ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Breyanzi 1,1-70 × 10^6 células/ml / 1,1-70 × 10^6 células/ml dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1. Descrição geral

Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) é um medicamento à base de células autólogas, geneticamente modificadas, direcionado para CD19 que consiste em células T CD8+ e CD4+ purificadas, numa composição definida, que foram transduzidas separadamente *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral incompetente na replicação que expressa um recetor antigénico quimérico (CAR) anti-CD19, que compreende um domínio de ligação de um fragmento variável de cadeia única (scFv - *single chain variable fragment*) derivado de um anticorpo monoclonal de murino específico para CD-19 (mAb; FMC63) e uma porção do endodomínio 4-1BB co-estimulador e os domínios de sinalização da cadeia CD3 zeta (ζ) e um recetor do fator de crescimento epidérmico truncado (EGFRt) não funcional.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Breyanzi contém células T CAR positivas viáveis que consistem numa composição definida dos componentes celulares CD8+ e CD4+:

<u>Componente celular CD8+</u>

Cada frasco para injetáveis contém lisocabtagene maraleucel numa concentração específica para o lote de células T autólogas geneticamente modificadas para expressarem o recetor antigénico quimérico anti-CD19 (células T CAR positivas viáveis). O medicamento está acondicionado num ou mais frascos para injetáveis que contêm uma dispersão celular de 5,1-322 × 10^6 células T CAR positivas viáveis (1,1-70 × 10^6 células T CAR positivas viáveis/ml) suspensas numa solução de criopreservação.

Cada frasco para injetáveis contém 4,6 ml de componente celular CD8+.

<u>Componente celular CD4+</u>

Cada frasco para injetáveis contém lisocabtagene maraleucel numa concentração específica para o lote de células T autólogas geneticamente modificadas para expressarem o recetor antigénico quimérico anti-CD19 (células T CAR positivas viáveis). O medicamento está acondicionado num ou mais frascos para injetáveis que contêm uma dispersão celular de 5,1-322 × 10^6 células T CAR positivas viáveis (1,1-70 × 10^6 células T CAR positivas viáveis/ml) suspensas numa solução de criopreservação.

Cada frasco para injetáveis contém 4,6 ml de componente celular CD4+.

Podem ser necessários mais do que um frasco para injetáveis do componente celular CD8+ e/ou do componente celular CD4+ para se obter a dose de Breyanzi. O volume total a dosear e o número de frascos para injetáveis necessário poderá diferir para cada componente celular.

A informação quantitativa para cada componente celular do medicamento, incluindo o número de frascos para injetáveis (ver secção 6) a administrar, é apresentada no certificado de libertação para perfusão (RfIC – *Release for Infusion Certificate*) localizado no interior da tampa do recipiente criogénico utilizado para o transporte. O RfIC para cada componente inclui o volume total a dosear, o

número de frascos para injetáveis necessário e o volume a dosear de cada frasco para injetáveis, com base na concentração de células T CAR positivas viáveis criopreservadas.

Excipientes com efeito conhecido:

Este medicamento contém 12,5 mg de sódio, 6,5 mg de potássio e 0,35 ml (7,5% v/v) de dimetilsulfóxido por frasco para injetáveis (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão para perfusão (perfusão).

Dispersão ligeiramente opaca a opaca, incolor a amarelo ou amarelo-acastanhado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Breyanzi é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de células B de alto grau (LCBAG), linfoma primário do mediastino de grandes células B (LPMGCB) e linfoma folicular de grau 3B (LF3B) que recidivaram nos 12 meses após a conclusão da quimioimunoterapia de primeira linha ou que são refratários à mesma.

Breyanzi é indicado para o tratamento de doentes adultos com LDGCB, LPMGCB e LF3B refratários ou recidivantes, após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica.

Breyanzi é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma folicular (LF) refratário ou recidivante, após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica.

Breyanzi é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM) recidivante ou refratário após pelo menos duas linhas de terapêutica sistémica, incluindo um inibidor de tirosina quinase de Bruton (BTK).

4.2 Posologia e modo de administração

Breyanzi tem de ser administrado num centro de tratamento qualificado.

O tratamento deve ser iniciado sob a direção e supervisão de um profissional de saúde experiente no tratamento de doenças hematológicas malignas e com formação na administração e gestão de doentes tratados com Breyanzi.

Tem de estar disponível pelo menos uma dose de tocilizumab, por doente, para utilização em caso de síndrome de libertação de citocinas (SLC) e equipamento de emergência antes da perfusão de Breyanzi. O centro de tratamento tem de ter acesso a doses adicionais de tocilizumab no prazo de 8 horas de cada dose anterior. No caso excecional de tocilizumab não estar disponível devido a uma escassez listada no catálogo de escassez da Agência Europeia de Medicamentos, têm de estar disponíveis, antes da perfusão, medidas alternativas adequadas, em vez de tocilizumab, para tratar a SLC.

Posologia

Breyanzi destina-se a utilização autóloga (ver secção 4.4).

O tratamento consiste numa dose única para perfusão contendo uma dispersão para perfusão de células T CAR positivas viáveis num ou mais frascos para injetáveis.

A dose predefinida é de 100×10^6 células T CAR positivas viáveis (consistindo numa razão predefinida de 1:1 dos componentes celulares CD4+ e CD8+) num intervalo de 44-120 x 10^6 células T CAR positivas viáveis. Para informações adicionais sobre a dose, consulte o certificado de libertação para perfusão (RfIC) que acompanha o medicamento.

A disponibilidade de Breyanzi tem de ser confirmada antes do início da quimioterapia para linfodepleção.

Os doentes devem ser reavaliados clinicamente antes da administração da quimioterapia para linfodepleção e de Breyanzi para garantir que não existem motivos para adiar a terapêutica (ver secção 4.4).

Pré-tratamento (quimioterapia para linfodepleção)
Quimioterapia para linfodepleção, que consiste em 300 mg/m^2/dia de ciclofosfamida e 30 mg/m^2/dia de fludarabina, administrada por via intravenosa durante três dias. Consulte a informação de prescrição da ciclofosfamida e da fludarabina para informações sobre o ajuste da dose no compromisso renal.

Breyanzi deve ser administrado 2 a 7 dias após a conclusão da quimioterapia para linfodepleção.

Se houver um atraso superior a 2 semanas entre a conclusão da quimioterapia para linfodepleção e a perfusão de Breyanzi, então o doente deve voltar a ser tratado com quimioterapia para linfodepleção antes de receber a perfusão (ver secção 4.4).

Pré-medicação
Recomenda-se a administração de pré-medicação com paracetamol e difenidramina (25 a 50 mg por via intravenosa ou oral) ou outro anti-histamínico H1, 30 a 60 minutos antes da perfusão de Breyanzi para reduzir a possibilidade de uma reação à perfusão.

O uso profilático de corticosteroides sistémicos deve ser evitado uma vez que a sua utilização pode interferir com a atividade de Breyanzi (ver secção 4.4).

Monitorização após a perfusão

- Os doentes devem ser monitorizados 2-3 vezes durante a primeira semana após a perfusão para despistar sinais e sintomas de potencial SLC, acontecimentos neurológicos e outras toxicidades. Os médicos devem considerar a hospitalização aos primeiros sinais ou sintomas de SLC e/ou de acontecimentos neurológicos.

- A frequência de monitorização após a primeira semana deve ser efetuada de acordo com o critério do médico e deve continuar durante, pelo menos, 2 semanas após a perfusão.

- Os doentes devem ser instruídos a permanecer nas proximidades do centro de tratamento qualificado durante, pelo menos, 2 semanas após a perfusão.

<u>Populações especiais</u>

Doentes com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite B (VHB) e vírus da hepatite C (VHC)
Não existe experiência clínica em doentes com infeção ativa por VIH, VHB ou VHC.

O rastreio do VIH, VHB ativo e VHC ativo tem de ser realizado antes da colheita de células para fabrico. O material de leucaferese proveniente de doentes com infeção ativa por VIH ou VHC não será aceite para o fabrico (ver secção 4.4).

Compromisso renal
Não existe experiência clínica em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina ≤ 30 ml/min).

Idosos
Não são necessários ajustes posológicos em doentes com mais de 65 anos de idade.

População pediátrica
A segurança e eficácia de Breyanzi em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração

Breyanzi destina-se apenas a utilização intravenosa.

Preparação de Breyanzi
Antes de descongelar os frascos para injetáveis, tem de se confirmar que a identidade do doente corresponde aos identificadores exclusivos do doente no transportador, na embalagem exterior e no certificado de libertação para perfusão (RfIC). O número total de frascos para injetáveis a serem administrados tem de ser igualmente confirmado com a informação do rótulo específico do doente no certificado de libertação para perfusão (RfIC) (ver secção 4.4). A empresa tem de ser contactada imediatamente se existirem discrepâncias entre os rótulos e os identificadores do doente.

Administração
- **NÃO** utilize um filtro para linfodepleção.
- No caso excecional de tocilizumab não estar disponível devido a uma escassez listada no catálogo de escassez de medicamentos da Agência Europeia de Medicamentos, certifique-se de que o tocilizumab ou medidas alternativas, e o equipamento de emergência estão disponíveis antes da perfusão e durante o período de recuperação.
- Confirme se a identidade do doente corresponde aos identificadores do doente no rótulo da seringa fornecido no respetivo certificado de libertação para perfusão (RfIC).
- Assim que os componentes de Breyanzi forem introduzidos nas seringas, prossiga com a administração o mais cedo possível. O período total desde a remoção da conservação de congelação até à administração ao doente não deve exceder 2 horas.

Para instruções detalhadas sobre a preparação, administração, medidas a tomar em caso de exposição acidental e eliminação de Breyanzi, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

As contraindicações da quimioterapia para linfodepleção têm de ser tidas em consideração.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Têm de ser aplicados os requisitos de rastreabilidade dos medicamentos de terapia avançada de base celular. Para garantir a rastreabilidade, o nome do medicamento, o número do lote e o nome do doente tratado têm de ser conservados por um período de 30 anos após o prazo de validade do medicamento.

Utilização autóloga

Breyanzi destina-se exclusivamente a utilização autóloga e não pode, em circunstância alguma, ser administrado a outros doentes. Breyanzi não pode ser administrado se a informação nos rótulos do

medicamento e no certificado de libertação para perfusão (RfIC) não corresponder à identidade do doente.

Razões para adiar o tratamento

Devido aos riscos associados ao tratamento com Breyanzi, a perfusão deve ser adiada se um doente apresentar qualquer uma das seguintes condições:

- Acontecimentos adversos graves não resolvidos (especialmente acontecimentos pulmonares, acontecimentos cardíacos ou hipotensão), incluindo aqueles após quimioterapias anteriores.
- Infeções ativas não controladas ou doenças inflamatórias.
- Doença ativa do enxerto contra o hospedeiro (DEcH).

Em caso de atraso da perfusão de Breyanzi, ver secção 4.2.

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com Breyanzi não podem doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplante.

Linfoma do sistema nervoso central (SNC)

Não existe experiência com a utilização de Breyanzi em doentes com linfoma primário do SNC. A experiência clínica existente com a utilização de Breyanzi no linfoma secundário do SNC é limitada (ver secção 5.1).

Tratamento anterior com uma terapêutica anti-CD19

A experiência clínica existente com Breyanzi em doentes expostos a terapêutica anterior direcionada para CD19 é limitada (ver secção 5.1). Os dados clínicos disponíveis em doentes CD-19 negativos tratados com Breyanzi são limitados. Os doentes com estado CD-19 negativo determinado por imunohistoquímica poderão, mesmo assim, expressar CD19. Devem ser considerados os riscos e benefícios potenciais associados ao tratamento de doentes CD-19 negativos com Breyanzi.

Síndrome de libertação de citocinas

Pode ocorrer SLC, incluindo reações fatais ou com risco de vida, após a perfusão de Breyanzi. Para os doentes que receberam uma linha de terapêutica anterior para linfoma de grandes células B (LGCB), a mediana do tempo até ao início foi de 4 dias (intervalo: 1 a 63 dias, com o limite superior a dever-se ao início da SLC, sem febre, notificado num doente). Para os doentes que receberam duas ou mais linhas de terapêutica anteriores para LGCB, a mediana do tempo até ao início foi de 4 dias (intervalo: 1 a 14 dias). Para os doentes que receberam Breyanzi para LF, a mediana do tempo até ao início foi de 6 dias (intervalo: 1 a 17 dias). Para os doentes que receberam Breyanzi para LCM, a mediana do tempo até ao início foi de 4 dias (intervalo: 1 a 10 dias). Menos de metade dos doentes tratados com Breyanzi apresentaram algum grau de SLC (ver secção 4.8).

Em estudos clínicos, a carga tumoral elevada antes da perfusão de Breyanzi foi associada a uma incidência mais elevada de SLC.

Utilizou-se tocilizumab e/ou um corticosteroide para tratar a SLC após a perfusão de Breyanzi (ver secção 4.8).

Monitorização e tratamento da SLC
A SLC deve ser identificada com base na apresentação clínica. Os doentes devem ser avaliados e tratados para outras causas de febre, hipoxia e hipotensão.

Tem de estar disponível pelo menos uma dose de tocilizumab por doente no centro antes da perfusão de Breyanzi. O centro de tratamento deve ter acesso a uma dose adicional de tocilizumab no prazo de 8 horas de cada dose anterior. No caso excecional de tocilizumab não estar disponível devido a uma

escassez listada no catálogo de escassez da Agência Europeia de Medicamentos, o centro de tratamento tem de ter acesso a medidas alternativas adequadas, em vez de tocilizumab, para tratar a SLC. Os doentes devem ser monitorizados 2-3 vezes durante a primeira semana após a perfusão de Breyanzi no centro de tratamento qualificado para despistar sinais e sintomas de SLC. A frequência de monitorização após a primeira semana deve ser efetuada de acordo com o critério do médico e deve continuar durante, pelo menos, 2 semanas após a perfusão. Os doentes e os cuidadores devem ser informados sobre o potencial início tardio da SLC e instruídos a obter assistência médica imediata se os doentes apresentarem quaisquer sinais ou sintomas de SLC.

Ao primeiro sinal de SLC, deve ser instituído tratamento com cuidados de suporte, com tocilizumab ou com tocilizumab e corticosteroides, conforme indicado na Tabela 1. Breyanzi continua a expandir-se após a administração de tocilizumab e corticosteroides (ver secção 5.2).

Os doentes que apresentem SLC devem ser cuidadosamente monitorizados para controlo das funções cardíaca e dos órgãos até à resolução dos sintomas. No caso de SLC grave ou com risco de vida, deve ser considerada monitorização numa unidade de cuidados intensivos e terapêutica de suporte.

Deve considerar-se a avaliação para despistar a linfohistiocitose hemofagocítica/síndrome de ativação macrofágica (LHH/SAM) em doentes com SLC grave ou sem resposta. O tratamento da LHH/SAM deve ser administrado de acordo com as normas de orientação institucionais.

No caso de suspeita de toxicidade neurológica simultânea durante a SLC administre:

- Corticosteroides de acordo com a intervenção mais agressiva com base nos graus da SLC e de toxicidade neurológica indicados nas Tabelas 1 e 2
- Tocilizumab de acordo com o grau da SLC na Tabela 1
- Medicação anticonvulsivante de acordo com o grau de toxicidade neurológica indicado na Tabela 2.

Tabela 1: Graus da SLC e orientação do tratamento

Grau da SLC[a]	**Tocilizumab**	**Corticosteroides**[b]
Grau 1 Febre	Se tiver início 72 horas ou mais após a perfusão, tratar sintomaticamente. Se tiver início menos de 72 horas após a perfusão, considerar o tocilizumab na dose de 8 mg/kg IV durante 1 hora (não exceder 800 mg).	Se tiver início 72 horas ou mais após a perfusão, tratar sintomaticamente. Se tiver início menos de 72 horas após a perfusão, considerar dexametasona na dose de 10 mg IV em intervalos de 24 horas.

<table>
<tr><th>Grau da SLC[a]</th><th>Tocilizumab</th><th>Corticosteroides[b]</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Grau 2
Os sintomas requerem e respondem a uma intervenção moderada.

Febre, necessidade de oxigénio inferior a 40% da fração de oxigénio inspirado (FiO_2) ou hipotensão que responde a fluidos ou a uma dose baixa de um vasopressor ou toxicidade orgânica de Grau 2.</td><td>Administrar tocilizumab na dose de 8 mg/kg IV durante 1 hora (não exceder 800 mg).</td><td>Se tiver início 72 horas ou mais após a perfusão, considerar dexametasona na dose de 10 mg IV em intervalos de 12-24 horas.

Se tiver início menos de 72 horas após a perfusão, administrar dexametasona na dose de 10 mg IV em intervalos de 12-24 horas.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Se não houver melhoria ao fim de 24 horas ou no caso de progressão rápida, repetir o tocilizumab e aumentar a dose e frequência da dexametasona (10-20 mg IV em intervalos de 6 a 12 horas).

Se não houver melhoria ou no caso de continuação de progressão rápida, aumente a dose da dexametasona, mude para metilprednisolona em dose alta de 2 mg/kg, se necessário. Após 2 doses de tocilizumab, considere imunossupressores alternativos. Não exceda 3 doses de tocilizumab num período de 24 horas ou 4 doses no total.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Grau 3
Os sintomas requerem e respondem a uma intervenção agressiva.

Febre, necessidade de oxigénio superior ou igual a 40% da FiO_2 ou hipotensão que exige uma dose alta ou vários vasopressores ou toxicidade orgânica de Grau 3 ou hipertransaminasemia de Grau 4.</td><td>Como para o Grau 2.</td><td>Administrar dexametasona na dose de 10 mg IV em intervalos de 12 horas.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Se não houver melhoria ao fim de 24 horas ou no caso de progressão rápida da SLC, aumentar a dose de tocilizumab e de corticosteroides como para o Grau 2</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Grau 4
Sintomas com risco de vida.

Necessidade de suporte com ventilador ou hemodiálise veno-venosa contínua (CVVHD - continuous veno-venous haemodialysis) ou toxicidade orgânica de Grau 4 (excluindo hipertransaminasemia).</td><td>Como para o Grau 2.</td><td>Administrar dexametasona na dose de 20 mg IV em intervalos de 6 horas.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Se não houver melhoria ao fim de 24 horas ou no caso de progressão rápida da SLC, aumentar a dose de tocilizumab e de corticosteroides como para o Grau 2.</td></tr>
</table>

[a] Lee *et al* 2014.
[b] No caso de serem iniciados corticosteroides, continuar durante, pelo menos, 3 doses ou até à resolução completa de sintomas e considere a diminuição gradual do corticosteroide.

Reações adversas neurológicas

As toxicidades neurológicas, incluindo síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS), que podem ser fatais ou potencialmente fatais, ocorreram após o tratamento com Breyanzi, incluindo a sua ocorrência simultaneamente com SLC, após a resolução de SLC ou na ausência de SLC. Para os doentes que receberam uma linha de terapêutica anterior para LGCB, a mediana do tempo até ao início do primeiro acontecimento foi de 8 dias (intervalo: 1 a 63 dias), para os doentes que receberam duas ou mais linhas de terapêutica anteriores para LGCB, a mediana do tempo até ao início do primeiro acontecimento foi de 9 dias (intervalo: 1 a 66 dias), para os doentes que receberam Breyanzi para LF, a mediana do tempo até ao início do primeiro acontecimento foi de 8 dias (intervalo: 4 a 16 dias) e para os doentes que receberam Breyanzi para LCM, a mediana do tempo até ao início do primeiro acontecimento foi de 8 dias (intervalo: 1 a 25 dias). Os sintomas

neurológicos mais frequentes incluíram encefalopatia, tremores, afasia, delírio, tonturas e cefaleias (ver secção 4.8).

