własnych krwinek białych pacjenta

Lek Breyanzi wytwarzany jest z własnych krwinek białych pacjenta.

- Przy użyciu rurki (cewnika) umieszczonej w żyłę pacjenta lekarz pobierze od pacjenta krew. Z krwi pacjenta oddzielone zostaną niektóre krwinki białe. Pozostała krew zostanie z powrotem wprowadzona do organizmu pacjenta. Zabieg ten nosi nazwę leukaferazy i może trwać od 3 do 6 godzin. Może być konieczne powtórzenie tego procesu.
- Krwinki białe pacjenta zostaną następnie wysłane w celu przygotowania leku Breyanzi.

Inne leki, które pacjent będzie przyjmował przed podaniem leku Breyanzi

- Kilka dni przed podaniem pacjentowi leku Breyanzi pacjent otrzyma krótki cykl chemioterapii. Ma to na celu eliminację pozostałych krwinek białych.
- Na krótko przed podaniem leku Breyanzi pacjent przyjmie paracetamol i lek przeciwhistaminowy. Ma to na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia reakcji na podanie infuzji i wystąpienia gorączki.

Jak podawany jest lek Breyanzi

- Lekarz sprawdzi, czy lek Breyanzi został wytworzony z własnej krwi pacjenta, sprawdzając, czy informacje dotyczące tożsamości pacjenta umieszczone na etykietach leku odpowiadają danym pacjenta.
- Lek Breyanzi podaje się w infuzji (w kroplówce) przez rurkę do żyły.
- Pacjent otrzyma infuzję komórek CD8+ i natychmiast potem infuzję komórek CD4+. Czas infuzji może być różny, ale zwykle wynosi mniej niż 15 minut dla każdego z dwóch rodzajów komórek.

Po podaniu leku Breyanzi

- Należy pozostać w pobliżu ośrodka leczniczego, w którym pacjentowi podano lek Breyanzi, przez co najmniej 4 tygodnie.
- W pierwszym tygodniu po podaniu leku pacjent będzie musiał zgłosić się do ośrodka leczniczego 2 do 3 razy, aby lekarz mógł sprawdzić, czy leczenie działa, oraz udzielić pacjentowi pomocy w razie wystąpienia działań niepożądanych. Patrz punkty 2 i 4.

Pominięcie wizyty

Aby umówić się na kolejną wizytę, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub ośrodkiem leczenia.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, także ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych po przyjęciu leku Breyanzi:

- gorączka, dreszcze, uczucie zmęczenia, szybkie lub nierówne bicie serca, uczucie zamroczenia i duszność — mogą to być objawy poważnego zaburzenia zwanego zespołem uwalniania cytokin;
- dezorientacja, zmniejszenie uwagi (obniżony poziom świadomości), trudności w mówieniu lub niewyraźna mowa, drżenie, uczucie niepokoju, zawroty głowy i ból głowy — mogą to być objawy stanu zwanego zespołem neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) lub zaburzeń układu nerwowego;
- uczucie ciepła, gorączka, dreszcze lub drżenie — mogą to być objawy zakażenia; Zakażenia mogą być wywoływane przez:
 - małą liczbę białych krwinek pomagających w zwalczaniu zakażeń lub
 - małe stężenia przeciwciał zwanych immunoglobulinami;
- uczucie silnego zmęczenia, osłabienia lub duszności — mogą to być objawy zmniejszenia liczby krwinek czerwonych (niedokrwistości);
- zwiększona skłonność do krwawień lub powstawania siniaków — mogą to być objawy zmniejszenia liczby elementów krwi zwanych płytkami krwi.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia któregokolwiek z powyższych działań niepożądanych po otrzymaniu leku Breyanzi, ponieważ może być konieczne pilne podjęcie leczenia.

Inne możliwe działania niepożądane

Bardzo częste: mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób

- problemy ze snem;
- niskie ciśnienie krwi, w tym takie objawy jak zawroty głowy, omdlenie lub zaburzenia widzenia;
- kaszel;
- nudności lub wymioty;
- biegunka lub zaparcia;
- ból brzucha;
- obrzęk kostek, ramion, nóg i twarzy.