Monitorização e tratamento de toxicidades neurológicas
Os doentes devem ser monitorizados 2-3 vezes durante a primeira semana após a perfusão, no centro de tratamento qualificado, para despistar sinais e sintomas de toxicidades neurológicas. A frequência de monitorização após a primeira semana deve ser efetuada de acordo com o critério do médico e deve continuar durante, pelo menos, 2 semanas após a perfusão. Os doentes e os cuidadores devem ser informados sobre o potencial início tardio de toxicidades neurológicas e instruídos a obter assistência médica imediata se os doentes apresentarem quaisquer sinais ou sintomas de toxicidades neurológicas.

Em caso de suspeita de toxicidade neurológica, esta tem de ser tratada de acordo com as recomendações na Tabela 2. Devem ser excluídas outras causas de sintomas neurológicos, incluindo acontecimentos vasculares. Deve ser prestado tratamento intensivo com terapêutica de suporte para toxicidades neurológicas graves ou potencialmente fatais.

No caso de suspeita de SLC durante a toxicidade neurológica administre:
- Corticosteroides de acordo com a intervenção mais agressiva com base nos graus da SLC e de toxicidade neurológica indicados nas Tabelas 1 e 2
- Tocilizumab de acordo com o grau da SLC na Tabela 1
- Medicação anticonvulsivante de acordo com o grau de toxicidade neurológica indicado na Tabela 2.

Tabela 2: Graus de toxicidade neurológica (TN), incluindo ICANS, e orientação do tratamento

Grau de toxicidade neurológica, incluindo sintomas de apresentação[a]	**Corticosteroides e medicação anticonvulsivante**
Grau 1* Ligeira ou assintomática. ou Pontuação ICE de 7 a 9[b] ou Diminuição do nível de consciência[c]: desperta espontaneamente.	Iniciar medicação anticonvulsivante não sedativa (p. ex., levetiracetam) para profilaxia de convulsões. Se tiver início 72 horas ou mais após a perfusão, observar. Se tiver início menos de 72 horas após a perfusão, considerar dexametasona na dose de 10 mg IV em intervalos de 12 a 24 horas, durante 2-3 dias.
Grau 2* Moderada. ou Pontuação ICE de 3 a 6[b] ou Diminuição do nível de consciência[c]: desperta ao som de uma voz.	Iniciar medicação anticonvulsivante não sedativa (p. ex., levetiracetam) para profilaxia de convulsões. Dexametasona na dose de 10 mg IV em intervalos de 12 horas, durante 2-3 dias ou mais para sintomas persistentes. Considerar a redução gradual no caso de uma exposição total a corticosteroides superior a 3 dias. Se não houver melhoria após 24 horas ou se ocorrer agravamento da toxicidade neurológica, aumentar a dose e/ou a frequência da dexametasona até um máximo de 20 mg IV em intervalos de 6 horas. Se não houver melhoria decorridas mais 24 horas, ou se surgirem sintomas com progressão rápida ou complicações potencialmente fatais, administrar metilprednisolona (dose de carga de 2 mg/kg, seguida de 2 mg/kg administrados 4 vezes por dia; diminuir gradualmente durante 7 dias).

Grau de toxicidade neurológica, incluindo sintomas de apresentação[a]	**Corticosteroides e medicação anticonvulsivante**
Grau 3* Grave ou clinicamente significativa mas não imediatamente potencialmente fatal; hospitalização ou prolongamento; incapacitante. ou Pontuação ICE de 0 a 2[b] *se a pontuação ICE for 0, mas o doente estiver despertável (por exemplo, despertar com afasia global) e for capaz de efetuar a avaliação.* ou Diminuição do nível de consciência[c]: desperta apenas com um estímulo tátil, Ou convulsões[c], ou seja: • qualquer convulsão clínica, focal ou generalizada, que se resolve rapidamente, ou • convulsões não convulsivas no EEG que se resolvem com intervenção, Ou PIC elevada[c]: edema focal/local na neuroimagiologia.	Iniciar medicação anticonvulsivante não sedativa (p. ex., levetiracetam) para profilaxia de convulsões. Dexametasona na dose de 10 a 20 mg IV em intervalos de 8 a 12 horas. Os corticosteroides não são recomendados para cefaleias isoladas de Grau 3. Se não houver melhoria após 24 horas ou se ocorrer agravamento da toxicidade neurológica, aumentar a metilprednisolona (dose e frequência como para o Grau 2). Caso se suspeite de edema cerebral, considerar hiperventilação e terapêutica hiperosmolar. Administrar uma dose elevada de metilprednisolona (1-2 g, repetir em intervalos de 24 horas, se necessário; diminuir gradualmente conforme clinicamente indicado) e 1,5 g/m^2 de ciclofosfamida.

Grau de toxicidade neurológica, incluindo sintomas de apresentação[a]	Corticosteroides e medicação anticonvulsivante
Grau 4* Potencialmente fatal. ou Pontuação ICE[b] de 0 ou Diminuição do nível de consciência[c], ou seja: • o doente não está despertável ou necessita de estímulos táteis vigorosos ou repetitivos para despertar, ou • estupor ou coma, Ou convulsões[c], ou seja: • convulsão prolongada (> 5 min) potencialmente fatal, ou • convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem retorno ao início entre as mesmas, Ou achados motores[c]: • fraqueza motora focal profunda, como hemiparesia ou paraparesia, Ou PIC elevada/edema cerebral[c] com sinais/sintomas como: • edema cerebral difuso na neuroimagiologia, ou • postura descerebrada ou decorticada, ou • paralisia do VI nervo craniano, ou • papiledema, ou • tríade de Cushing.	Iniciar medicação anticonvulsivante não sedativa (p. ex., levetiracetam) para profilaxia de convulsões. Dexametasona na dose de 20 mg IV em intervalos de 6 horas. Se não houver melhoria após 24 horas ou se ocorrer agravamento da toxicidade neurológica, aumentar a metilprednisolona (dose e frequência como para o Grau 2). Caso se suspeite de edema cerebral, considerar hiperventilação e terapêutica hiperosmolar. Administrar uma dose elevada de metilprednisolona (1-2 g, repetir em intervalos de 24 horas, se necessário; diminuir gradualmente conforme clinicamente indicado) e 1,5 g/m^2 de ciclofosfamida.

EEG = eletroencefalograma; ICE = encefalopatia associada a células efetoras imunitárias; PIC = pressão intracraniana.
* Graus de acordo com NCI CTCAE ou ASTCT/ICANS
[a] A gestão é determinada pelo acontecimento mais grave, não atribuível a qualquer outra causa.
[b] Se o doente estiver despertável e for capaz de efetuar a avaliação ICE, avalie: Orientação (orientação quanto ao ano, mês, cidade, hospital = 4 pontos); Nomeação (nomear o nome de 3 objetos, por exemplo, apontar para o relógio, caneta, botão = 3 pontos); Seguir instruções (por exemplo, "mostre-me 2 dedos" ou "feche os olhos e ponha a língua de fora" = 1 ponto); Escrita (capacidade de escrever uma frase padrão = 1 ponto); e Atenção (contar de 100 para trás de dez em dez = 1 ponto). Se o doente não estiver despertável e for incapaz de efetuar a avaliação ICE (grau 4 da ICANS) = 0 pontos.
[c] Atribuível a nenhuma outra causa.

Infeções e neutropenia febril

Breyanzi não deve ser administrado a doentes com uma infeção ativa clinicamente significativa ou doença inflamatória. Infeções graves, incluindo infeções potencialmente fatais ou fatais, ocorreram em doentes após receberem este medicamento (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para despistar sinais e sintomas de infeção antes e após a administração e devidamente tratados. Os antimicrobianos profiláticos devem ser administrados de acordo com as normas de orientação padrão da instituição.

Observou-se neutropenia febril em doentes após o tratamento com Breyanzi (ver secção 4.8), que pode ser concomitante com SLC. No caso de neutropenia febril, a infeção deve ser avaliada e tratada com antibióticos de largo espetro, fluidos e outros cuidados de suporte, conforme clinicamente indicado.

Os doentes tratados com Breyanzi poderão apresentar um risco acrescido de infeções graves/fatais por COVID-19. Os doentes devem ser aconselhados sobre a importância das medidas de prevenção.

Reativação viral

Pode ocorrer reativação viral (p. ex., VHB, vírus do herpes humano 6 [HHV-6] e vírus John Cunningham [JC]) em doentes imunocomprometidos.

As manifestações de reativação viral podem complicar e atrasar o diagnóstico e o tratamento apropriado de acontecimentos adversos relacionados com células T CAR. Devem realizar-se avaliações de diagnóstico apropriadas para ajudar a diferenciar entre estas manifestações e os acontecimentos adversos relacionados com células T CAR.

A reativação do VHB, que resulta, em alguns casos, em hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte, pode ocorrer em doentes tratados com medicamentos direcionados contra as células B. Em doentes com antecedentes de VHB, recomenda-se profilaxia com terapêutica antiviral supressiva para prevenir a reativação do VHB durante e após a terapêutica com Breyanzi (ver secção 5.1).

A reativação do vírus JC, que origina leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), foi notificada em doentes tratados com Breyanzi que também receberam um tratamento anterior com outros medicamentos imunossupressores. Foram notificados casos de resultados fatais.

Testes serológicos

O rastreio do VHB, VHC e VIH deve ser realizado antes da colheita de células para fabrico (ver secção 4.2).

Citopenias prolongadas

Os doentes podem apresentar citopenias durante várias semanas após a quimioterapia para linfodepleção e Breyanzi (ver secção 4.8). Os hemogramas devem ser monitorizados antes e após a administração de Breyanzi. As citopenias prolongadas devem ser tratadas de acordo com as normas de orientação clínicas.

Hipogamaglobulinemia

Pode ocorrer aplasia de células B, originando hipogamaglobulinemia, em doentes que recebem tratamento com Breyanzi. Observou-se muito frequentemente hipogamaglobulinemia em doentes tratados com Breyanzi (ver secção 4.8). Os níveis de imunoglobulinas devem ser monitorizados após o tratamento e tratados de acordo com as normas de orientação clínicas, incluindo precauções contra infeções, profilaxia com antibióticos e/ou reposição de imunoglobulinas.

Neoplasias malignas secundárias incluindo com origem em células T

Os doentes tratados com Breyanzi podem desenvolver neoplasias malignas secundárias. Foram notificadas neoplasias malignas de células T após o tratamento de neoplasias hematológicas malignas com uma terapia com células T CAR dirigida a BCMA ou CD19, incluindo Breyanzi. Foram notificadas neoplasias malignas de células T, incluindo neoplasias malignas CAR positivas, no prazo de semanas e até vários anos após a administração de uma terapia com células T CAR dirigida a CD19 ou BCMA. Registaram-se resultados fatais. Os doentes devem ser monitorizados durante toda a vida para deteção de neoplasias malignas secundárias. Caso ocorra uma neoplasia secundária de células T, a empresa deve ser contactada para se obter instruções sobre a colheita de amostras do tumor para a realização de testes.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

A SLT pode ocorrer em doentes tratados com terapêuticas T-CAR. Para minimizar o risco de SLT, os doentes com um nível elevado de ácido úrico ou com uma carga tumoral elevada devem receber

alopurinol ou uma profilaxia alternativa, antes da perfusão de Breyanzi. Os sinais e sintomas de SLT devem ser monitorizados e tratados de acordo com as normas de orientação clínicas.

Reações de hipersensibilidade

Podem ocorrer reações alérgicas com a perfusão de Breyanzi. As reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, podem dever-se ao dimetilsulfóxido.

Transmissão de um agente infeccioso

Embora Breyanzi seja testado quanto à esterilidade e ao micoplasma, existe um risco de transmissão de agentes infecciosos. Por conseguinte, os profissionais de saúde que administram Breyanzi têm de monitorizar os doentes para deteção de sinais e sintomas de infeções após o tratamento e tratá-los adequadamente, se necessário.

Interferência com os testes virológicos
Devido à existência de pequenas e limitadas extensões de informação genética idêntica entre o vetor lentiviral utilizado para criar Breyanzi e o VIH, alguns testes de ácidos nucleicos (TAN) para VIH podem dar um resultado falso positivo.

Transplante de células estaminais prévio (DHvE)

Não é recomendado que os doentes que tenham sido submetidos a um transplante de células estaminais alogénico e que apresentem DHvE ativa aguda ou crónica recebam o tratamento dado o risco potencial de Breyanzi agravar a DHvE.

Seguimento a longo prazo

Espera-se que os doentes sejam inscritos num registo e que sejam seguidos através do registo, a fim de compreender melhor a segurança e eficácia a longo prazo de Breyanzi.

Excipientes

Este medicamento contém 12,5 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 0,6% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Este medicamento contém 0,2 mmol (ou 6,5 mg) de potássio por frasco para injetáveis. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com função renal diminuída ou em doentes com ingestão controlada de potássio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação em humanos.

Anticorpos monoclonais direcionados contra o recetor do fator de crescimento epidérmico (anti-EGFR mabs).

A persistência a longo prazo das células T CAR pode ser afetada pela utilização subsequente de anticorpos monoclonais anti-EGFR, no entanto, a informação disponível sobre a utilização clínica de anticorpos monoclonais anti-EGFR em doentes tratados com Breyanzi é limitada.

Vacinas vivas

A segurança da imunização com vacinas virais vivas durante ou após o tratamento com Breyanzi não foi estudada. Como medida de precaução, a vacinação com vacinas vivas não é recomendada durante, pelo menos, 6 semanas antes do início da quimioterapia para linfodepleção, durante o tratamento com Breyanzi e até à recuperação imunológica após o tratamento.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

O estado de gravidez para mulheres com potencial para engravidar deve ser verificado utilizando um teste de gravidez antes de se iniciar o tratamento com Breyanzi.

Consulte a informação de prescrição da fludarabina e da ciclofosfamida para obter informações sobre a necessidade de contraceção eficaz em doentes que recebem quimioterapia para linfodepleção.

Os dados de exposição são insuficientes para fornecer uma recomendação precisa sobre a duração da contraceção após o tratamento com Breyanzi.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de lisocabtagene maraleucel em mulheres grávidas, é inexistente. Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em animais para avaliar se pode causar lesão fetal quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 5.3).

Desconhece-se se o lisocabtagene maraleucel tem o potencial para ser transferido para o feto. Com base no mecanismo de ação, se as células transduzidas atravessarem a placenta, podem causar toxicidade fetal, incluindo linfocitopenia de células B. Por conseguinte, Breyanzi não é recomendado em mulheres que estão grávidas ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contracetivos. As mulheres grávidas devem ser informadas sobre os potenciais riscos para o feto. Uma gravidez após o tratamento com Breyanzi deve ser debatida com o médico responsável pelo tratamento.

Deve considerar-se a avaliação dos níveis de imunoglobulinas e de células B em recém-nascidos de mães tratadas.

Amamentação

Desconhece-se se o lisocabtagene maraleucel é excretado no leite humano ou transferido para o lactente. As mulheres que estão a amamentar devem ser informadas sobre o potencial risco para o lactente.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de lisocabtagene maraleucel na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Breyanzi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser consideráveis.

Devido ao potencial para acontecimentos neurológicos, incluindo estado mental alterado ou convulsões com Breyanzi, os doentes que estão a receber Breyanzi devem evitar conduzir ou utilizar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas durante, pelo menos, 4 semanas após a perfusão de Breyanzi, ou durante mais tempo de acordo com o critério do médico.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

LGCB

Doentes que receberam uma linha de terapêutica anterior para LGCB
As reações adversas descritas nesta secção foram caracterizadas em 177 doentes que receberam perfusão de Breyanzi de 3 estudos agrupados (TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] e TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, Coorte 2]).

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau foram neutropenia (71%), anemia (45%), SLC (45%) e trombocitopenia (43%).

As reações adversas graves mais frequentes foram SLC (12%), neutropenia (3%), doenças infecciosas bacterianas (3%), infeção com um agente patogénico não especificado (3%), trombocitopenia (2%), neutropenia febril (2%), pirexia (2%), afasia (2%), cefaleias (2%), estado confusional (2%), embolia pulmonar (2%), anemia (1%), hemorragia gastrointestinal superior (1%) e tremores (1%).

As reações adversas mais frequentes de Grau 3 ou superior incluíram neutropenia (68%), trombocitopenia (33%), anemia (31%), linfopenia (17%), leucopenia (17%), neutropenia febril (5%) e infeções bacterianas (5%).

Doentes que receberam duas ou mais linhas de terapêutica anteriores para LGCB
As reações adversas descritas nesta secção foram caracterizadas em 384 doentes que receberam perfusão de Breyanzi de 4 estudos agrupados (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, Coortes 1, 3 e 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] e OUTREACH [017007]).

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau foram neutropenia (68%), anemia (45%), SLC (38%), fadiga (37%) e trombocitopenia (36%).

As reações adversas graves mais frequentes foram SLC (18%), infeção com um agente patogénico não especificado (6%), pirexia (4%), encefalopatia (4%), neutropenia febril (4%), neutropenia (3%), trombocitopenia (3%), afasia (3%), doenças infecciosas bacterianas (3%), tremores (3%), estado confusional (3%), anemia (2%) e hipotensão (2%).

As reações adversas mais frequentes de Grau 3 ou superior incluíram neutropenia (64%), anemia (34%), trombocitopenia (29%), leucopenia (25%), linfopenia (9%), infeção com um agente patogénico não especificado (8%) e neutropenia febril (8%).

LF

As reações adversas descritas nesta secção foram caracterizadas em 130 doentes que receberam perfusão de Breyanzi do estudo TRANSCEND-FL (FOL-001).

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau foram neutropenia (68%), SLC (58%), anemia (40%), cefaleias (29%), trombocitopenia (29%) e obstipação (21%).

As reações adversas graves mais frequentes foram SLC (9%), afasia (4%), neutropenia febril (3%), pirexia (2%) e tremores (2%).

As reações adversas mais frequentes de Grau 3 ou superior incluíram neutropenia (61%), leucopenia (12%), linfopenia (12%), trombocitopenia (12%) e anemia (10%).

LCM

As reações adversas descritas nesta secção foram caracterizadas em 88 doentes que receberam perfusão de Breyanzi do estudo TRANSCEND-MCL Coorte [017001].

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau foram SLC (61%), neutropenia (59%), anemia (44%), fadiga (35%), trombocitopenia (30%) e cefaleia (23%).

As reações adversas graves mais frequentes foram SLC (24%), estado confusional (6%), pirexia (3%), alterações do estado mental (2%), encefalopatia (2%), infeção das vias respiratórias superiores (2%) e derrame pleural (2%).

As reações adversas mais frequentes de Grau 3 ou superior incluíram neutropenia (56%), anemia (38%), trombocitopenia (25%), hipofosfatemia (9%) e leucopenia (7%).

Lista tabelada de reações adversas

As frequências de reações adversas baseiam-se em dados agrupados de 7 estudos (TRANSCEND [017001], incluindo as Coortes de LGCB e LCM, TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, Coortes 1, 2, 3 e 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] e TRANSCEND-FL [JCAR017-FOL-001]), em 779 doentes adultos e de relatórios de pós-comercialização que receberam uma dose de lisocabtagene maraleucel. As frequências de reações adversas obtidas dos estudos clínicos baseiam-se nas frequências de acontecimentos adversos devidos a todas as causas, onde uma proporção dos acontecimentos relativos a uma reação adversa pode ter outras causas.

As reações adversas notificadas estão apresentadas abaixo. Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos do MedDRA e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 3: Reações adversas medicamentosas identificadas com Breyanzi

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	**Frequência**	**Reação adversa**
Infeções e infestações[a]	Muito frequentes	Infeções - agente patogénico não especificado
	Frequentes	Doenças infecciosas bacterianas Doenças infecciosas virais Doenças infecciosas fúngicas
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)	Pouco frequentes	Neoplasia maligna secundária com origem em células T
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia Anemia Trombocitopenia Leucopenia Linfopenia
	Frequentes	Neutropenia febril Hipofibrinogenemia[w]
	Pouco frequentes	Pancitopenia
Doenças do sistema imunitário	Muito frequentes	Síndrome de libertação de citocinas
	Frequentes	Hipogamaglobulinemia[v]
	Pouco frequentes	Linfohistiocitose hemofagocítica
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hipofosfatemia
	Pouco frequentes	Síndrome de lise tumoral

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Frequência	Reação adversa
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Insónia
	Frequentes	Delírio[b] Ansiedade
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias[c] Encefalopatia[d] Tonturas[e] Tremores[f]
	Frequentes	Afasia[g] Neuropatia periférica[h] Perturbações visuais[j] Ataxia[i] Alterações do paladar[k] Síndrome do cerebelo[l]
	Pouco frequentes	Doença vascular cerebral[m] Convulsões[n] Paresia[o] Edema cerebral
	Desconhecida	Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias*
Cardiopatias	Muito frequentes	Taquicardia
	Frequentes	Arritmia[p]
	Pouco frequentes	Cardiomiopatia
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipotensão
	Frequentes	Hipertensão Trombose[q]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Tosse
	Frequentes	Dispneia[r] Derrame pleural Hipoxia
	Pouco frequentes	Edema pulmonar
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas Diarreia Obstipação Dor abdominal Vómitos
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal[s]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Lesão renal aguda[t]
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga Pirexia Edema[u]
	Frequentes	Arrepios
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	Reação relacionada com a perfusão

* O acontecimento não foi detetado de forma sistemática nos ensaios clínicos.
[a] Infeções e infestações estão agrupadas de acordo com o termo do grupo de nível elevado do MedDRA
[b] Delírio inclui agitação, delírio, ilusão, desorientação, alucinações, alucinações visuais, irritabilidade, irrequietude
[c] Cefaleias inclui cefaleia, enxaqueca, enxaqueca oftálmica, cefaleia sinusal
[d] Encefalopatia inclui amnésia, doença cognitiva, estado confusional, perturbação de despersonalização/desrealização, diminuição do nível de consciência, perturbação da atenção, encefalopatia, afeto plano, letargia, leucoencefalopatia, perda de consciência, perturbação da memória, perturbação mental, alterações do estado mental, paranoia, sonolência, estupor
[e] Tonturas inclui tonturas, tonturas posturais, pré-síncope, síncope
[f] Tremores inclui tremor essencial, tremores intencionais, tremores no repouso, tremores
[g] Afasia inclui afasia, fala desorganizada, disartria, disfonia, fala lenta, perturbação da fala

[h] Neuropatia periférica inclui polineuropatia desmielinizante, hiperestesia, hipoestesia, hiporreflexia, perda de proprioceção, neuropatia periférica, parestesia, neuropatia motora periférica, neuropatia sensorial periférica, perda sensorial, síndrome do canal cárpico
[i] Perturbações visuais inclui cegueira, cegueira unilateral, paralisia do olhar, midríase, nistagmo, visão turva, defeito do campo visual, perturbação visual
[j] Ataxia inclui ataxia, perturbação da marcha
[k] Alteração do paladar inclui disgeusia, alteração do paladar
[l] Síndrome do cerebelo inclui perturbação do equilíbrio, disdiadococinesia, discinesia, dismetria, perturbação da coordenação olho-mão
[m] Doença vascular cerebral inclui enfarte cerebral, trombose dos seios venosos cerebrais, enfarte cerebral embólico, hemorragia intracraniana, ataque isquémico transitório
[n] Convulsões inclui convulsões, estado de mal epilético
[o] Paresia inclui paralisia facial, paresia facial, paralisia das cordas vocais
[p] Arritmia inclui arritmia, fibrilhação auricular, bloqueio auriculoventricular completo, bloqueio auriculoventricular de segundo grau, taquicardia supraventricular, extrassístoles, extrassístoles ventriculares, taquicardia ventricular
[q] Trombose inclui trombose venosa profunda, embolia, embolia pulmonar, trombose, trombose da veia cava, trombose venosa, trombose venosa dos membros
[r] Dispneia inclui insuficiência respiratória aguda, dispneia, dispneia de esforço, insuficiência respiratória.
[s] Hemorragia gastrointestinal inclui hemorragia gástrica, hemorragia por úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal, hematoquezia, hemorragia gastrointestinal inferior, melenas, hemorragia retal, hemorragia gastrointestinal superior
[t] Lesão renal aguda inclui lesão renal aguda, aumento da creatinina sanguínea, diminuição da taxa de filtração glomerular, insuficiência renal, compromisso renal, lesão renal
[u] Edema inclui edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema, edema genital, edema periférico, tumefação periférica, edema escrotal, tumefação, inchaço da cara.
[v] Hipogamaglobulinemia inclui imunoglobulina A no sangue diminuída, imunoglobulina G no sangue diminuída, imunoglobulina M no sangue diminuída, hipogamaglobulinemia, imunoglobulinas diminuídas.
[w] Hipofibrinogenemia inclui fibrinogénio sanguíneo diminuído, hipofibrinogenemia

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas
Para doentes que receberam uma linha de terapêutica anterior para o LGCB, ocorreu SLC em 45% dos doentes, 1% dos quais tiveram uma SLC de Grau 3. O tempo mediano até ao início foi de 4 dias (intervalo: 1 a 63 dias, com o limite superior a dever-se ao início de SLC, sem febre, notificado num doente) e a duração mediana da SLC foi de 4 dias (intervalo: 1 a 16 dias).

As manifestações mais frequentes da SLC incluíram pirexia (44%), hipotensão (12%), arrepios (5%), hipoxia (5%), taquicardia (4%), cefaleias (3%) e fadiga (2%).

Em estudos clínicos de LGCB, 42 de um total de 177 (24%) doentes receberam tocilizumab e/ou um corticosteroide para a SLC após a perfusão de Breyanzi. Dezoito (10%) doentes receberam apenas tocilizumab, 24 (14%) doentes receberam tocilizumab e um corticosteroide e nenhum doente recebeu apenas corticosteroides.

Para doentes que receberam duas ou mais linhas de terapêutica anteriores para LGCB, ocorreu SLC em 38% dos doentes, 2% dos quais tiveram uma SLC de Grau 3 ou 4 (grave ou potencialmente fatal). Entre os doentes que morreram após receberem Breyanzi, 4 tinham acontecimentos persistentes de SLC na altura da morte. O tempo mediano até ao início foi de 4 dias (intervalo: 1 a 14 dias) e a duração mediana foi de 5 dias (intervalo: 1 a 17 dias).

As manifestações mais frequentes da SLC incluíram pirexia (38%), hipotensão (18%), taquicardia (13%), arrepios (9%) e hipoxia (8%).

Em estudos clínicos de LGCB, 74 de um total de 384 (19%) doentes receberam tocilizumab e/ou um corticosteroide para a SLC após a perfusão de Breyanzi. Trinta e sete (10%) doentes receberam apenas tocilizumab, 29 (8%) receberam tocilizumab e um corticosteroide e 8 (2%) receberam apenas corticosteroides.

Para os doentes que receberam Breyanzi para LF, ocorreu SLC em 58% dos doentes, 0,8% dos quais tiveram uma SLC de Grau 3. O tempo mediano até ao início foi de 6 dias (intervalo: 1 a 17 dias) e a duração mediana da SLC foi de 3 dias (intervalo: 1 a 10 dias).

As manifestações mais frequentes da SLC incluíram pirexia (57%), hipotensão (14%), arrepios (4%), hipoxia (2%) e taquicardia (0,8%).

No estudo clínico de LF, 33 de um total de 130 (25%) doentes receberam tocilizumab e/ou um corticosteroide para a SLC após a perfusão de Breyanzi. Dezoito (14%) doentes receberam apenas tocilizumab, 15 (12%) doentes receberam tocilizumab e um corticosteroide e nenhum doente recebeu apenas corticosteroides. Ver secção 4.4 para monitorização e orientações de tratamento.

Para doentes que receberam Breyanzi para LCM, ocorreu SLC em 61% dos doentes, 1% dos quais tiveram uma SLC de Grau 3 ou 4. O tempo mediano até ao início foi de 4 dias (intervalo: 1 a 10 dias) e a duração mediana da SLC foi de 4 dias (intervalo: 1 a 14 dias).

As manifestações mais frequentes da SLC incluíram pirexia (60%), hipotensão (22%), hipoxia (11%), taquicardia (10%), arrepios (8%), cefaleia (8%), náuseas (3%) e dispneia (2%).

No estudo TRANSCEND, na coorte LCM, 24 de um total de 88 (27%) doentes receberam tocilizumab e/ou um corticosteroide para a SLC após a perfusão de Breyanzi. 15 (17%) doentes receberam apenas tocilizumab, 8 (9%) doentes receberam tocilizumab e um corticosteroide, e 1 (1%) recebeu apenas corticosteroides.

Ver secção 4.4 para monitorização e orientações de tratamento.

Reações adversas neurológicas
Para doentes que receberam uma linha de terapêutica anterior para LGCB, as toxicidades neurológicas associadas às células T CAR, avaliadas pelo investigador, ocorreram em 18% dos doentes que receberam Breyanzi, incluindo toxicidades de Grau 3 em 5% dos doentes. O tempo mediano até ao início do primeiro acontecimento foi de 8 dias (intervalo: 1 a 63 dias); 84% de todas as toxicidades neurológicas ocorreram 2 semanas após a perfusão de Breyanzi. A duração mediana das toxicidades neurológicas foi de 6 dias (intervalo: 1 a 89 dias).

As toxicidades neurológicas mais frequentes incluíram encefalopatia (10%), tremores (8%), afasia (5%), tonturas (2%) e cefaleias (1%).

Para doentes que receberam duas ou mais linhas de terapêutica anteriores para LGCB, as toxicidades neurológicas associadas às células T CAR, avaliadas pelo investigador, ocorreram em 26% dos doentes que receberam Breyanzi, incluindo toxicidades de Grau 3 ou 4 em 10% dos doentes. O tempo mediano até ao início do primeiro acontecimento foi de 9 dias (intervalo: 1 a 66 dias); 83% de todas as toxicidades neurológicas ocorreram 2 semanas após a perfusão de Breyanzi. A duração mediana das toxicidades neurológicas foi de 10 dias (intervalo: 1 a 84 dias).

As toxicidades neurológicas mais frequentes incluíram encefalopatia (18%), tremores (9%), afasia (8%), delírio (7%), cefaleias (4%), ataxia (3%) e tonturas (3%). Também ocorreram convulsões (2%) e edema cerebral (0,3%) em doentes tratados com Breyanzi.

Para os doentes que receberam Breyanzi para LF, as toxicidades neurológicas associadas às células T CAR, avaliadas pelo investigador, ocorreram em 16% dos doentes que receberam Breyanzi, incluindo toxicidades de Grau 3 em 3% dos doentes. O tempo mediano até ao início do primeiro acontecimento foi de 8 dias (intervalo: 4 a 16 dias); 95% de todas as toxicidades neurológicas ocorreram 2 semanas após a perfusão de Breyanzi. A duração mediana das toxicidades neurológicas foi de 3 dias (intervalo: 1 a 17 dias).

As toxicidades neurológicas mais frequentes incluíram tremores (8%), afasia (8%), encefalopatia (5%), delírio (4%) e cefaleias (2%). Ver secção 4.4 para monitorização e orientações de tratamento de toxicidades neurológicas.

Para doentes que receberam Breyanzi para LCM, as toxicidades neurológicas associadas às células T CAR, avaliadas pelo investigador, ocorreram em 31% dos doentes que receberam Breyanzi, incluindo

toxicidades de Grau 3 ou 4 em 9% dos doentes. O tempo mediano até ao início do primeiro acontecimento foi de 8 dias (intervalo: 1 a 25 dias); 100% de todas as toxicidades neurológicas ocorreram nas primeiras 8 semanas após a perfusão de Breyanzi. A duração mediana das toxicidades neurológicas foi de 5 dias (intervalo: 1 a 45 dias).

As toxicidades neurológicas mais frequentes incluíram encefalopatia (26%), tremor (7%), delírio (6%), afasia (6%), cefaleia (5%) e tonturas (3%). Ocorreram convulsões (1%) em doentes tratados com Breyanzi.

Ver secção 4.4 para monitorização e orientações de tratamento de toxicidades neurológicas.

Foram notificados acontecimentos fatais de ICANS no período de pós-comercialização.

Neutropenia febril e infeções
Observou-se neutropenia febril em 7% e 9% dos doentes que receberam Breyanzi para LGCB após uma linha de terapêutica anterior e duas ou mais linhas de terapêutica anteriores, respetivamente, em 5% dos doentes que receberam Breyanzi para LF e em 6% dos doentes após receberem Breyanzi para LCM.

Para doentes que receberam uma linha de terapêutica anterior para LGCB, ocorreram infeções (todos os graus) em 25% dos doentes. Ocorreram infeções de Grau 3 ou superior em 10% dos doentes. Ocorreram infeções de Grau 3 ou superior com um agente patogénico não especificado em 3% dos doentes, ocorreram infeções bacterianas em 5% dos doentes e ocorreram infeções virais e fúngicas em 2% dos doentes e em nenhum dos doentes, respetivamente.

Para doentes que receberam duas ou mais linhas de terapêutica anteriores para LGCB, ocorreram infeções (todos os graus) em 38% dos doentes. Infeções de Grau 3 ou superior ocorreram em 12% dos doentes. Infeções de Grau 3 ou superior com um agente patogénico não especificado ocorreram em 8% dos doentes, infeções bacterianas ocorreram em 4% dos doentes, ocorreram infeções virais e fúngicas em 1% dos doentes.

Para os doentes que receberam Breyanzi para LF, ocorreram infeções (todos os graus) em 20% dos doentes. Infeções de Grau 3 ocorreram em 5% dos doentes. Infeções de Grau 3 ou superior com um agente patogénico não especificado ocorreram em 4% dos doentes, infeções bacterianas ocorreram em 2% dos doentes, ocorreram infeções virais e fúngicas em 1% dos doentes e em nenhum dos doentes, respetivamente.

Para doentes que receberam Breyanzi para LCM, ocorreram infeções (todos os graus) em 35% dos doentes. Ocorreram infeções de Grau 3 ou superior em 15% dos doentes. Ocorreram infeções de Grau 3 ou superior com um agente patogénico não especificado em 6% dos doentes, ocorreram infeções bacterianas em 5% dos doentes, e ocorreram infeções virais e fúngicas em 5% e 1% dos doentes, respetivamente.

Foram observadas infeções oportunistas (de todos os graus) em 2% dos 177 doentes tratados com Breyanzi e que tinham recebido uma linha de terapêutica anterior para LGCB, com ocorrência de infeções oportunistas de Grau 3 ou superior em 0,6% dos doentes. Foram observadas infeções oportunistas (de todos os graus) em 3% dos 384 doentes tratados com Breyanzi e que tinham recebido duas ou mais linhas de terapêutica anteriores para LGCB, tendo ocorrido infeções oportunistas de Grau 3 ou superior em 1% dos doentes. Foram observadas infeções oportunistas (de todos os graus) em 0,8% dos 130 doentes tratados com Breyanzi que tinham recebido Breyanzi para LF, não tendo sido observadas infeções oportunistas de Grau 3 ou superior. Foram observadas infeções oportunistas (de todos os graus) em 1% dos 88 doentes que receberam Breyanzi para LCM, sendo todas de Grau 3 ou superior.

Foram notificadas duas infeções fatais entre os 177 doentes tratados com Breyanzi e que tinham recebido uma linha de terapêutica anterior para LGCB. Foram notificadas quatro infeções fatais nos 384 doentes tratados com Breyanzi e que tinham recebido duas ou mais linhas de terapêutica

anteriores para LGCB nos estudos agrupados de LGCB. Destas, 1 foi notificada como infeção oportunista fatal. Não foram notificadas infeções fatais nos 130 doentes tratados com Breyanzi para LF. Foram notificadas duas infeções fatais nos 88 doentes tratados com Breyanzi para LCM.

Ver secção 4.4 para monitorização e orientações de tratamento.

Citopenias prolongadas
Para doentes que receberam uma linha de terapêutica anterior para LGCB, as citopenias de Grau 3 ou superior que estavam presentes no Dia 35 após a administração de Breyanzi, ocorreram em 35% dos doentes e incluíram trombocitopenia (28%), neutropenia (26%) e anemia (9%).

Do total de 177 doentes tratados nos estudos TRANSCEND, PILOT e TRANSCEND WORLD (Coorte 2) com, respetivamente, resultados laboratoriais no Dia 35 e no Dia 29 de trombocitopenia de Graus 3-4 (n = 50) ou neutropenia de Graus 3-4 (n = 46) ou anemia de Graus 3-4 (n = 15), para os quais estavam disponíveis os resultados laboratoriais de citopenia no seguimento, o tempo mediano (mín., máx.) até à resolução (recuperação da citopenia para Grau 2 ou menos) foi o seguinte em dias: trombocitopenia 32 dias (4, 309); neutropenia 32 dias (8, 339) e anemia 22 dias (4, 64).

Para doentes que receberam duas ou mais linhas de terapêutica anteriores para LGCB, as citopenias de Grau 3 ou superior que estavam presentes no Dia 29 após a administração de Breyanzi, ocorreram em 38% dos doentes e incluíram trombocitopenia (31%), neutropenia (21%) e anemia (7%).

Do total de 384 doentes tratados nos estudos TRANSCEND, TRANSCEND WORLD (coortes 1, 3 e 7), PLATFORM e OUTREACH com resultados laboratoriais no Dia 29 de trombocitopenia de Graus 3-4 (n = 117), neutropenia de Graus 3-4 (n = 80) ou anemia de Graus 3-4 (n = 27), para os quais estavam disponíveis os resultados laboratoriais de citopenia no seguimento, o tempo mediano (mín., máx.) até à resolução (recuperação da citopenia para Grau 2 ou menos) foi o seguinte em dias: trombocitopenia 30 dias (2, 329); neutropenia 29 dias (3, 337) e anemia 15 dias (3, 78).

Para os doentes que receberam Breyanzi para LF, as citopenias de Grau 3 ou superior que estavam presentes no Dia 29 após a administração de Breyanzi ocorreram em 22% dos doentes e incluíram trombocitopenia (15%), neutropenia (15%) e anemia (5%). Ver secção 4.4 para monitorização e orientações de tratamento.
Do total de 130 doentes tratados no estudo TRANSCEND-FL com resultados laboratoriais no Dia 29 de trombocitopenia de Graus 3-4 (n = 19) ou neutropenia de Graus 3-4 (n = 20) ou anemia de Graus 3-4 (n = 6), para os quais estavam disponíveis os resultados laboratoriais de citopenia no seguimento, o tempo mediano (mín., máx.) até à resolução (recuperação da citopenia para Grau 2 ou menos) foi o seguinte em dias: trombocitopenia 36 dias (16, 694); neutropenia 30 dias (5, 110) e anemia 36 dias (8, 64).