Częste: mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób

- problemy z utrzymaniem równowagi lub chodzeniem;

- wysokie ciśnienie krwi, którego objawami mogą być: bardzo silny ból głowy, potliwość lub problemy ze snem;
- zmiany widzenia;
- zmiany w odczuwaniu smaku;
- udar mózgu lub miniudary;
- drętwienie i mrowienie stóp bądź rąk;
- drgawki lub napady drgawkowe;
- zakrzepy lub problemy z krzepnięciem krwi;
- krwawienie w jelitach;
- oddawanie mniejszej ilości moczu;
- reakcje na infuzję — takie jak zawroty głowy, gorączka i duszność;
- małe stężenie fosforanów we krwi;
- małe stężenie tlenu we krwi;
- wysypka.

Niezbyt częste: mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób

- nowy rodzaj nowotworu, który zaczyna rozwijać się w limfocytach T, rodzaju białych krwinek, (wtórny nowotwór złośliwy z limfocytów T);
- szybki rozpad komórek nowotworowych prowadzący do uwalniania toksycznych produktów rozpadu do krwiobiegu — objawem może być ciemne zabarwienie moczu oraz nudności lub ból od strony żołądka;
- ciężki stan zapalny — objawami mogą być: gorączka, wysypka, powiększenie wątroby, śledziony i węzłów chłonnych;
- osłabienie serca wywołujące duszność i obrzmienie kostek;
- obecność płynu wokół płuc;
- osłabienie mięśni twarzy;
- obrzęk mózgu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Breyanzi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełkach tekturowych i etykietce fiolki po: EXP.

Przechowywać w stanie zamrożonym w parach ciekłego azotu ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Breyanzi

- Substancją czynną leku jest lizokaptagen maraleucel. Każda fiolka 4,6 ml zawiera dyspersję żywotnych limfocytów T CAR+ (składnik z komórkami CD8+ lub składnik z komórkami CD4+) o stężeniu od $1,1 \times 10^6$ do 70×10^6 żywotnych limfocytów T CAR+/ml w każdym ze składników z komórkami. Opakowanie może zawierać maksymalnie 4 fiolki każdego ze składników: składnika z komórkami CD8+ i składnika z komórkami CD4+, zależnie od stężenia leku poddanego krioprezervacji.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to: Cryostor CS10 (zawierający dimetylosulfotlenek, czyli DMSO), sodu chlorek, sodu glukonian, sodu octan trójwodny, potasu chlorek, magnezu chlorek, albumina ludzka, N-acetylo-DL-tryptofan, kwas kaprylowy, woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2: „Lek Breyanzi zawiera sód, potas i dimetylosulfotlenek (DMSO)”.

Lek ten zawiera modyfikowane genetycznie ludzkie komórki krwi.

Jak wygląda lek Breyanzi i co zawiera opakowanie

Lek Breyanzi to dyspersja komórek do infuzji. Jest dostarczany w fiolkach z lekko nieprzezroczystą do nieprzezroczystej, bezbarwną do żółtej lub brązowawożółtą dyspersją. Każda fiolka zawiera 4,6 ml dyspersji składnika z komórkami z dodatnim odczynem CD8 lub CD4.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt leczniczy Breyanzi musi być transportowany w obrębie ośrodka w zamkniętym, odpornym na przebicie i szczelnym pojemniku.

Ten produkt leczniczy zawiera ludzkie komórki krwi. Pracownicy opieki zdrowotnej przygotowujący produkt leczniczy Breyanzi muszą więc stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice, odzież ochronną i okulary ochronne) w celu uniknięcia potencjalnej transmisji chorób zakaźnych.

Przygotowanie przed podaniem

Przed rozmrożeniem fiolek

- Potwierdzić zgodność tożsamości pacjenta z danymi identyfikacyjnymi pacjenta zamieszczonymi na pojemniku transportowym.
- Produkt leczniczy Breyanzi składa się z żywotnych limfocytów T CAR+ w postaci dwóch osobnych składników: jednego z komórkami CD8+ i jednego z komórkami CD4+; do każdego składnika załączone jest osobne świadectwo zwolnienia do infuzji (RfIC). Przeczytać świadectwo RfIC (zamocowane wewnątrz pojemnika transportowego), zawierające informacje na temat liczby potrzebnych strzykawk oraz objętości składnika z komórkami CD8+ i składnika z komórkami CD4+, które należy podać (etykiety strzykawk są załączone do świadectwa RfIC).
- Potwierdzić z wyprzedzeniem godzinę rozpoczęcia infuzji i dostosować początek rozmrażania produktu leczniczego Breyanzi, aby możliwe było podanie infuzji, gdy pacjent będzie gotowy.