Para doentes que receberam Breyanzi para LCM, as citopenias de Grau 3 ou superior que estavam presentes no Dia 29 após a administração de Breyanzi ocorreram em 40% dos doentes e incluíram trombocitopenia (32%), neutropenia (24%) e anemia (5%).

Do total de 88 doentes tratados no estudo TRANSCEND, na coorte LCM, com resultados laboratoriais no Dia 29 de trombocitopenia de Graus 3-4 (n = 28) ou neutropenia de Graus 3-4 (n = 21) ou anemia de Graus 3-4 (n = 4), para os quais estavam disponíveis os resultados laboratoriais de citopenia no seguimento, o tempo mediano (mín., máx.) até à resolução (recuperação da citopenia para Grau 2 ou menos) foi o seguinte em dias: trombocitopenia 30 dias (5, 302); neutropenia 30 dias (8, 275) e anemia 18 dias (9, 32).

Ver secção 4.4 para monitorização e orientações de tratamento.

Hipogamaglobulinemia
Para doentes que receberam uma linha de terapêutica anterior para LGCB, ocorreram acontecimentos adversos de hipogamaglobulinemia em 7% dos doentes. Para doentes que receberam duas ou mais linhas de terapêutica anteriores para LGCB, ocorreram acontecimentos adversos de

hipogamaglobulinemia em 11% dos doentes. Para os doentes que receberam Breyanzi para LF, ocorreram acontecimentos adversos de hipogamaglobulinemia em 2% dos doentes. Para doentes que receberam Breyanzi para LCM, ocorreram acontecimentos adversos de hipogamaglobulinemia em 7% dos doentes. Ver secção 4.4 para monitorização e orientação de tratamento.

Imunogenicidade

Breyanzi tem o potencial para induzir anticorpos contra este medicamento. Mediu-se a imunogenicidade humoral de Breyanzi por determinação dos anticorpos anti-CAR pré- e pós-administração. Nos doentes que receberam uma linha de terapêutica anterior para LGCB (TRANSCEND, PILOT e TRANSCEND WORLD, Coorte 2), foram detetados anticorpos antiterapêuticos (ATA) preexistentes em 0,6% (1/172) dos doentes e os ATA induzidos pelo tratamento foram detetados em 19% (32/172) dos doentes. Nos estudos agrupados para doentes que receberam duas ou mais linhas de terapêutica anteriores para LGCB (TRANSCEND e TRANSCEND WORLD, Coortes 1 e 3), foram detetados ATA preexistentes em 9% (29/309) dos doentes e os ATA induzidos ou potenciados pelo tratamento foram detetados em 16% (48/304) dos doentes. Nos doentes que receberam Breyanzi para LF (TRANSCEND-FL), foram detetados anticorpos antiterapêuticos (ATA) preexistentes em 1,6% (2/124) dos doentes e os ATA induzidos ou potenciados pelo tratamento foram detetados em 26,8% (33/123) dos doentes. Nos doentes que receberam Breyanzi para LCM (TRANSCEND, coorte LCM), foram detetados ATA preexistentes em 13% (11/88) dos doentes e os ATA induzidos ou potenciados pelo tratamento foram detetados em 20% (17/86) dos doentes. As relações entre o estado de ATA e a eficácia, segurança ou farmacocinética não foram conclusivas devido ao número limitado de doentes com ATA ao nível do estudo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não estão disponíveis dados de estudos clínicos relativos à sobredosagem com Breyanzi.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos antineoplásicos, código ATC: L01XL08

Mecanismo de ação

Breyanzi é uma imunoterapia celular autóloga, geneticamente modificada, direcionada para o CD19, administrada numa composição definida para reduzir a variabilidade da dose de células T CD8+ e CD4+. O CAR é constituído por um fragmento variável de cadeia simples (scFV) derivado do anticorpo monoclonal FMC63 murino, uma região de charneira da IgG4, um domínio transmembranar do CD28, um domínio coestimulador 4-1BB (CD137) e um domínio de ativação zeta do CD3. A sinalização da cadeia zeta do CD3 é crucial para iniciar a ativação das células T e a atividade antitumoral, enquanto que a sinalização de 4-1BB (CD137) intensifica a expansão e a persistência de Breyanzi (ver secção 5.2).

A ligação de CAR ao CD19 expresso na superfície celular do tumor e nas células B normais induz a ativação e proliferação de células T CAR, a libertação de citocinas pró-inflamatórias e o assassínio citotóxico das células-alvo.

Eficácia e segurança clínicas

TRANSFORM
A eficácia e a segurança de Breyanzi foram comparadas com os cuidados de saúde normais (*standard of care*, SOC) num estudo de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em regime aberto, de grupos paralelos, TRANSFORM (BCM-003), em doentes adultos com linfoma não Hodgkin (LNH) de grandes células B primário refratário ou que tinha recidivado nos 12 meses a seguir à terapêutica inicial, e que eram candidatos para TCEH. Os SOC consistiam em imunoquimioterapia de resgate seguida de quimioterapia de alta dose e TCEH autólogo. O estudo incluiu doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) não especificado (NE), LNH *de novo* ou indolente transformado, linfoma de células B de alto grau com rearranjos entre MYC e BCL2 e/ou BCL6 com histologia de LDGCB (linfoma *double/triple hit* [DHL/THL]), linfoma primário do mediastino de grandes células B (LPMGCB), linfoma de grandes células B rico em células T/histiócitos (LGCBRTH) ou linfoma folicular de grau 3B (LF3B), segundo a classificação da OMS de 2016. O estudo incluiu doentes com um estado de desempenho segundo o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≤ 1 e os doentes com envolvimento de linfoma secundário do SNC podiam ser incluídos no estudo BCM-003 se a relação benefício-risco de cada doente fosse considerada positiva pelo investigador.

Foram escolhidos critérios de inclusão e exclusão para garantir uma correta função dos órgãos e hemogramas para TCEH. O estudo excluiu doentes com depuração da creatinina inferior a 45 ml/min, uma alanina aminotransferase (ALT) > 5 vezes o limite superior do normal (LSN) ou uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) < 40% e com uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) $< 1{,}0\times 10^9$ células/ml e plaquetas $< 50 \times 10^9$ células/l na ausência de envolvimento da medula óssea.

Os doentes foram aleatorizados segundo um rácio de 1:1 para receberem Breyanzi ou SOC. A aleatorização foi estratificada pela resposta à terapêutica de primeira linha e pelo índice de prognóstico internacional secundário ajustado para a idade (sAAIPI) (0 a 1 *versus* 2 a 3). Os doentes aleatorizados para Breyanzi deveriam receber quimioterapia para linfodepleção consistindo em 30 mg/m^2/dia de fludarabina e 300 mg/m^2/dia de ciclofosfamida concomitantemente durante 3 dias, seguida de perfusão de Breyanzi 2 a 7 dias após a conclusão da quimioterapia para linfodepleção.

No braço de Breyanzi, era permitida quimioterapia de “ponte” (*bridging*) entre a aférese e o início da quimioterapia para linfodepleção com 1 ciclo de imunoquimioterapia (ou sja., rituximab, dexametasona, citarabina e cisplatina [R-DHAP], rituximab, ifosfamida, carboplatina e etoposido [R-ICE] ou rituximab, gemcitabina, dexametasona e cisplatina [R-GDP]). Todos os doentes aleatorizados para o braço de SOC deveriam receber 3 ciclos de imunoquimioterapia de resgate (ou seja, R-DHAP, R-ICE ou R-GDP). Os doentes com resposta (resposta completa [RC] ou resposta parcial [RP]) após 3 ciclos deveriam prosseguir para quimioterapia de alta dose e TCEH autólogo. Era permitido aos doentes a receber tratamento com SOC receberem Breyanzi se não conseguissem alcançar RC ou RP após 3 ciclos de imunoquimioterapia de resgate ou se tivessem progressão da doença a qualquer momento ou se o doente precisasse de iniciar um tratamento novo devido a questões de eficácia.

Dos 92 doentes aleatorizados para receberem Breyanzi, 58 (63%) receberam terapêutica antineoplásica para o controlo da doença (terapêutica de “ponte”), 89 (97%) receberam Breyanzi e 1 (1%) doente recebeu medicamento experimental que não satisfazia as especificações de libertação. Dois doentes não receberam Breyanzi. Destes 2 (2%), 1 (1%) não recebeu Breyzanzi devido a falha no fabrico e 1 (1%) doente retirou o consentimento antes do tratamento. A dose mediana de Breyanzi era de $99{,}9 \times 10^6$ células T CAR positivas viáveis (intervalo: $97\text{-}103 \times 10^6$ células T CAR positivas viáveis).

Dos 92 doentes aleatorizados para SOC, 91 (99%) doentes iniciaram o tratamento. Um (1%) doente retirou o consentimento antes de iniciar o tratamento. Quarenta e três (47%) doentes concluíram a imunoquimioterapia, tratamento com quimioterapia de alta dose e TCEH. Cinquenta e oito (63%) doentes passaram a tomar Breyanzi após fracasso do tratamento com SOC.

As análises da eficácia basearam-se na análise do conjunto ITT (n = 184), que foi definido como todos os doentes aleatorizados para um braço de tratamento.

A mediana do tempo entre a leucaferese e a disponibilidade do medicamento foi de 26 dias (intervalo: 19 a 84 dias) e a mediana do tempo entre a leucaferese e a perfusão foi de 36 dias (intervalo: 25 a 91 dias).

A Tabela 4 resume as características dos doentes e da doença no início do estudo no ensaio TRANSFORM.

Tabela 4: Características demográficas e relacionadas com a doença no início do estudo para o ensaio TRANSFORM (conjunto de análise por intenção de tratar [ITT])

Característica	**Breyanzi (N = 92)**	**SOC (N = 92)**
Idade mediana, anos (intervalo)	60,0 (20, 74)	58,0 (26, 75)
≥ 65 a < 75 anos, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥ 75 anos, n (%)	0	2 (2,2)
Sexo, n (%)		
Masculino	44 (47,8)	61 (66,3)
Feminino	48 (52,2)	31 (33,7)
Estado de desempenho segundo ECOG (na seleção)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38,0)
Subtipo histológico da doença, n (%)		
LDGCB, NE	53 (57,6)	50 (54,3)
LDGCB transformado de linfoma indolente	7 (7,6)	8 (8,7)
Linfoma de células B de alto grau	22 (23,9)	21 (22,8)
LPMGCB	8 (8,7)	9 (9,8)
FL3B	1 (1,1)	0
Linfoma de grandes células B rico em células T/histiócitos	1 (1,1)	4 (4,3)
Quimiorefratário[a], n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Refratário[b], n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Recidivante[c], n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)
Envolvimento confirmado do SNC, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
Nunca alcançou RC com terapêuticas anteriores, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

[a] Quimiorrefratário é definido como tendo doença estável (DE) ou doença progressiva (DP) com o último regime de quimioterapia.
[b] O estado era refratário se um doente alcançasse DE, DP, RP ou RC com recidiva antes dos 3 meses.
[c] O estado era recidivante se um doente alcançasse RC com recidiva aos 3 meses ou após ter durado, pelo menos, 3 meses, mas sem exceder os 12 meses.

Este estudo demonstrou melhorias estatisticamente significativas no parâmetro de avaliação primário de sobrevida livre de acontecimentos (*event free survival* - EFS) e nos parâmetros de avaliação secundários principais de taxa de resposta completa (RC) e sobrevida livre de progressão (*progression-free survival* - PFS) para os doentes aleatorizados para Breyanzi comparativamente aos SOC. A eficácia era baseada na EFS, tal como determinado por uma comissão de revisão independente (*independent review committee* - IRC) utilizando os critérios de Lugano de 2014. A EFS foi definida como o tempo entre a aleatorização e a morte por qualquer causa, doença progressiva, não ter conseguido alcançar RC ou RP às 9 semanas após a aleatorização (após 3 ciclos de imunoquimioterapia de resgate e 5 semanas após a perfusão de Breyanzi) ou início de nova terapêutica antineoplásica devido a questões de eficácia, o que ocorrer primeiro. Numa análise interina pré-especificada com uma fração de 80% da informação, com uma mediana de tempo de seguimento em estudo de 6,2 meses (intervalo de 0,9 a 20 meses), Breyanzi demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na EFS comparativamente ao braço de SOC (HR = 0,349 [IC de 95%: 0,229; 0,530], valor de *p* unilateral < 0,0001). O valor de *p* foi comparado com 0,012 do alfa alocado para a análise interina pré-especificada.

Breyanzi demonstrou uma melhoria comparativamente aos SOC no LDGCB (n = 60, HR: 0,357 [IC de 95%: 0,204; 0,625]) e no LCBAG (n = 22, HR: 0,413 [IC de 95%: 0,189; 0,904]).

Os resultados da análise final (apresentados na Tabela 5 e na Figura 1), com uma mediana de tempo de seguimento em estudo de 33,86 meses (intervalo de 0,9 a 53,0 meses), foram consistentes tanto com a análise interina como com a análise primária.

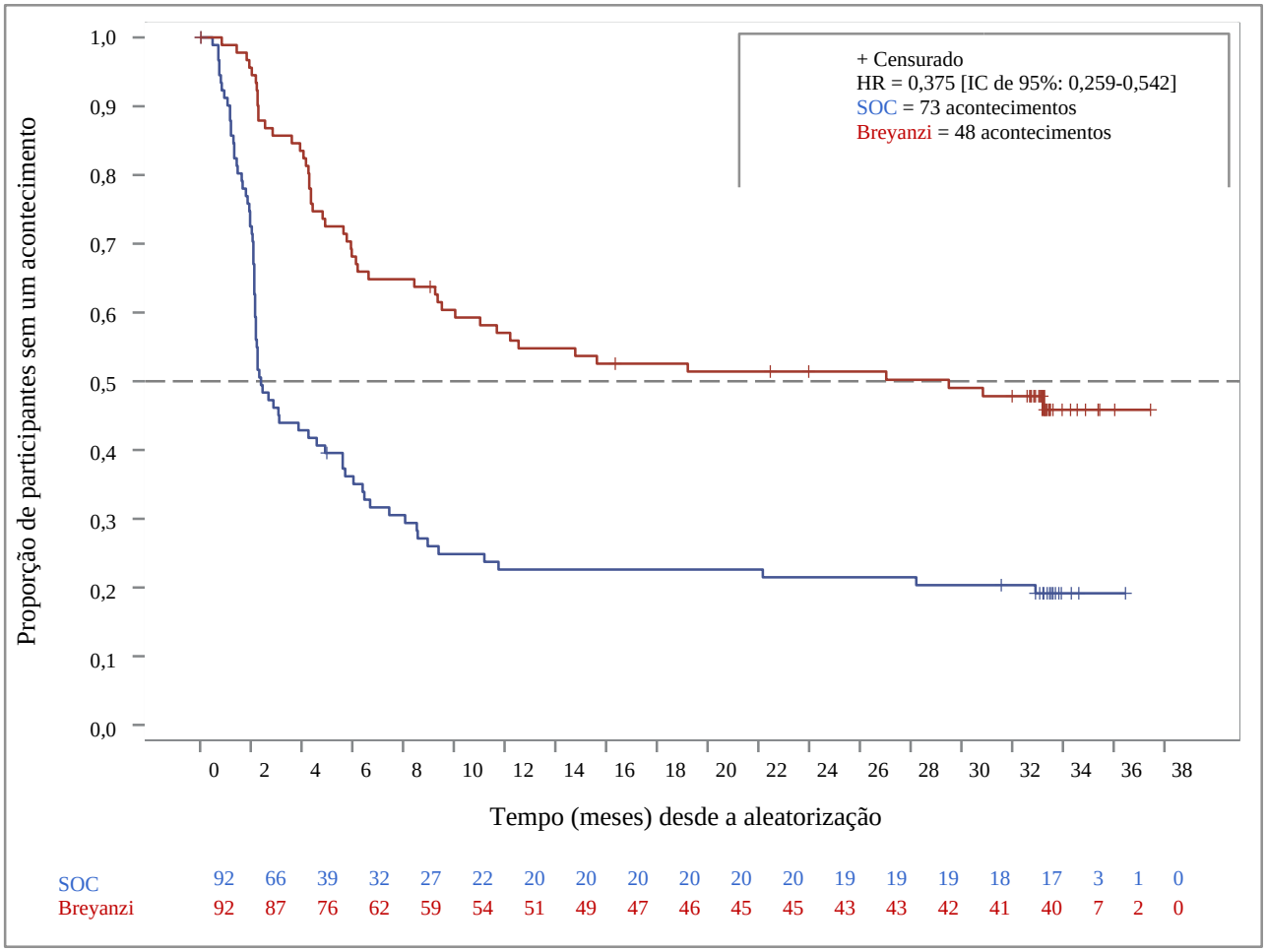
Tabela 5: Estudo TRANSFORM: taxa de resposta, sobrevida livre de acontecimentos, sobrevida livre de progressão e sobrevida global em doentes com LGCB recidivante ou refratário (conjunto de análise ITT)

Resultado[a]	Braço de Breyanzi (N = 92)	Braço de SOC (N = 92)
Sobrevida livre de acontecimentos, (meses)		
Número de acontecimentos n, (%)	48 (52,2)	73 (79,3)
Mediana [IC de 95%][b]	29,5 (9,5; NA)	2,4 (2,2; 4,9)
Hazard ratio [IC de 95%][c]	0,375 [0,259; 0,542]	
Taxa de resposta completa		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
Bilateral [IC de 95%]	[63,7; 82,5]	[33,2; 54,2]
Sobrevida livre de progressão, (meses)		
Número de acontecimentos n, (%)	41 (44,6)	54 (58,7)
Mediana [IC de 95%][b]	NA (12,6; NA)	6,2 (4,3; 8,6)
Hazard ratio [IC de 95%][c]	0,422 [0,279; 0,639]	
Sobrevida global (OS), (meses)		
Número de acontecimentos n, (%)	34 (37,0)	42 (45,7)
Mediana [IC de 95%][b]	NA (42,8; NA)	NA (18,2; NA)
Hazard ratio [IC de 95%][c]	0,757 [0,481; 1,191]	

NA=não alcançado; IC=intervalo de confiança.
[a] Segundo os critérios de Lugano 2014, tal como avaliado por uma IRC.
[b] Estimativa de Kaplan-Meier.
[c] Baseado num modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado.
[d] Fórmula de Greenwood

Dos 92 doentes no braço de Breyanzi, 80 (68 com RC, 12 com RP) tiveram uma resposta com uma taxa de resposta global de 87%.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida livre de acontecimentos baseada na avaliação da IRC (conjunto de análise ITT)



HR: *Hazard ratio* (estratificado)

Coorte LDGC do estudo TRANSCEND

A eficácia e a segurança de Breyanzi foram avaliadas em TRANSCEND (017001), um estudo de braço único, multicêntrico, sem ocultação, realizado em doentes com linfoma não Hodgkin (NHL) de células B agressivo, recidivante ou refratário (R/R). Os doentes elegíveis tinham ≥ 18 anos com LDGCB R/R não especificado (NOS), de acordo com a classificação da OMS de 2008, incluindo o LDGCB proveniente de um linfoma indolente (transformação de um linfoma folicular, linfoma da zona marginal, leucemia linfocítica crónica/leucemia de pequenos linfócitos, macroglobulinemia de Waldenström ou outros) e linfoma de células B de alto grau; linfoma primário do mediastino de grandes células B (LPMGCB) e linfoma folicular de grau 3B (LF3B), que receberam pelo menos 2 linhas de terapêutica ou após transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas. Os doentes com outros subtipos de LDGCB não foram incluídos no estudo e o benefício-risco não foi estabelecido. O estudo incluiu doentes com um estado de desempenho segundo o ECOG ≤ 2, transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCES) autólogo e/ou alogénico anterior, e envolvimento de linfoma secundário do SNC. Os doentes que receberam terapêutica anterior dirigida contra CD19 eram elegíveis, desde que fosse confirmada positividade para CD19 através de biopsia tumoral em qualquer altura após a terapêutica dirigida contra CD19. O estudo excluiu doentes com uma depuração da creatinina inferior a 30 ml/min, uma alanina aminotransferase > 5 vezes o limite superior do normal ou com uma fração de ejeção ventricular esquerda < 40%.

Não havia um requisito mínimo para as contagens sanguíneas; os doentes eram elegíveis para recrutamento se fossem avaliados pelo investigador como tendo uma função adequada da medula óssea para receber quimioterapia para linfodepleção. Ver a Tabela 6 para as características demográficas e relacionadas com a doença no início do estudo.

O tratamento consistiu numa quimioterapia para linfodepleção (LD), fludarabina 30 mg/m^2/dia e ciclofosfamida 300 mg/m^2/dia durante 3 dias, seguida de Breyanzi 2 a 7 dias mais tarde.

A terapêutica antineoplásica para controlo ("ponte") da doença foi permitida entre a aférese e a linfodepleção. Dos 229 doentes tratados com Breyanzi, 137 (60%) receberam terapêutica antineoplásica para controlo da doença; o tipo e duração da terapêutica de ponte ficou ao critério do investigador.

O tempo mediano desde a leucaferese até à disponibilidade do medicamento foi de 24 dias (intervalo: 17 a 51 dias). Para além disso, o tempo mediano desde a leucaferese até à perfusão foi de 38,5 dias (intervalo: 27 a 156 dias).

Dos 298 doentes submetidos a leucaferese para os quais Breyanzi foi fabricado no intervalo de dose de 44-120 × 10^6 células T CAR positivas viáveis, 229 (77%) doentes receberam Breyanzi e 69 (23%) doentes não o receberam. Destes 69 doentes, houve 27 (39%) falhas de fabrico, incluindo 2 doentes que não receberam Breyanzi e 25 doentes que receberam tratamento com o medicamento experimental que não satisfazia as especificações de libertação. Outros quarenta e dois (61%) doentes não foram tratados com Breyanzi, sendo a morte (n = 29) e complicações da doença (n = 6) as razões mais frequentes. Entre os doentes tratados dentro do intervalo de 44-120 × 10^6 células T CAR positivas viáveis, a dose mediana de Breyanzi foi de 87 × 10^6 células T CAR positivas viáveis.

O número de doentes que foram avaliáveis para a eficácia foi de 216 (conjunto de eficácia). Treze doentes não foram avaliáveis para a eficácia, incluindo 10 doentes que não tinham, no início, doença com uma tomografia por emissão de positrões positiva (PET+) ou confirmação de doença PET+ após a terapêutica antineoplásica para controlo da doença pela IRC e por outras 3 razões.

A Tabela 6 resume as características iniciais dos doentes e da doença no estudo TRANSCEND.

Tabela 6: Características iniciais demográficas e relacionadas com a doença de TRANSCEND

Característica	**Todos submetidos a leucaferese (N=298)**	**Tratados com Breyanzi (N=229)**
Idade mediana, anos (intervalo)	62,0 (18, 82)	62,0 (18, 82)
≥ 65 anos, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 anos, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Sexo, n (%)		
Masculino	197 (66,1)	153 (66,8)
Feminino	101 (33,9)	76 (33,2)
TCEH prévio, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
TCEH autólogo	100 (33,6)	84 (36,7)
TCEH alogénico	11 (3,7)	8 (3,5)
Estado de desempenho segundo ECOG (no rastreio)		
ECOG 0-1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
Subtipo histológico da doença, n (%)		
LDGCB, NOS	142 (47,7)	117 (51,1)
LDGCB transformado de linfoma indolente	87 (29,2)	60 (26,2)
Linfoma de células B de alto grau[a]	48 (16,1)	33 (14,4)
LPMGCB	15 (5,0)	15 (6,6)
LF3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Número mediano de terapêuticas anteriores (intervalo)	3 (1-12)	3 (1-8)
Quimiorrefratários[b], n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)

Característica	Todos submetidos a leucaferese (N=298)	Tratados com Breyanzi (N=229)
Refratário[c], n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Recidivante[d], n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Linfoma secundário do SNC na altura da perfusão de Breyanzi, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Nunca atingiu RC com terapêuticas anteriores, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

[a] Rearranjos de MYC e BCL2 e/ou BCL6 com histologia de LDGCB
[b] Quimiorrefratário é definido como tendo doença estável (DE) ou doença progressiva (DP) com o último regime de quimioterapia ou recidivou < 12 meses após o transplante autólogo de células estaminais.
[c] O estado era refratário se um doente tivesse atingido menos do que uma resposta completa (RC) à última terapêutica anterior.
[d] O estado era recidivante se um doente tivesse atingido uma resposta completa (RC) à última terapêutica anterior.

A eficácia foi avaliada com base no critério de avaliação primário, taxa de resposta global (ORR) e nos critérios de avaliação secundários que incluíram a taxa de RC, duração da resposta (DOR) como determinado por uma IRC (Tabela 7 e Figura 2). O tempo de seguimento em estudo mediano foi de 20,5 meses (intervalo de 0,2 a 60,9 meses).

Tabela 7: Estudo TRANSCEND: Taxa de resposta, duração da resposta (avaliação da IRC)

	Todos submetidos a leucaferese (N=298)	Conjunto de eficácia (N=216)
Taxa de resposta global[a], n (%)	179 (60,1)	157 (72,7)
[IC 95%]	[54,3; 65,7]	[66,2; 78,5]
Resposta completa, n (%)	128 (43,0)	115 (53,2)
[IC 95%]	[37,3; 48,8]	[46,4; 60,0]
Resposta parcial, n (%)	51 (17,1)	42 (19,4)
[IC 95%]	[13,0; 21,9]	[14,4; 25,4]
Duração da resposta (DOR)[a,b] (meses)	n=179	n=157
Mediana	16,8	20,5
[IC 95%][c]	[8,0; NR]	[8,2; NR]
Intervalo	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+
DOR se a melhor resposta é RC[a,b] (meses)	n=128	n=115
Mediana	26,1	26,1
[IC 95%][c]	[23,1; NR]	[23,1; NR]
Intervalo	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+

IC=intervalo de confiança; RC=resposta completa; IRC=Comissão de Revisão Independente (*Independent Review Committee*; KM=Kaplan-Meier; NR=não atingida
[a] segundo os critérios de Lugano 2014, avaliado pela IRC.
[b] As mortes após o início do tratamento oncológico foram consideradas acontecimentos.
[c] O método de KM foi utilizado para obter IC 95% bilateral.
[+] Em curso.

O tempo mediano até à resposta (RC ou resposta parcial [RP]) foi de 1,0 meses (intervalo: 0,7 a 8,9 meses). O tempo mediano até à RC foi de 1,0 meses (intervalo: 0,8 a 12,5 meses). As durações das respostas foram mais prolongadas em doentes que atingiram uma RC, em comparação com os doentes com uma melhor resposta de RP.

Seis doentes com linfoma secundário do SNC foram tratados e avaliados para a eficácia no estudo TRANSCEND. Três destes seis doentes atingiram uma RC; 2 de 3 doentes tiveram remissões duradouras de 23 meses que persistiam na altura da conclusão do estudo. O perfil de segurança destes doentes com linfoma secundário do SNC foi consistente com o que se observou na população global.

No conjunto de eficácia, os resultados da ORR nos LPMGCB e LF3B foram, respetivamente, de 79% (11/14 doentes) e de 100% (4/4 doentes). As taxas de RC foram de 50% para o LPMGCB e de 100% para o LF3B. O perfil de segurança foi consistente em todos estes subtipos.

No conjunto de eficácia, os resultados da ORR no LDGCB transformado (t) de linfoma indolente anterior de LF, linfoma celular marginal (LZM), leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) e macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) foram, respetivamente, de 86% (38/44 doentes), 43% (3/7 doentes), 50% (2/4 doentes) e 50% (1/2 doentes). As taxas de RC foram de 61,4% para o LFt, 29% para o LZMt, 25% para o LLC/LLPCt (síndrome de Richter) e 0% para a MW, respetivamente. O perfil de segurança foi consistente em todos estes subtipos. Foram observadas remissões duradouras (i.e., DOR ≥ 12 meses) em doentes com LFt e LZMt, contudo, existe uma experiência muito limitada em doentes com LLC/LLPCt (4 doentes) e MWt (2 doentes) nos quais se observaram DOR máximas de 2 e 5,3 meses, respetivamente. O perfil de segurança foi consistente em todos estes subtipos.

Nos estudos clínicos de Breyanzi, 89 (39%) dos 229 doentes no estudo TRANSCEND tinham uma idade igual ou superior a 65 anos e 19 (8%) tinham uma idade igual ou superior a 75 anos. A segurança ou a eficácia de Breyanzi observadas entre estes doentes e doentes mais novos foi semelhante.

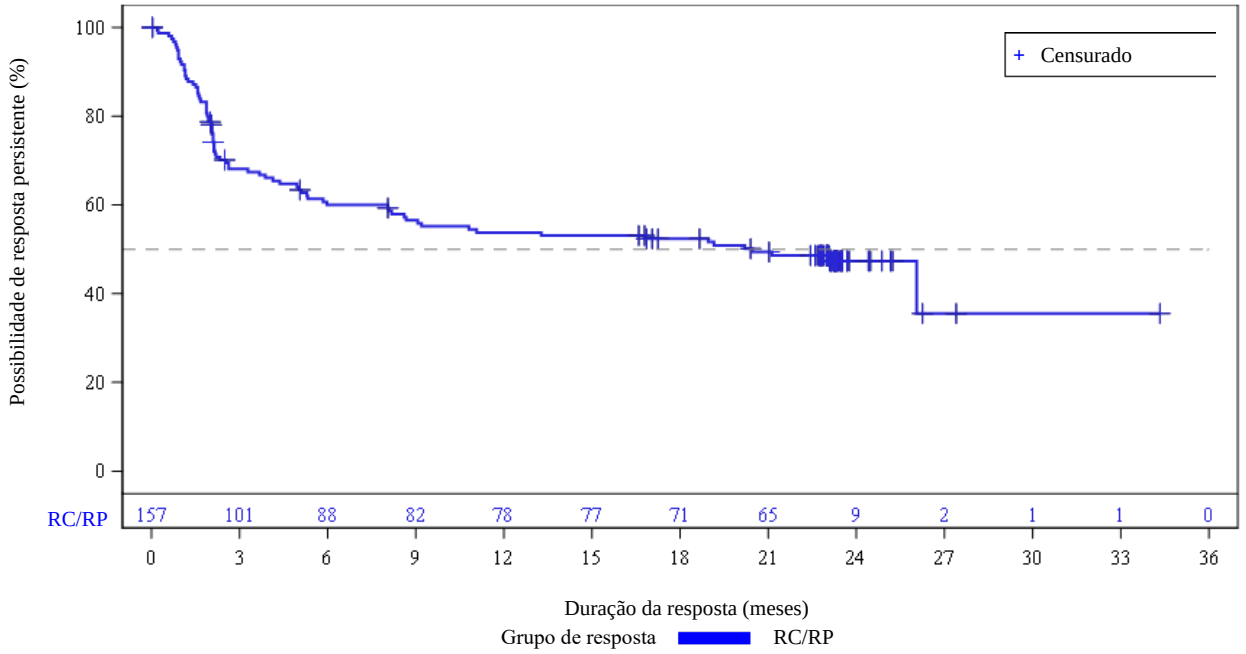
Onze doentes receberam terapêutica anterior dirigida contra CD19 e apresentaram resultados de eficácia e segurança semelhantes à população global. Todos os doentes tiveram expressão de CD19 antes da perfusão de Breyanzi.

Existe experiência limitada com a utilização de Breyanzi em doentes com um estado de desempenho segundo o ECOG de 2 antes da aférese (4 doentes) e com TCEH alogénico anterior (8 doentes).

Entre os 229 doentes tratados com Breyanzi, a maioria dos doentes (n = 209) receberam Breyanzi no intervalo de razão recomendado de CD4:CD8 de 0,8 a 1,2. Existe experiência limitada com a utilização de Breyanzi fora deste intervalo de razão de CD4:CD8 (n = 19 acima de 1,2; n = 1 abaixo de 0,8) o que, por conseguinte, limita a interpretação dos dados neste subgrupo.

Dos 115 doentes que atingiram uma RC, 82 (71%) tiveram uma remissão que durou, pelo menos, 6 meses e 74 (64%) tiveram uma remissão que durou, pelo menos, 12 meses.

Figura 2: Duração da resposta em respondedores segundo a avaliação da IRC, TRANSCEND, conjunto de eficácia



RC = resposta completa; RP = resposta parcial.
As mortes após o início do tratamento oncológico foram consideradas acontecimentos

Onze doentes com antecedentes de hepatite B ou de hepatite C foram tratados com Breyanzi sem reativação da hepatite ao mesmo tempo que recebiam a terapêutica supressiva antiviral de acordo com as normas de orientação clínicas (ver secção 4.4).

TRANSCEND WORLD
TRANSCEND WORLD é um estudo em curso, de fase 2, multicêntrico, com um único braço. O objetivo da sua coorte 1 é proporcionar experiência clínica com Breyanzi na Europa para o tratamento de doentes adultos com linfoma de grandes células B 3L+, definido como LDGCB R/R (LDGCB NOS [de novo], LF transformado), linfoma de células B de alto grau com rearranjos de MYC e BLC2 e/ou BCL6 com histologia de LDGCB e LF3B, de acordo com a classificação da OMS de 2016. Os doentes anteriormente tratados com terapêutica direcionada para CD19 foram excluídos. Ver a Tabela 8 abaixo para as características iniciais demográficas e relacionadas com a doença.

Tabela 8: Características iniciais demográficas e relacionadas com a doença de TRANSCEND WORLD (Coorte 1)

Característica	Todos submetidos a leucaferese (N=45)	Tratados com Breyanzi (N=36)
Idade mediana, anos (intervalo)	64,0 (26; 73)	61,5 (26,0; 72,0)
≥ 65 anos, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 anos, n (%)	0	0
Sexo, n (%)		
Masculino	30 (66,7)	25 (69,4)
Feminino	15 (33,3)	11 (30,6)
TCEH prévio, n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
TCEH autólogo	14 (31,1)	12 (33,3)
TCEH alogénico	0	0

Característica	Todos submetidos a leucaferese (N=45)	Tratados com Breyanzi (N=36)
Estado de desempenho segundo ECOG (no rastreio)		
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)
Subtipo histológico da doença, n (%)		
LDGCB, NOS	36 (80,0)	31 (87,0)
Linfoma de células B de alto grau[a]	7 (15,6)	4 (11,1)
LPMGCB	0	0
LF3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Quimiorrefratários[b], n (%)	37 (82,2)	29 (80,6)
Refratário[c], n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Recidivante[d], n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

[a] Rearranjos de MYC e BCL2 e/ou BCL6 com histologia de LDGCB.
[b] Quimiorrefratário é definido como tendo doença estável (DE) ou doença progressiva (DP) com o último regime de quimioterapia ou recidivou < 12 meses após o transplante autólogo de células estaminais.
[c] O estado era refratário se um doente tivesse atingido menos do que uma resposta completa (RC) à última terapêutica anterior.
[d] O estado era recidivante se um doente tivesse atingido uma resposta completa (RC) à última terapêutica anterior.

Na altura da análise final, 45 doentes na Coorte 1 tinham sido submetidos a leucaferese e 36 doentes tinham sido tratados com Breyanzi, com um tempo de seguimento mediano de 15,8 meses. O tempo mediano desde a leucaferese até à disponibilidade do medicamento foi de 29 dias (intervalo: 24 a 38 dias). No grupo tratado com Breyanzi, a ORR foi de 61,1% (IC 95%: 43,5-76,9) e a taxa de RC observada foi de 33,3% (IC 95%: 18,6-51,0). A carga da doença e a demografia inicial foram indicativas das características agressivas e avançadas da doença. O perfil de segurança de Breyanzi foi consistente com o da população de segurança global agrupada. Ver secção 4.8 para as reações adversas medicamentosas associadas ao lisocabtagene maraleucel.

TRANSCEND-FL
A eficácia e a segurança de Breyanzi foram avaliadas num estudo de braço único, multicêntrico, sem ocultação, de fase 2 (TRANSCEND-FL), realizado em doentes adultos com LF refratário ou recidivante de grau 1, 2 e 3A, após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica. O estudo incluiu doentes com um estado de desempenho segundo o ECOG ≤ 1. O estudo excluiu doentes com uma depuração da creatinina inferior a 30 ml/min, uma alanina aminotransferase > 5 vezes o limite superior do normal ou com uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) ≤ 40%. Não havia um limite pré-especificado para as contagens sanguíneas; os doentes eram elegíveis para recrutamento se fossem avaliados pelo investigador como tendo uma função adequada da medula óssea para receber quimioterapia para linfodepleção.

O tratamento consistiu numa quimioterapia para linfodepleção (LD), fludarabina 30 mg/m^2/dia e ciclofosfamida 300 mg/m^2/dia durante 3 dias, seguida de Breyanzi 2 a 7 dias mais tarde. A dose mediana de Breyanzi era de 100 × 10^6 células T CAR positivas viáveis (intervalo: 93,4-109,2 × 10^6 células T CAR positivas viáveis).

A terapêutica antineoplásica para controlo (“ponte”) da doença foi permitida entre a aférese e a linfodepleção. Dos 107 doentes tratados com Breyanzi, 44 (41%) receberam terapêutica antineoplásica para controlo da doença ao critério do investigador.

Dos 114 doentes submetidos a leucaferese, 107 (93,8%) doentes receberam Breyanzi e 4 (3,5%) doentes receberam medicamento experimental que não satisfazia as especificações de libertação. Três (2,7%) doentes não receberam Breyanzi pelas seguintes razões: 1 (0,9%) doente

devido a um acontecimento adverso, 1 (0,9%) doente não satisfazia os critérios do estudo e 1 (0,9%) doente devido a outras razões.

O número de doentes que foram avaliáveis para a eficácia foi de 103 (conjunto de eficácia). Quatro doentes não foram avaliáveis para a eficácia, porque não tinham, no início, doença com uma PET positiva ou confirmação de doença PET positiva após a terapêutica antineoplásica para controlo da doença pela IRC.

A mediana do tempo entre a leucaferese e a disponibilidade do medicamento foi de 29 dias (intervalo: 20 a 55 dias) e a mediana do tempo entre a leucaferese e a perfusão do medicamento foi de 50 dias (intervalo: 31 a 313 dias).