Uwaga: Po wyjęciu fiolek z żywotnymi limfocytami T CAR+ (składnik z komórkami CD8+ i składnik z komórkami CD4+) z miejsca zamrożenia należy całkowicie rozmrozić komórki i podać je w ciągu 2 godzin.

Rozmrażanie fiolek

- Potwierdzić zgodność tożsamości pacjenta z danymi identyfikacyjnymi pacjenta zamieszczonymi na zewnętrznym pudełku tekturowym i w świadectwie zwolnienia do infuzji (RfIC).
- Wyjąć pudełko tekturowe zawierające składnik z komórkami CD8+ oraz pudełko tekturowe zawierające składnik z komórkami CD4+ z zewnętrznego pudełka tekturowego.
- Otworzyć wewnętrzne pudełka tekturowe i sprawdzić (obejrzeć), czy fiolka (fiolki) nie są uszkodzone. Jeśli fiolki są uszkodzone, skontaktować się z firmą.
- Delikatnie wyjąć fiolki z tekturowych pudełek, umieścić je na podkładce ochronnej i rozmrażać w temperaturze pokojowej. Wszystkie fiolki należy rozmrażać jednocześnie. **Uważać, aby składnik z komórkami CD8+ i składnik z komórkami CD4+ znajdowały się w osobnych miejscach.**

Przygotowanie dawki

- Zależnie od stężenia żywotnych limfocytów T CAR+ w każdym ze składników do uzyskania pełnej dawki może być konieczne użycie więcej niż jednej fiolki składnika z komórkami CD8+ i składnika z komórkami CD4+. Do każdej otrzymanej fiolki składnika z komórkami CD8+ lub CD4+ należy przygotować osobną strzykawkę.

Uwaga: Objętość, którą należy pobrać i podać w infuzji może być różna dla każdego składnika.

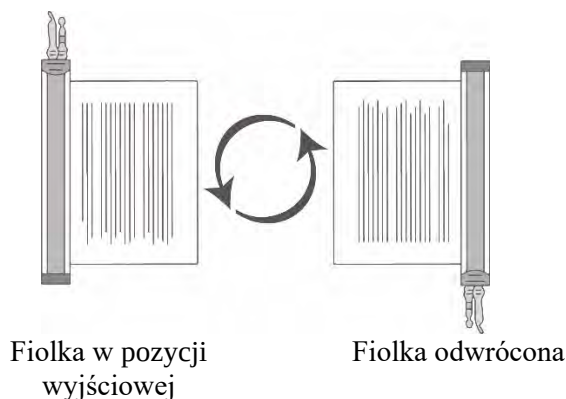
- Każda fiolka 5 ml zawiera całkowitą objętość do pobrania wynoszącą 4,6 ml składnika z limfocytami T CD8+ lub CD4+. Świadectwo RfIC dla każdego ze składników wskazuje objętość (w ml) komórek, którą należy pobrać do poszczególnych strzykawk. Należy użyć możliwie najmniejszej (od 1 ml do 5 ml) strzykawki z końcówką Luer Lock do pobrania podanej objętości z każdej fiolki. W przypadku objętości mniejszych niż 3 ml nie należy używać strzykawki 5 ml.
- **Najpierw przygotować strzykawkę lub strzykawki na składnik z komórkami CD8+.** Potwierdzić, że dane identyfikacyjne pacjenta na etykiecie strzykawki na składnik z komórkami CD8+ odpowiadają danym identyfikacyjnym pacjenta na etykiecie fiolki składnika z komórkami CD8+. Przykleić do strzykawki (strzykawk) etykiety na składnik z komórkami CD8+ przed pobraniem wymaganej objętości.

- Powtórzyć czynności w odniesieniu do składnika z komórkami CD4+.

Uwaga: Ważne jest potwierdzenie, czy pobrana objętość każdego ze składników z komórkami odpowiada objętości podanej w świadectwie zwolnienia do infuzji (RfIC).

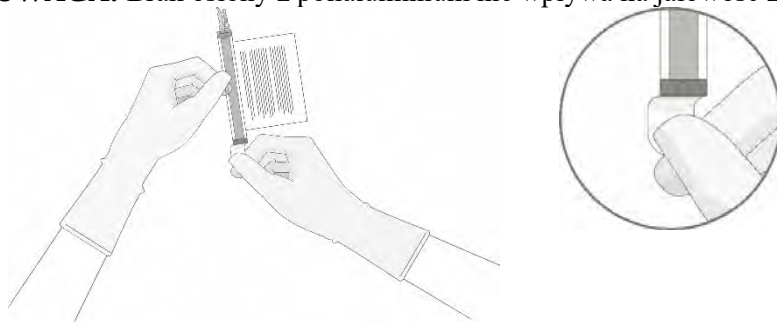
Pobranie wymaganej objętości komórek z każdej fiolki do oddzielnej strzykawki należy wykonać zgodnie z następującymi instrukcjami:

1. Trzymać rozmrożoną fiolkę lub fiolki pionowo i delikatnie odwrócić, aby wymieszać produkt zawierający komórki. Jeśli widoczne są jakiegokolwiek grudki, odwracać fiolkę lub fiolki tak długo, aż grudki ulegną rozproszeniu, a zawiesina komórek stanie się jednorodna.



2. Sprawdzić (obejrzeć) rozmrożoną fiolkę (lub fiolki), czy nie jest uszkodzona bądź nie przecieka. Nie używać fiolki, jeśli jest uszkodzona lub jeśli grudki nie ulegają rozproszeniu; skontaktować się z firmą. Płyn w fiolkach powinien być lekko nieprzezroczysty do nieprzezroczystego, bezbarwny do żółtego lub brązowawożółty.
3. Zdjąć osłonę z polialuminium (jeśli jest obecna) z dna fiolki i przetrzeć przegrodę wacikiem nasączonym alkoholem. Przed przejściem do kolejnego kroku pozostawić do wyschnięcia na powietrzu.

UWAGA: Brak osłony z polialuminium nie wpływa na jałowość zawartości fiolki.

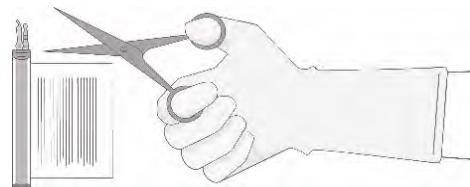


4. Trzymając fiolkę lub fiolki pionowo, przeciąć zgrzew rurki w górnej części fiolki bezpośrednio nad filtrem, aby otworzyć otwór odpowietrzający fiolki.

UWAGA: Należy uważać, żeby wybrać odpowiednią rurkę, zawierającą filtr. Należy przeciąć TYLKO rurkę zawierającą filtr.

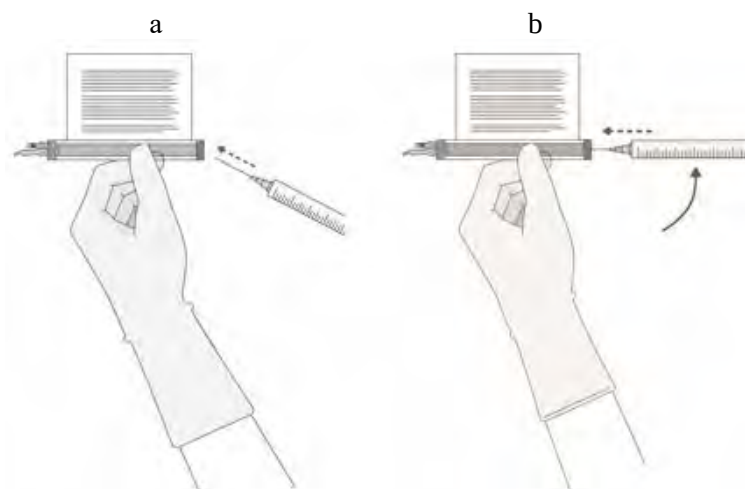


PRZECIĄĆ TUTAJ
Filtr

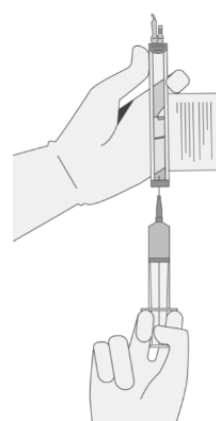


5. Przytrzymać igłę 20 G o długości 1–1½ cala (ok. 25–38 mm), kierując otwór w końcówce igły z dala od przegrody portu pobierania.

- Wprowadzić igłę w przegrodę pod kątem 45–60°, aby przekłuć przegrodę portu pobierania.
- Stopniowo zwiększać kąt nachylenia igły w miarę jej wprowadzania do fiolki.



6. **NIE DOPUSZCZAJĄC** do nabrania powietrza do strzykawki, powoli pobrać objętość docelową [określoną w świadectwie zwolnienia do infuzji (RfIC)].