Tabela 9: Características iniciais demográficas e relacionadas com a doença de TRANSCEND-FL

Característica	Todos submetidos a leucaferese (N = 114)	Tratados com Breyanzi (N = 107)
Idade mediana, anos (intervalo)	62,0 (23; 80)	62,0 (23; 80)
≥ 65 a < 75 anos, n (%)	36 (31,6)	32 (29,9)
≥ 75 anos, n (%)	10 (8,8)	10 (9,3)
Sexo masculino, n (%)	72 (63,2)	66 (61,7)
TCEH prévio, n (%)		
TCEH autólogo	34 (29,8)	33 (30,8)
Pontuação FLIPI alta (3-5), n (%)	66 (57,9)	61 (57,0)
Doença em estádio III-IV na seleção, n (%)	102 (89,4)	95 (88,7)
Estado de desempenho segundo ECOG (na seleção)		
ECOG 0, n (%)	68 (59,6)	65 (60,7)
ECOG 1, n (%)	46 (40,4)	42 (39,3)
Duplamente refratário, n (%)	74 (64,9)	69 (64,5)
Progressão nos 24 meses após a terapêutica de primeira linha com anti-CD20 e alquilante, n (%)		
Sim	63 (55,3)	58 (54,2)
Não	50 (43,9)	48 (44,9)
Não estimável	1 (0,9)	1 (0,9)
Número mediano de tratamentos sistémicos anteriores (intervalo)	3 (2, 10)	3 (2, 10)

A eficácia foi baseada na taxa de resposta global (ORR), definida como a percentagem de doentes com uma melhor resposta global (BOR) da resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP) após a perfusão de Breyanzi, tal como determinado por uma IRC (Tabela 10). O tempo de seguimento em estudo mediano foi de 30,0 meses (intervalo de 0,3 a 39,6 meses).

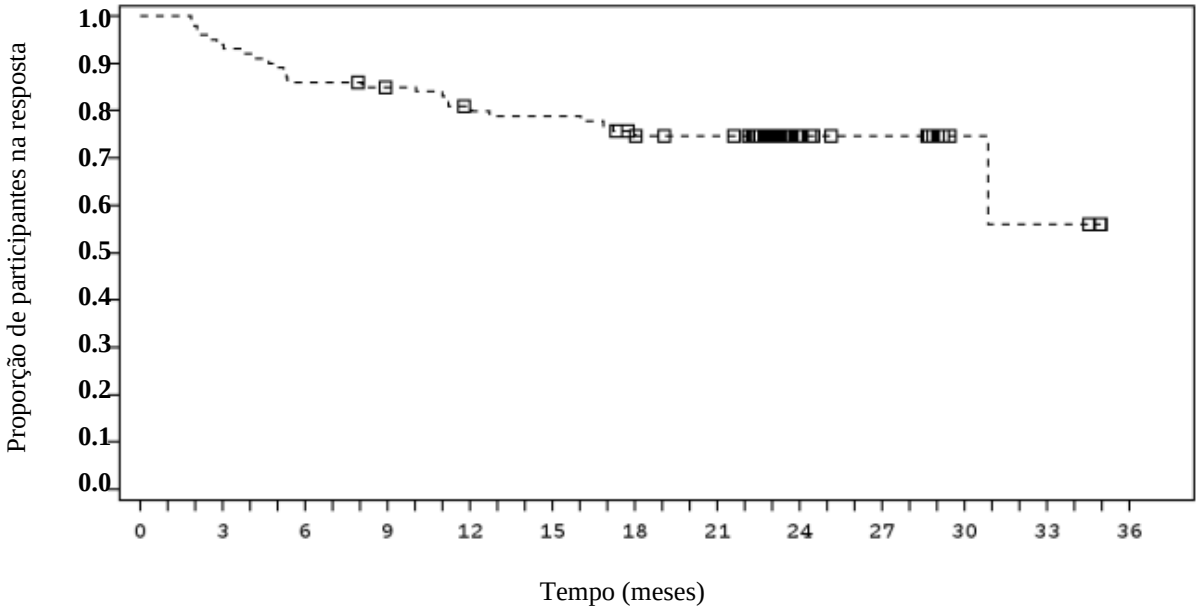
O tempo mediano até à primeira resposta (RC ou RP) e o tempo mediano até à primeira RC foi de 0,95 meses (intervalo: 0,6 a 3,3 meses).

Tabela 10: Estudo TRANSCEND-FL: Taxa de resposta, duração da resposta (avaliação da IRC)

	Todos submetidos a leucaferese (N = 114)	**Conjunto de eficácia (N = 103)**
Taxa de resposta global[a], n (%) [IC 95%][b]	106 (93,0) [86,6; 96,9]	100 (97,1) [91,7; 99,4]
Resposta completa, n (%) [IC 95%][b]	103 (90,4) [83,4; 95,1]	97 (94,2) [87,8; 97,8]
Resposta parcial, n (%) [IC 95%][b]	3 (2,6) [0,5; 7,5]	3 (2,9) [0,6; 8,3]
Duração da resposta (DOR) (meses)		
Mediana [IC 95%][c]	NA [30,85; NA]	NA [30,85; NA]
Intervalo	1,9; 35,0+	1,9; 35,0+
Taxa de remissão continuada[d], % [IC 95%]		
Aos 18 meses	76,1 (66,7; 83,2)	75,7 (66,0; 83,0)

IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; NA = não atingida;
+ indica um valor censurado
[a] Segundo os critérios de Lugano 2014, tal como avaliado por uma IRC
[b] Intervalo de confiança de 95% bilateral baseado no método Clopper-Pearson exato.
[c] A mediana, o Q1 e o Q3 são estimados a partir de estimativas de limite de medicamento KM
[d] Com base em estimativas KM de duração da resposta

Figura 3: Duração da resposta segundo a avaliação da IRC, TRANSCEND-FL, conjunto de eficácia



Número de participantes em risco (censurado)

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

Coorte LCM do estudo TRANSCEND

A eficácia e a segurança de Breyanzi foram avaliadas num ensaio de braço único, multicêntrico, sem ocultação (TRANSCEND, Coorte LCM) realizado em doentes adultos com LCM recidivante ou refratário que receberam pelo menos 2 linhas de terapêutica anteriores, incluindo um inibidor de tirosina quinase de Bruton (BTK), um agente alquilante e um agente anti-CD20. O estudo incluiu doentes com um estado de desempenho segundo o ECOG ≤ 2, TCEH autólogo e/ou alogénico anterior, e envolvimento de linfoma secundário do SNC. O estudo excluiu doentes com uma depuração da creatinina ≤ 30 ml/min, uma alanina aminotransferase > 5 vezes o limite superior do normal ou com uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) < 40%. Não havia um limite

pré-especificado para as contagens sanguíneas; os doentes eram elegíveis para recrutamento se fossem avaliados pelo investigador como tendo uma função adequada da medula óssea para receber quimioterapia para linfodepleção.

O tratamento consistiu numa quimioterapia para LD, fludarabina 30 mg/m^2/dia e ciclofosfamida 300 mg/m^2/dia durante 3 dias, seguida de Breyanzi 2 a 7 dias mais tarde.

A terapêutica antineoplásica para controlo ("ponte") da doença foi permitida entre a aférese e a linfodepleção. Dos 88 doentes tratados com Breyanzi, 58 (65,9%) receberam terapêutica antineoplásica para controlo da doença ao critério do investigador.

Dos 104 doentes submetidos a leucaferese, 88 (84,6%) doentes receberam Breyanzi; a dose mediana de Breyanzi era de 99,5 × 10^6 células T CAR positivas viáveis (intervalo: 46-103 × 10^6 células T CAR positivas viáveis). Quatro (3,8%) doentes receberam medicamento experimental que não satisfazia as especificações de libertação. Doze (11,5%) doentes não receberam Breyanzi pelas seguintes razões: 8 (7,6%) doentes devido a morte, 1 (0,9%) doente deixou de satisfazer os critérios de elegibilidade e 3 (2,8%) doentes devido a outras razões.

Dos 88 doentes que receberam Breyanzi, 81 doentes foram avaliáveis para a eficácia e receberam pelo menos 2 linhas de terapêutica sistémica anteriores, incluindo um inibidor de BTK, e foram incluídos no conjunto de eficácia: cinco doentes não foram avaliáveis para a eficácia porque não tinham, no início, doença com uma PET positiva ou confirmação de doença PET positiva após a terapêutica antineoplásica para controlo da doença pela IRC, 1 doente não recebeu pelo menos 2 linhas de terapêutica sistémica anteriores e um inibidor de BTK, e 1 doente não recebeu um inibidor de BTK anterior.
O tempo mediano desde a leucaferese até à disponibilidade do medicamento foi de 24,5 dias (intervalo: 17 a 80 dias). Para além disso, o tempo mediano desde a leucaferese até à perfusão do medicamento foi de 39 dias (intervalo: 28 a 489 dias).

Tabela 11: Características iniciais demográficas e relacionadas com a doença de TRANSCEND, Coorte LCM

Característica	**Todos submetidos a leucaferese (N = 104)**	**Tratados com Breyanzi (N = 88)**
Idade mediana, anos (intervalo)	68,0 (36; 86)	68,5 (36; 86)
≥ 65 anos, n (%)	71 (68,3)	64 (72,7)
≥ 75 anos, n (%)	22 (21,2)	18 (20,5)
Sexo, n (%)		
Masculino	81 (77,9)	67 (76,1)
Feminino	23 (22,1)	21 (23,9)
TCEH prévio, n (%)		
TCEH autólogo	33 (31,7)	26 (29,5)
TCEH alogénico	8 (7,7)	6 (6,8)
Estado de desempenho segundo ECOG (no rastreio)		
ECOG 0, n (%)	56 (53,8)	48 (54,5)
ECOG 1, n (%)	47 (45,2)	40 (45,5)
ECOG 2, n (%)	1 (1,0)	0
Características de alto risco, n (%)		
Índice de proliferação Ki-67 ≥ 30%	82 (78,8)	66 (75,0)
Mutação TP53	25 (24,0)	20 (22,7)
Morfologia blastoide	30 (28,8)	27 (30,7)
Cariótipo complexo	30 (28,8)	26 (29,5)
Linfoma secundário do SNC na altura da perfusão de Breyanzi, n (%)	7 (6,7)	7 (8,0)

Característica	Todos submetidos a leucaferese (N = 104)	Tratados com Breyanzi (N = 88)
Número mediano de tratamentos sistémicos anteriores (intervalo)	3 (1; 11)	3 (1; 11)
Refratário ou recidivante à última terapêutica anterior, n (%)		
Refratário[a]	70 (67,3)	58 (65,9)
Recidivante[b]	34 (32,7)	30 (34,1)

[a] O estado era refratário se um doente tivesse atingido menos do que uma resposta completa (RC) à última terapêutica anterior.
[b] O estado era recidivante se um doente tivesse atingido uma resposta completa (RC) à última terapêutica anterior.

A eficácia foi baseada na taxa de resposta global (ORR), definida como a percentagem de doentes com uma melhor resposta global (BOR) da resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP) após a perfusão de Breyanzi, tal como determinado por uma IRC (Tabela 12). O tempo de seguimento em estudo mediano foi de 19,5 meses (intervalo de 0,4 a 72 meses).

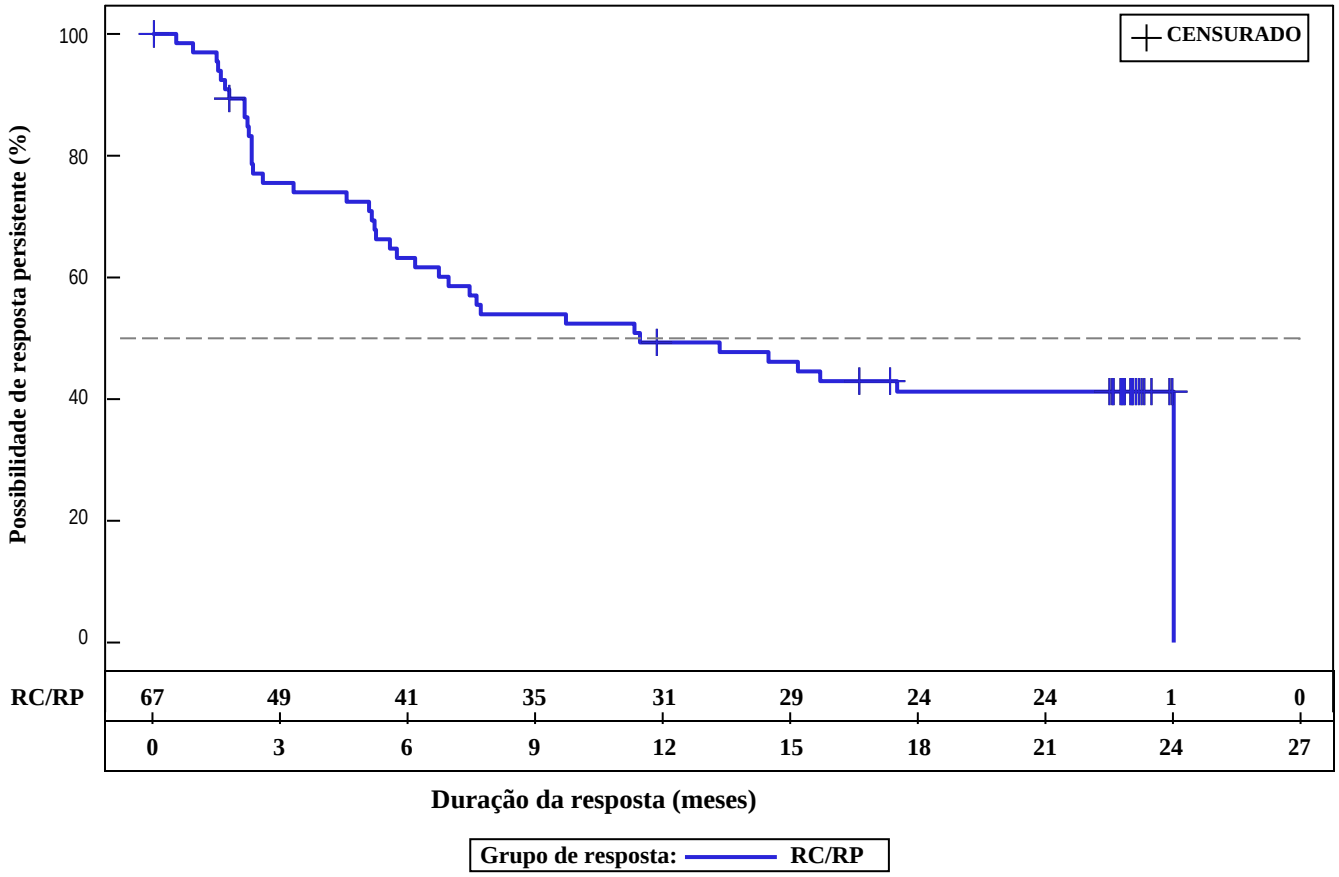
Entre os 81 doentes incluídos no conjunto de eficácia, o tempo mediano até à primeira resposta (RC ou RP) foi de 0,95 meses (intervalo: 0,7 a 3,0 meses) e o tempo mediano até à primeira RC foi de 0,95 meses (intervalo: 0,7 a 4,9 meses). As durações das respostas foram mais prolongadas em doentes que atingiram uma BOR da RC, em comparação com os doentes com uma BOR da RP.

Tabela 12: TRANSCEND, Coorte LCM: Taxa de resposta, duração da resposta (avaliação da IRC)

	Todos submetidos a leucaferese (N = 104)	Conjunto de eficácia (N = 81)
Taxa de resposta global[a], n (%)	73 (70,2)	67 (82,7)
[IC 95%]	[60,4; 78,8]	[72,7; 90,2]
Resposta completa, n (%)	64 (61,5)	58 (71,6)
[IC 95%][b]	[51,5; 70,9]	[60,5; 81,1]
Resposta parcial, n (%)	9 (8,7)	9 (11,1)
[IC 95%][b]	[4,0; 15,8]	[5,2; 20,0]
Número de respondedores		
Duração da resposta (DOR) (meses)		
Mediana [IC 95%][c]	15,2 [7,0; 24,0]	11,5 [6,2; 24,0]
Intervalo	0,0+; 24,0	0,0+; 24,0
Taxa de remissão continuada[d], % [IC 95%]		
Aos 24 meses	44,8 (32,9; 55,9)	41,2 (29,2; 52,9)
Tempo de seguimento mediano para DOR (meses)		
Mediana [IC 95%]	23,0 [22,8; 23,1]	22,9 [22,8; 23,0]
Intervalo	0,0+; 24,0	0,0+; 24,0

IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; NA = não atingida;
+ indica um valor censurado
[a] Segundo os critérios de Lugano 2014, tal como avaliado por uma IRC
[b] Intervalo de confiança de 95% bilateral baseado no método Clopper-Pearson exato.
[c] A mediana, o Q1 e o Q3 são estimados a partir de estimativas de limite de medicamento KM
[d] Com base em estimativas KM de duração da resposta

Figura 4 Duração da resposta segundo a avaliação da IRC, TRANSCEND-Coorte LCM, conjunto de eficácia



RC = resposta completa; RP = resposta parcial.
As DP/mortes após o início do tratamento oncológico foram consideradas acontecimentos

População pediátrica
A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados de estudos com Breyanzi em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de neoplasias de células B maduras (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a perfusão, Breyanzi apresentou uma expansão inicial seguida de um declínio bi-exponencial.

LGCB

No coorte LBCL do estudo TRANSCEND, o tempo mediano da expansão máxima no sangue periférico ocorreu 11 dias após a primeira perfusão, em doentes que receberam duas ou mais linhas de terapêutica anteriores para LGCB. Breyanzi esteve presente no sangue periférico durante um período de até 2 anos.

Entre os doentes que receberam uma linha de terapêutica anterior para LGCB (TRANSFORM), a C_{max} mediana nos respondedores (N = 76) e nos não respondedores (N = 7) foi de 33 285 cópias/µg e de 95 618 cópias/µg, respetivamente. A $AUC_{0\text{-}28d}$ mediana nos respondedores e nos não respondedores foi de 268 887 dia*cópias/µg e de 733 406 dia*cópias/µg, respetivamente.

No estudo TRANSCEND, os respondedores (N = 150) tiveram uma C_{max} mediana 2,85 vezes mais elevada do que os não respondedores (N = 45) (33.766,0 *vs.* 11.846,0 cópias/µg). Os respondedores tiveram uma $AUC_{0\text{-}28d}$ mediana 2,22 vezes mais elevada do que os não respondedores (257.769,0 *vs.* 116.237,3 dia*cópias/µg).

No estudo TRANSCEND, os doentes com idade < 65 anos (N = 145) tiveram uma C_{max} e AUC_{0-28d} medianas respetivamente 2,93 vezes e 2,35 vezes mais elevadas, em comparação com os doentes com idade ≥ 65 anos (N = 102, incluindo 77 doentes com 65 - 74 anos, 24 com 75 - 84 anos e 1 com idade ≥ 85 anos). O sexo e o peso corporal não apresentaram relações claras com a C_{max} e a AUC_{0-28d}.

LF

No estudo TRANSCEND-FL, o tempo mediano da expansão máxima no sangue periférico ocorreu 10 dias após a primeira perfusão, em doentes que receberam duas ou mais linhas de terapêutica anteriores para LF. Breyanzi esteve presente no sangue periférico durante um período de até 3 anos.

Entre os doentes que receberam Breyanzi para LF (TRANSCEND-FL), a C_{max} mediana nos respondedores (N = 100) e nos não respondedores (N = 2) foi de 31 336 cópias/µg e de 15 568 cópias/µg, respetivamente. A AUC_{0-28d} mediana nos respondedores (N = 96) e nos não respondedores (N = 2) foi de 245 730 dia*cópias/µg e de 161 935 dia*cópias/µg, respetivamente.

LCM

Na coorte LCM do estudo TRANSCEND, o tempo mediano da expansão máxima no sangue periférico ocorreu 10 dias após a primeira perfusão, em doentes que receberam duas ou mais linhas de terapêutica anteriores para LCM. Breyanzi esteve presente no sangue periférico durante um período de até 2 anos.

Entre os doentes que receberam Breyanzi para LCM (TRANSCEND, Coorte LCM), a C_{max} mediana nos respondedores (N = 67) e nos não respondedores (N = 8) foi de 31 631 cópias/µg e de 12 444 cópias/µg, respetivamente. A AUC_{0-28d} mediana nos respondedores (N = 67) e nos não respondedores (N = 8) foi de 309 578 dia*cópias/µg e de 142 462 dia*cópias/µg, respetivamente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não se realizaram ensaios de genotoxicidade e estudos de carcinogenicidade.

Os estudos de expansão *in vitro* de dadores saudáveis e de doentes não apresentaram qualquer evidência de transformação e/ou imortalização e nenhuma integração preferencial junto de genes visados nas células T de Breyanzi.

Dada a natureza do produto, não foram realizados estudos não clínicos sobre fertilidade, reprodução e desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Cryostor CS10
Cloreto de sódio
Gluconato de sódio
Acetato de sódio tri-hidratado
Cloreto de potássio
Cloreto de magnésio
Albumina humana
N-acetil-DL-triptofano
Ácido caprílico
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura quando conservado na fase de vapor do azoto líquido

13 meses.

Após descongelação

O medicamento deve ser administrado imediatamente após a descongelação. Os tempos e condições de conservação em uso não devem exceder 2 horas à temperatura ambiente (15 °C-25 °C).

Não voltar a congelar.

6.4 Precauções especiais de conservação

Breyanzi tem de ser conservado e transportado congelado na fase de vapor do azoto líquido (≤ -130 °C) e tem de permanecer congelado até o doente estar pronto para o tratamento, de modo a assegurar que as células viáveis estão disponíveis para administração ao doente. O medicamento descongelado não deve voltar a ser congelado.

Condições de conservação do medicamento após descongelação, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Breyanzi é fornecido em frascos para injetáveis para criopreservação fabricados de co-polímero de olefina cíclica. Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 4,6 ml de dispersão celular.

As células T CAR positivas viáveis (componente celular CD8+ ou componente celular CD4+) são apresentadas em embalagens individuais contendo até 4 frascos para injetáveis de cada componente, dependendo da concentração de células T CAR positivas viáveis do medicamento criopreservado.

As embalagens do componente celular CD8+ e do componente celular CD4+ estão acondicionadas numa embalagem exterior.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

- Breyanzi tem de ser transportado dentro do centro de tratamento em contentores fechados, inquebráveis e à prova de derrames.
- Este medicamento contém células sanguíneas humanas. Os profissionais de saúde que manuseiem Breyanzi devem tomar as precauções adequadas (usar luvas, vestuário de proteção e óculos de proteção) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas.

Preparação antes da administração

Antes de *descongelar os frascos para injetáveis*

- Confirme se a identidade do doente corresponde aos identificadores do doente no transportador.
- Breyanzi é constituído por células T CAR positivas viáveis formuladas na forma dos componentes celulares CD8+ e CD4+ separados; existe um certificado de libertação para perfusão (RfIC) separado para cada componente celular. Leia o RfIC (afixado dentro do transportador) para obter informação sobre o número de seringas que vai necessitar e sobre o

volume dos componentes celulares CD8+ e CD4+ a ser administrado (os rótulos das seringas são fornecidos com o RfIC).

- Confirme com antecedência o tempo de perfusão e ajuste o tempo de início da descongelação de Breyanzi para que esteja disponível para perfusão quando o doente estiver pronto.

  Nota: Assim que os frascos para injetáveis de células T CAR positivas viáveis (componentes celulares CD8+ e CD4+) são retirados da conservação de congelação, a descongelação tem de ser efetuada até estar concluída e as células administradas em 2 horas.

Descongelação dos frascos para injetáveis

- Confirme se a identidade do doente corresponde aos identificadores do doente indicados na embalagem exterior e no certificado de libertação para perfusão (RfIC).
- Retire a embalagem do componente celular CD8+ e a embalagem do componente celular CD4+ da embalagem exterior.
- Abra cada uma das embalagens interiores e inspecione visualmente os frascos para injetáveis em relação a danos. Se os frascos para injetáveis estiverem danificados contacte a empresa.
- Retire cuidadosamente os frascos para injetáveis das embalagens, coloque-os num bloco de barreira protetora e descongele à temperatura ambiente. Descongele todos os frascos para injetáveis ao mesmo tempo. **Tenha o cuidado de manter os componentes celulares CD8+ e CD4+ separados.**

Preparação da dose

- Com base na concentração de células T CAR positivas viáveis para cada componente, podem ser necessários mais do que um frasco para injetáveis de cada um dos componentes celulares CD8+ e CD4+ para completar uma dose. Deve ser preparada uma seringa separada para cada frasco para injetáveis do componente celular CD8+ ou CD4+ recebido.

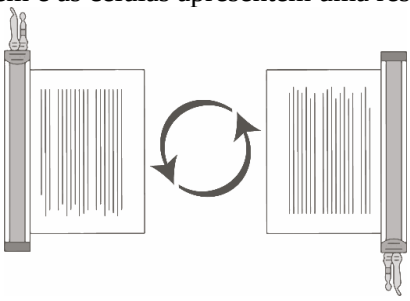
  Nota: O volume a ser extraído e perfundido pode diferir para cada componente.

- Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém um volume extraível total de 4,6 ml de células T com os componentes celulares CD8+ ou CD4+. O certificado de libertação para perfusão (RfIC) para cada componente indica o volume (ml) de células a ser extraído para cada seringa. Utilize a seringa *Luer-lock* com a ponta mais pequena necessária (1 ml ou 5 ml) para extrair o volume especificado de cada frasco para injetáveis. Não se deve utilizar uma seringa de 5 ml para volumes inferiores a 3 ml.
- **Prepare primeiro a(s) seringa(s) do componente celular CD8+.** Confirme que os identificadores do doente indicados no rótulo da seringa do componente celular CD8+ correspondem aos identificadores do doente indicados no rótulo do frasco para injetáveis do componente celular CD8+. Coloque os rótulos da seringa do componente celular CD8+ na(s) seringa(s) antes de extrair e introduzir o volume necessário na(s) seringa(s).
- Repita o processo para o componente celular CD4+.

  Nota: É importante confirmar que o volume extraído de cada componente celular corresponde ao volume especificado no respetivo certificado de libertação para perfusão (RfIC).

A extração do volume necessário de células de cada frasco para injetáveis numa seringa separada tem de ser realizado utilizando as instruções seguintes:

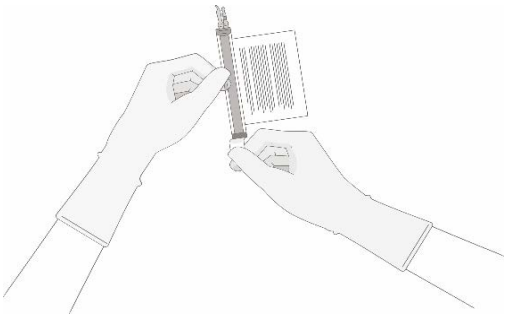
1. Segure no(s) frasco(s) para injetáveis descongelado(s) na vertical e inverta suavemente para misturar o produto celular. Se for aparente um aglomerado, continue a inverter o(s) frasco(s) para injetáveis até que os aglomerados se dispersem e as células apresentem uma ressuspensão uniforme.



Frasco para injetáveis na vertical — Frasco para injetáveis invertido

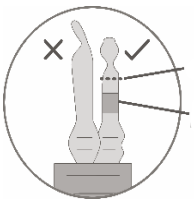
2. Inspecione visualmente o(s) frasco(s) para injetáveis descongelado(s) em relação a danos ou fugas. Não utilize se o frasco para injetáveis estiver danificado ou se os aglomerados não se tiverem dispersado; contacte a empresa. O líquido nos frascos para injetáveis deve ser ligeiramente opaco a opaco, incolor a amarelo ou amarelo-acastanhado.
3. Remova a cobertura de poli-alumínio (se presente) do fundo do frasco para injetáveis e limpe o septo com uma compressa embebida em álcool. Deixe secar ao ar antes de continuar.

   NOTA: A ausência da cobertura de poli-alumínio não interfere com a esterilidade do frasco para injetáveis.

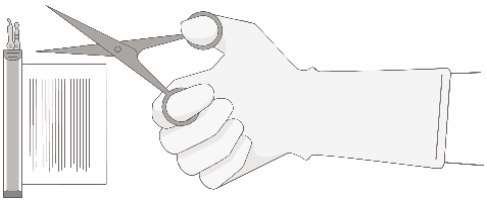


4. Mantendo o(s) frasco(s) para injetáveis na vertical, corte o selo a nível da linha do tubo no topo do frasco para injetáveis imediatamente acima do filtro para abrir o escape de ar do frasco para injetáveis.

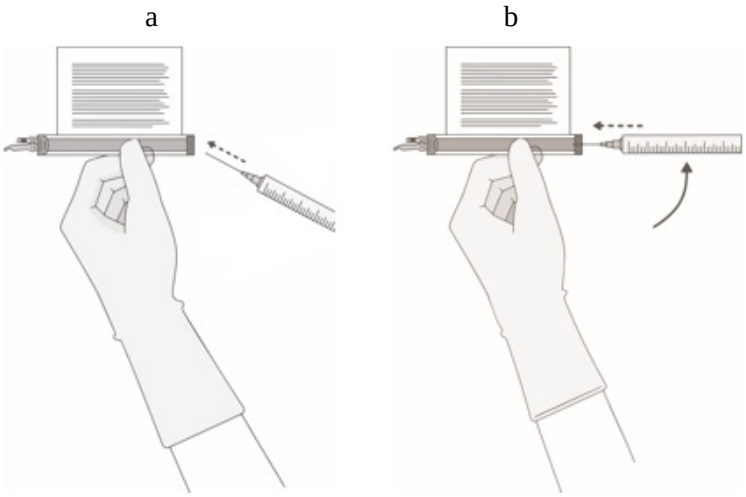
   NOTA: Tenha o cuidado de selecionar a linha correta do tubo com o filtro. Corte APENAS o tubo com um filtro.



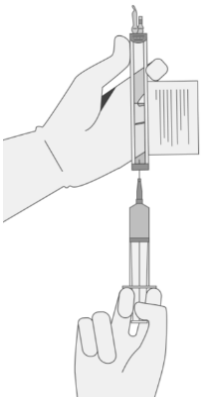
CORTE AQUI
Filtro



5. Pegue numa seringa de calibre 20, com 2,5 a 3,8 cm, com a abertura da ponta da agulha afastada do septo da porta de recolha.
   a. Introduza a agulha no septo num ângulo de 45°- 60° para perfurar o septo da porta de recolha.
   b. Aumente o ângulo da agulha gradualmente à medida que esta penetra no frasco para injetáveis.



6. SEM introduzir ar na seringa, extraia lentamente o volume predefinido (especificado no certificado de libertação para perfusão (RfIC).

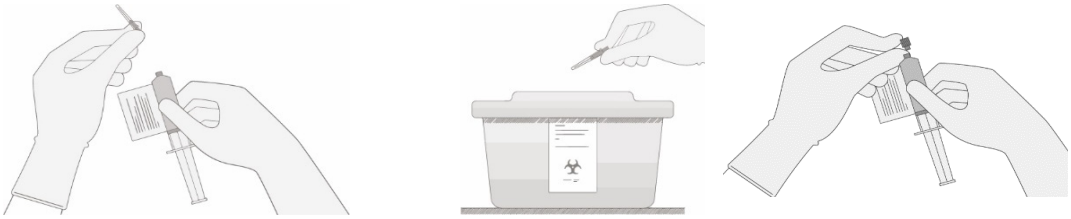


7. Inspecione cuidadosamente a seringa para detetar sinais de fragmentos antes de continuar. Caso existam fragmentos, contacte a empresa.

8. Verifique se o volume dos componentes celulares CD8+/CD4+ corresponde ao volume especificado para o componente relevante no respetivo certificado de libertação para perfusão (RfIC).

   Assim que o volume tiver sido verificado, coloque o frasco para injetáveis e a seringa em posição horizontal e remova a seringa/agulha do frasco para injetáveis.

   Separe cuidadosamente a agulha da seringa e tape a seringa.



9. Continue a manter o frasco para injetáveis na horizontal e torne a colocá-lo na embalagem para evitar fugas do frasco para injetáveis.

10. Elimine qualquer porção não utilizada de Breyanzi (ver secção 6.6).

Administração

Para obter informações adicionais sobre a administração, ver secção 4.2.

- Utilize uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) intravenosa para irrigar todos os tubos de perfusão antes e depois da administração de cada componente celular CD8+ ou CD4+.
- Administre o componente celular CD8+ primeiro. Todo o volume de componente celular CD8+ é administrado por via intravenosa numa velocidade de perfusão de, aproximadamente, 0,5 ml/minuto, utilizando a porta mais próxima ou uma derivação em Y (*piggyback*).
- Se for necessário mais do que uma seringa para uma dose total de componente celular CD8+, administre o volume de cada seringa consecutivamente, sem qualquer intervalo de tempo entre a administração do conteúdo das seringas (a menos que haja uma razão clínica para suspender a dose, p. ex., reação à perfusão). Depois de o componente celular CD8+ ter sido administrado, irrigue o tubo com solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%).
- Administre o componente celular CD4+ imediatamente após a administração do componente celular CD8+ estar concluída, utilizando os mesmos passos e a velocidade de perfusão descritos para o componente celular CD8+. Após a administração do componente celular CD4+, irrigue os tubos com solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%), utilizando uma quantidade suficiente para lavar os tubos e todo o comprimento do cateter IV. O tempo de perfusão varia e geralmente durará menos de 15 minutos para cada componente.

Medidas a tomar em caso de exposição acidental

- Em caso de exposição acidental, têm de ser seguidas as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana. As superfícies e os materiais de trabalho que tenham estadopotencialmente em contacto com Breyanzi têm de ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

- O medicamento não utilizado e todo o material que esteve em contacto com Breyanzi (resíduos sólidos e líquidos) devem ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos, de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de material de origem humana.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1631/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 04 de abril de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante das substâncias ativas de origem biológica

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

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Elementos-chave:

Disponibilidade de tocilizumab e qualificação do centro através do programa de distribuição controlada

O titular da AIM garantirá que os hospitais e os seus centros associados que dispensam Breyanzi são qualificados em conformidade com o programa de distribuição controlada acordado ao:
- garantir acesso imediato no centro a 1 dose de tocilizumab por doente antes da perfusão de Breyanzi. O centro de tratamento também tem de ter acesso a uma dose adicional de tocilizumab no prazo de 8 horas de cada dose anterior. No caso excecional de tocilizumab não estar disponível devido a uma escassez listada no catálogo de escassez da Agência Europeia de Medicamentos, assegurar que estão disponíveis no centro de tratamento medidas alternativas adequadas, em vez de tocilizumab, para tratar a SLC.
- garantir que os profissionais de saúde (PS) envolvidos no tratamento de um doente completaram o programa educacional.

Programa educacional

Antes do lançamento de Breyanzi em cada Estado Membro, o Titular da AIM tem de chegar a acordo sobre o conteúdo e formato dos materiais educacionais com a Autoridade Nacional Competente.

Programa educacional dos PS
Todos os PS que poderão prescrever, dispensar e administrar Breyanzi deverão receber um guia para profissionais de saúde, que irá conter informação sobre:
- identificação da SLC e de reações adversas neurológicas graves, incluindo ICANS;
- tratamento da SLC e de reações adversas neurológicas graves, incluindo ICANS;
- monitorização adequada da SLC e de reações adversas neurológicas graves, incluindo ICANS;
- fornecimento de todas as informações relevantes para os doentes;
- garantir acesso imediato, no centro, a 1 dose de tocilizumab por doente antes da perfusão de Breyanzi. O centro de tratamento também tem de ter acesso a uma dose adicional de tocilizumab no prazo de 8 horas de cada dose anterior. No caso excecional de tocilizumab não estar disponível devido a uma escassez listada no catálogo de escassez da Agência Europeia de Medicamentos, assegurar que estão disponíveis no centro medidas alternativas adequadas para tratar a SLC;
- risco de neoplasia maligna secundária com origem em células T;
- detalhes de contacto para os testes de amostras de tumores após o desenvolvimento de uma neoplasia maligna secundária com origem em células T;
- fornecer informação sobre o estudo de seguimento de segurança e eficácia a longo prazo e a importância de contribuir para tal estudo;

- assegurar que as reações adversas são notificadas de forma adequada e correta;
- assegurar que são fornecidas instruções detalhadas sobre o procedimento de descongelação.

Programa educacional do doente
Será fornecido a todos os doentes que recebam Breyanzi um cartão do doente, o qual irá conter as seguintes mensagens chave:
- os riscos da SLC e de reações adversas neurológicas graves associadas a Breyanzi;
- a necessidade de notificar imediatamente os sintomas de suspeita de SLC e de neurotoxicidade ao médico responsável pelo tratamento;
- a necessidade de permanecer nas proximidades do centro onde Breyanzi foi administrado durante, pelo menos, 2 semanas após a perfusão de Breyanzi;
- a necessidade de trazer sempre com eles o cartão de alerta do doente
- uma chamada de atenção para recordar os doentes que devem mostrar o cartão do doente a todos os PS, incluindo em situações de emergência, e uma mensagem para os PS que o doente foi tratado com Breyanzi;
- campos para registar os dados de contacto do prescritor e do número de lote.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	**Data limite**
De modo a avaliar melhor a consistência da qualidade do medicamento e dos resultados clínicos, o titular da AIM deverá submeter análises dos lotes e os dados de segurança clínica e de eficácia correspondentes, de um mínimo de trinta (30) lotes do produto acabado Breyanzi, utilizado para tratar doentes incluídos num estudo não intervencional, com base na utilização secundária de dados de registos existentes, de acordo com um protocolo acordado. Com base nestes dados, o titular da AIM deverá também fornecer uma avaliação da necessidade de uma revisão das especificações do produto acabado. Os relatórios interinos deverão ser fornecidos após, aproximadamente, 15 lotes e quaisquer resultados significativos que caiam fora da tendência devem ser imediatamente notificados.	Os relatórios interinos deverão ser submetidos de acordo com o PGR. Relatório final até 31 de dezembro de 2026
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): De modo a caracterizar melhor a segurança e eficácia a longo prazo de Breyanzi nas suas indicações aprovadas, o titular da AIM deverá conduzir um estudo prospetivo com base nos dados de um registo, de acordo com um protocolo acordado, e submeter os respetivos resultados.	Relatórios atualizados: Os relatórios interinos deverão ser submetidos de acordo com o PGR. Relatório final: T4-2043

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Breyanzi 1,1-70 × 10^6 células/ml / 1,1-70 × 10^6 células/ml dispersão para perfusão
lisocabtagene maraleucel (células T CAR+ viáveis)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Células T autólogas humanas geneticamente modificadas com um vetor lentiviral que codifica um recetor antigénico quimérico (CAR) anti-CD19, consistindo em componentes celulares CD8+ e CD4+, com uma dosagem de 1,1-70 × 10^6 células T CAR+ viáveis/ml para cada componente.