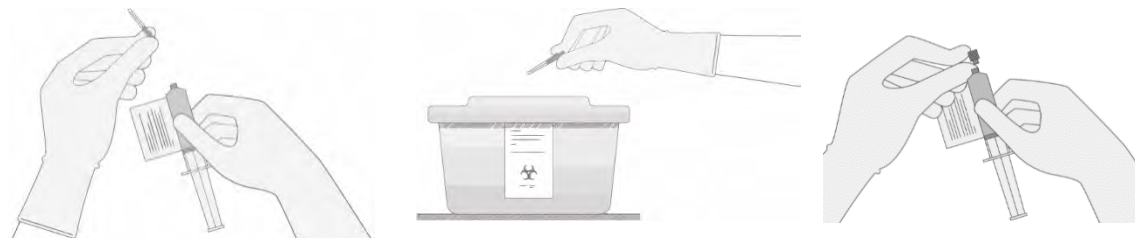


7. Przed przejściem do kolejnego etapu sprawdzić dokładnie, czy w strzykawce nie ma śladów cząstek. W razie obecności jakichkolwiek cząstek skontaktować się z firmą.

8. Sprawdzić, czy objętość składnika z komórkami CD8+/CD4+ odpowiada objętości tego składnika podanej w świadectwie zwolnienia do infuzji (RfIC).

Po zweryfikowaniu objętości obrócić fiolkę i strzykawkę do pozycji poziomej i wyjąć igłę i strzykawkę z fiolki.

Delikatnie odłączyć igłę od strzykawki i nakryć końcówkę strzykawki.



9. Trzymać fiolkę dalej w pozycji poziomej i z powrotem włożyć do pudełka tekturowego, aby nie dopuścić do wycieku z fiolki.
10. Usunąć niewykorzystaną część produktu leczniczego Breyanzi.

Podanie

- **NIE** stosować filtra antyleukocytarnego.
- Należy zapewnić dostępność tocilizumabu i wyposażenia ratunkowego przed rozpoczęciem infuzji i podczas okresu rekonwalescencji. W wyjątkowym przypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków, należy zadbać o to, aby w ośrodku dostępne były odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.
- Należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta jest zgodna z danymi identyfikacyjnymi pacjenta zamieszczonymi na etykiecie strzykawki załączonej do odpowiedniego świadectwa RfIC.
- Po pobraniu produktu leczniczego Breyanzi do strzykawek należy jak najszybciej przejść do ich podania. Całkowity czas od wyjęcia produktu leczniczego Breyanzi z miejsca zamrożenia do podania pacjentowi nie powinien przekraczać 2 godzin.
- Przed każdym podaniem składnika z komórkami CD8+ lub CD4+ i po podaniu należy podać dożylny roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, aby przepłukać wszystkie przewody zestawu do infuzji.
- Składnik z komórkami CD8+ należy podawać jako pierwszy. Całą objętość składnika z komórkami CD8+ podaje się dożylnie z szybkością infuzji wynoszącą około 0,5 ml/minutę, z zastosowaniem najbliższego portu lub odgałęzienia (piggyback).
- Jeśli do podania pełnej dawki składnika z komórkami CD8+ potrzeba więcej niż jednej strzykawki, należy podawać kolejno objętość każdej strzykawki, bez przerwy między podaniami (chyba że istnieje powód kliniczny wstrzymania dawki, np. reakcja na infuzję). Po podaniu składnika z komórkami CD8+ należy przepłukać przewody roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- Składnik z komórkami CD4+ należy podać natychmiast po zakończeniu podawania składnika z komórkami CD8+, wykonując te same kroki i stosując taką samą szybkość infuzji jak opisane dla składnika z komórkami CD8+. Po podaniu składnika z komórkami CD4+ przepłukać przewody roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, stosując objętość wystarczającą do oczyszczenia przewodów i długości cewnika dożylnego. Czas infuzji może być różny i zwykle wynosi mniej niż 15 minut dla każdego ze składników.

Środki podejmowane w przypadku przypadkowej ekspozycji

W razie przypadkowej ekspozycji należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z materiałem pochodzącym od człowieka. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły być w kontakcie z produktem leczniczym Breyanzi, należy odkazić za pomocą odpowiedniego środka do dezynfekcji.

Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego oraz wszelkie materiały, które miały kontakt z produktem leczniczym Breyanzi (odpady płynne i stałe), należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, stosując się do lokalnych przepisów dotyczących materiałów pochodzących od człowieka.