Este medicamento contém células de origem humana.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Também contém: Cryostor CS10, cloreto de sódio, gluconato de sódio, acetato de sódio tri-hidratado, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, albumina humana, N-acetil-DL-triptofano, ácido caprílico, água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão
Contém: 1-4 frascos para injetáveis de componente celular CD8+ e 1-4 frascos para injetáveis de componente celular CD4+.
Conteúdo: 4,6 ml de dispersão celular/frasco para injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Não irradiar.
NÃO utilizar um filtro para linfodepleção.
Consultar o folheto informativo e o certificado de libertação para perfusão antes de utilizar.
PARAR Confirmar a ID do doente antes da perfusão.
Administrar primeiro o componente celular CD8+.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização autóloga.

8. PRAZO DE VALIDADE

	Componente celular CD8+	Componente celular CD4+
EXP		

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar congelado na fase de vapor do azoto líquido (≤ -130 °C).
Não voltar a congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células sanguíneas humanas.
O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1631/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Verificar ID do doente
SEC:
Nome próprio:
Apelido:
Data de nascimento:
JOIN:
Aph ID/DIN:

	Componente celular CD8+	Componente celular CD4+
Lot		

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NA EMBALAGEM INTERIOR

EMBALAGEM (COMPONENTE CELULAR CD8+)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Breyanzi 1,1-70 × 10^6 células/ml / 1,1-70 × 10^6 células/ml dispersão para perfusão
lisocabtagene maraleucel (células T CAR+ viáveis)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Células T autólogas humanas geneticamente modificadas com um vetor lentiviral que codifica um recetor antigénico quimérico (CAR) anti-CD19
Componente celular CD8+
Frasco para injetáveis contém 5,1-322 × 10^6 células T CAR+ viáveis em 4,6 ml
(1,1-70 × 10^6 células/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Também contém: Cryostor CS10, cloreto de sódio, gluconato de sódio, acetato de sódio tri-hidratado, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, albumina humana, N-acetil-DL-triptofano, ácido caprílico, água para preparações injetáveis. Ver a embalagem exterior e o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão
1-4 frascos para injetáveis de células T CAR+ viáveis (**componente celular CD8+**)
Conteúdo: 4,6 ml de dispersão celular/frasco para injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Não irradiar.
NÃO utilizar um filtro para linfodepleção.
Consultar a embalagem exterior, o certificado de libertação para perfusão e o folheto informativo antes de utilizar.
1. Administrar primeiro CD8+

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização autóloga.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar congelado na fase de vapor do azoto líquido (≤ -130 °C).
Não voltar a congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1631/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Verificar ID do doente
Nome próprio:
Apelido:
Data de nascimento:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NA EMBALAGEM INTERIOR

EMBALAGEM (COMPONENTE CELULAR CD4+)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Breyanzi 1,1-70 × 10^6 células/ml / 1,1-70 × 10^6 células/ml dispersão para perfusão
lisocabtagene maraleucel (células T CAR+ viáveis)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Células T autólogas humanas geneticamente modificadas com um vetor lentiviral que codifica um recetor antigénico quimérico (CAR) anti-CD19
Componente celular CD4+
Frasco para injetáveis contém 5,1-322 × 10^6 células T CAR+ viáveis em 4,6 ml
(1,1-70 × 10^6 células/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Também contém: Cryostor CS10, cloreto de sódio, gluconato de sódio, acetato de sódio tri-hidratado, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, albumina humana, N-acetil-DL-triptofano, ácido caprílico, água para preparações injetáveis. Ver a embalagem exterior e o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão
1-4 frascos para injetáveis de células T CAR+ viáveis (**componente celular CD4+**)
Conteúdo: 4,6 ml de dispersão celular/frasco para injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Não irradiar.
NÃO utilizar um filtro para linfodepleção.
Consultar a embalagem exterior, o certificado de libertação para perfusão e o folheto informativo antes de utilizar.

2. Administrar CD4+ em segundo lugar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização autóloga

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar congelado na fase de vapor do azoto líquido (≤ -130 °C).
Não voltar a congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1631/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Verificar ID do doente
Nome próprio:
Apelido:
Data de nascimento:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (COMPONENTE CELULAR CD8+)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Breyanzi 1,1-70 × 10^6 células/ml / 1,1-70 × 10^6 células/ml dispersão para perfusão
lisocabtagene maraleucel (células T CAR+ viáveis)
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

1. Administrar CD8+ em primeiro lugar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Verificar ID do doente
Nome próprio:
Apelido:
Data de nascimento:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

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

6. OUTROS

Apenas para utilização autóloga

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (COMPONENTE CELULAR CD4+)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Breyanzi 1,1-70 × 10^6 células/ml / 1,1-70 × 10^6 células/ml dispersão para perfusão
lisocabtagene maraleucel (células T CAR+ viáveis)
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

2. Administrar CD4+ em segundo lugar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Verificar ID do doente
Nome próprio:
Apelido:
Data de nascimento:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

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

6. OUTROS

Apenas para utilização autóloga

INDICAÇÕES A INCLUIR NO CERTIFICADO DE LIBERTAÇÃO PARA PERFUSÃO (RfLC)

INCLUÍDO EM CADA ENVIO PARA UM DOENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Breyanzi 1,1-70 × 10^6 células/ml / 1,1-70 × 10^6 células/ml dispersão para perfusão
lisocabtagene maraleucel (células T CAR+ viáveis)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Células T autólogas humanas geneticamente modificadas com um vetor lentiviral que codifica um recetor antigénico quimérico (CAR) anti-CD19, consistindo em componentes celulares CD8+ e CD4+, com uma dosagem de 1,1-70 x 10^6 células T CAR+ viáveis/ml para cada componente.

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE E DOSE DO MEDICAMENTO

Dispersão para perfusão
1-4 frascos para injetáveis de células T CAR+ viáveis
Conteúdo: 4,6 ml de dispersão celular/frasco para injetáveis.

Componente celular CD8+
Componente celular CD4+
O frasco para injetáveis contém 5,1-322 × 10^6 células T CAR+ viáveis em 4,6 ml
(1,1-70 × 10^6 células/ml).

Dose do medicamento:
Consultar a informação do medicamento para obter as instruções completas sobre a posologia.

<table>
<tr><td>Dose</td><td colspan="4">[campo variável] × 10^6 células T CAR+ viáveis</td></tr>
<tr><td>Concentração de células T CAR+ viáveis</td><td colspan="4">[campo variável] × 10^6 células T CAR+ viáveis/ml</td></tr>
<tr><td>Volume total a ser administrado</td><td>[campo variável] ml</td><td colspan="2">Número necessário de frascos para injetáveis:</td><td>[campo variável]</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Volume a ser administrado de cada frasco para injetáveis</td><td>Primeiro frasco para injetáveis</td><td>[campo variável] ml</td><td>Terceiro frasco para injetáveis</td><td>[campo variável] ml ou ☒ N/A</td></tr>
<tr><td>Segundo frasco para injetáveis</td><td>[campo variável] ml ou ☒ N/A</td><td>Quarto frasco para injetáveis</td><td>[campo variável] ml ou ☒ N/A</td></tr>
<tr><td colspan="5">Importante: Utilizar uma seringa por frasco para injetáveis. Garantir que é perfundido apenas o “Volume a ser administrado de cada frasco para injetáveis” indicado.</td></tr>
</table>

Rótulo(s) de seringa incluído(s) neste pacote

Volumes de perfusão do componente celular CD8+ por seringa e rótulos das seringas
Volumes de perfusão do componente celular CD4+ por seringa e rótulos das seringas

Nota: Utilizar uma seringa por frasco para injetáveis. Garantir que é perfundido apenas o “Volume a ser administrado de cada frasco para injetáveis” indicado.

Volume da primeira seringa [campo variável] ml	Colocar aqui o rótulo da seringa n.º 1 do componente celular CD8+ Colocar aqui o rótulo da seringa n.º 1 do componente celular CD4+ Descolar aqui
Volume da segunda seringa [campo variável] ml OU APAGAR	Colocar aqui o rótulo da seringa n.º 2 do componente celular CD8+ Colocar aqui o rótulo da seringa n.º 2 do componente celular CD4+ Descolar aqui
Volume da terceira seringa [campo variável] ml OU APAGAR	Colocar aqui o rótulo da seringa n.º 3 do componente celular CD8+ Colocar aqui o rótulo da seringa n.º 3 do componente celular CD4+ Descolar aqui
Volume da quarta seringa [campo variável] ml OU APAGAR	Colocar aqui o rótulo da seringa n.º 4 do componente celular CD8+ Colocar aqui o rótulo da seringa n.º 4 do componente celular CD4+ Descolar aqui

4. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.
Não irradiar.
NÃO utilizar um filtro para linfodepleção.
Consultar a embalagem exterior, o certificado de libertação para perfusão (RfIC) e o folheto informativo antes de utilizar.

5. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

GUARDE ESTE DOCUMENTO E TENHA-O DISPONÍVEL NA PREPARAÇÃO PARA A ADMINISTRAÇÃO DE BREYANZI

Para comunicar quaisquer preocupações ou se tiver quaisquer dúvidas, contacte:

Conservar uma cópia deste formulário na ficha médica do doente.

Apenas para utilização autóloga.

6. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar congelado na fase de vapor do azoto líquido (≤ -130 °C). Não voltar a congelar.

7. PRAZO DE VALIDADE E OUTRAS INFORMAÇÕES ESPECÍFICAS SOBRE O LOTE

Informação relativa ao medicamento

Fabricado por:	
Data de fabrico:	
Prazo de validade:	

8. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

9. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Informação sobre o doente

Nome próprio:		Apelido:	
Data de nascimento:		Lote:	
JOIN:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

10. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

11. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1631/001

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Breyanzi 1,1-70 × 10^6 células/ml / 1,1-70 × 10^6 células/ml dispersão para perfusão
lisocabtagene maraleucel (células T com recetor antigénico quimérico [CAR] positivo viáveis)

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico dar-lhe-á um Cartão do Doente. Leia-o com atenção e siga as instruções que nele constam.
- Mostre sempre o Cartão do Doente ao médico ou enfermeiro quando os vir ou se for ao hospital.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Breyanzi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Breyanzi
3. Como é administrado Breyanzi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Breyanzi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Breyanzi e para que é utilizado

O que é Breyanzi
Breyanzi contém a substância ativa lisocabtagene maraleucel, um tipo de tratamento chamado "terapêutica de células geneticamente modificadas".

Breyanzi é feito a partir dos seus próprios glóbulos brancos. Isto envolve colher algum do seu sangue e separar os glóbulos brancos, e enviar os glóbulos brancos para um laboratório para que possam ser modificados para produzir Breyanzi.

Para que é utilizado Breyanzi
Breyanzi é utilizado para tratar adultos com um tipo de cancro do sangue chamado linfoma que afeta o seu tecido linfático e causa o crescimento descontrolado dos glóbulos brancos. Breyanzi é utilizado para:
- o linfoma difuso de grandes células B
- o linfoma de células B de alto grau
- o linfoma primário do mediastino de grandes células B
- o linfoma folicular
- linfoma de células do manto.

Como funciona Breyanzi
- As células de Breyanzi foram geneticamente modificadas para reconhecer as células do linfoma no seu corpo.
- Quando estas células são depois reintroduzidas no seu sangue, elas conseguem reconhecer e atacar as células do linfoma.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Breyanzi

Breyanzi não lhe deve ser administrado

- se tem alergia a qualquer um dos componentes deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa que pode ter uma alergia, consulte o seu médico.
- se não puder receber o tratamento, chamado quimioterapia para linfodepleção, que reduz o número de glóbulos brancos no seu sangue (ver também secção 3, Como é administrado Breyanzi).

Advertências e precauções
Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Breyanzi

- se tem problemas pulmonares ou cardíacos
- se tem tensão arterial baixa
- se tem uma infeção ou outras doenças inflamatórias. A infeção será tratada antes de receber Breyanzi
- se tiver feito um transplante de células estaminais de outra pessoa nos últimos 4 meses - as células transplantadas podem atacar o seu corpo ("doença do enxerto contra o hospedeiro"), causando sintomas como erupção na pele, náuseas, vómitos, diarreia e fezes com sangue
- se notar que os sintomas do seu cancro estão a piorar. Estes sintomas incluem febre, sensação de fraqueza, suores noturnos, perda de peso súbita
- se teve uma infeção como a hepatite B ou C ou infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)
- se tiver tomado uma vacina nas últimas 6 semanas ou está a planear levar uma vacina nos próximos meses. Ver **Vacinas vivas** abaixo para obter mais informação.

Se qualquer uma das situações acima se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Breyanzi.

Os doentes tratados com Breyanzi podem desenvolver novos tipos de cancro. Houve notificações de doentes que desenvolveram cancro com início num tipo de glóbulos brancos denominados células T, após tratamento com Breyanzi e medicamentos semelhantes. Fale com o seu médico se sentir algum novo inchaço das glândulas (nódulos linfáticos) ou alterações na pele, tais como novas erupções ou caroços.

Análises e controlos
Antes de lhe ser administrado Breyanzi, o seu médico irá:

- examinar os seus pulmões, coração e tensão arterial
- procurar sinais de infeção; qualquer infeção será tratada antes de receber Breyanzi
- procurar sinais da "doença do enxerto contra o hospedeiro", que pode ocorrer após um transplante de células estaminais de outra pessoa
- controlar o ácido úrico no seu sangue e quantas células cancerosas existem no seu sangue. Isto revelará se tem a probabilidade de desenvolver uma afeção chamada síndrome de lise tumoral. Podem ser-lhe administrados medicamentos para ajudar a prevenir esta afeção.
- verificar se o seu cancro está a piorar
- verificar se tem infeção com hepatite B e C, e infeção pelo VIH.

Depois de lhe ser administrado Breyanzi

- Se tiver certos efeitos indesejáveis graves, tem de comunicar imediatamente ao seu médico ou enfermeiro, pois poderá ter de receber tratamento para os mesmos. Consulte "Efeitos indesejáveis graves" na secção 4.
- O seu médico irá controlar regularmente as suas contagens sanguíneas, uma vez que o número de células sanguíneas pode diminuir.
- Mantenha-se próximo do centro de tratamento onde recebeu Breyanzi durante, pelo menos, 2 semanas. O seu médico pode recomendar que fique mais algum tempo para garantir que os

cuidados que recebe após o tratamento se adequam às suas necessidades individuais. Ver secções 3 e 4.
- Não doe sangue, órgãos, tecidos e células para transplante.

Ser-lhe-á pedido que se inscreva num registo durante, pelo menos, 15 anos de modo a compreender-se melhor os efeitos a longo prazo de Breyanzi.

Crianças e adolescentes
Breyanzi não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Breyanzi
Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Consulte a secção 3 para informações sobre os medicamentos que lhe serão administrados antes de receber Breyanzi.

Medicamentos que afetam o seu sistema imunitário
Antes de lhe ser administrado Breyanzi, informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar quaisquer medicamentos que debilitam o seu sistema imunitário, como:
- corticosteroides.

Isto deve-se ao facto de estes medicamentos poderem reduzir o efeito de Breyanzi.

Outros medicamentos que tratam o cancro
Alguns medicamentos para o cancro podem reduzir o efeito de Breyanzi. O seu médico irá considerar se necessita de outros tratamentos para o cancro.

Vacinas vivas
Não lhe podem ser administradas determinadas vacinas designadas por “vacinas vivas”:
- nas 6 semanas antes de receber um ciclo curto de quimioterapia (chamada quimioterapia para linfodepleção) para preparar o seu corpo para Breyanzi.
- durante o tratamento com Breyanzi.
- após o tratamento, enquanto o seu sistema imunitário está a recuperar.

Fale com o seu médico se precisar de tomar quaisquer vacinas.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento ou quimioterapia para linfodepleção. Os efeitos de Breyanzi em mulheres grávidas ou a amamentar não são conhecidos e podem prejudicar o feto ou a criança amamentada.
- Se está grávida ou se pensa que pode estar grávida após o tratamento com Breyanzi, fale imediatamente com o seu médico.
- Ser-lhe-á feito um teste de gravidez antes do tratamento começar. Breyanzi só pode ser administrado se os resultados revelarem que não está grávida.

Converse com o seu médico sobre a necessidade de fazer contraceção.

Discuta a gravidez com o seu médico se tiver recebido Breyanzi.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não conduza, utilize máquinas ou participe em atividades em que precisa de estar alerta durante, pelo menos, 4 semanas após o tratamento. Breyanzi pode fazer com que se sinta sonolento ou diminuir o seu estado de consciência ou causar confusão e crises convulsivas (convulsões). Com base nas suas necessidades pessoais, o seu médico poderá aconselhar um tempo de espera mais longo antes de voltar a conduzir.

Breyanzi contém sódio, potássio e dimetilsulfóxido (DMSO)
Este medicamento contém até 12,5 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 0,6% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto. Poderão ser administrados até 8 frascos para injetáveis deste medicamento por dose, o que no total contém 100 mg de sódio ou 5% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Este medicamento contém até 0,2 mmol (ou 6,5 mg) de potássio por dose. O seu médico irá ter em consideração este teor de potássio se os seus rins não funcionam bem ou se está a fazer uma dieta com ingestão controlada de potássio.

Este medicamento também contém DMSO que poderá causar reações de hipersensibilidade graves.

3. Como é administrado Breyanzi

Cartão do Doente
- O seu médico dar-lhe-á um Cartão do Doente. Leia-o com atenção e siga as instruções nele incluídas.
- Mostre sempre o Cartão do Doente ao médico ou enfermeiro quando os vir ou se for ao hospital.

Fornecer sangue para produzir Breyanzi a partir dos seus glóbulos brancos

Breyanzi é feito a partir dos seus próprios glóbulos brancos

- O seu médico irá colher algum do seu sangue utilizando um tubo (cateter) na sua veia. Alguns dos seus glóbulos brancos serão separados do sangue. O sangue restante é reintroduzido no seu corpo. Este processo chama-se leucaferese e pode demorar 3 a 6 horas. Este processo poderá ter de ser repetido.
- Os seus glóbulos brancos serão depois enviados para produzir Breyanzi.

Outros medicamentos que serão administrados antes de receber Breyanzi
- Alguns dias antes de receber Breyanzi, ser-lhe-á administrado um ciclo curto de quimioterapia. Isto é feito para eliminar os glóbulos brancos existentes no seu sangue.
- Pouco antes de receber Breyanzi, ser-lhe-á administrado paracetamol e um medicamento anti-histamínico. Isto serve para reduzir o risco de reações à perfusão e de febre.

Como é administrado Breyanzi
- O seu médico irá confirmar se Breyanzi foi preparado a partir do seu sangue verificando se as informações de identificação do doente presentes nos rótulos do medicamento correspondem às suas informações.
- Breyanzi é administrado por perfusão (gota a gota) através de um tubo numa veia.
- Irá receber perfusões de células CD8 positivas imediatamente seguidas de perfusões de células CD4 positivas. O tempo de perfusão irá variar, mas em geral, será inferior a 15 minutos para cada um dos 2 tipos de células.

Após a administração de Breyanzi
- Mantenha-se próximo do centro de tratamento onde recebeu Breyanzi durante, pelo menos, 2 semanas.
- Durante a primeira semana do seu tratamento, terá de voltar ao centro de tratamento 2 a 3 vezes para que o seu médico possa verificar se o seu tratamento está a funcionar e ajudá-lo se tiver quaisquer efeitos indesejáveis. Ver secções 2 e 4.

Se faltar a uma marcação
Contacte o seu médico ou centro de tratamento o mais rapidamente possível para marcar outra consulta.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves
Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis após a administração de Breyanzi:

- febre, arrepios ou tremores, sensação de cansaço, batimento cardíaco acelerado ou irregular, atordoamento e falta de ar – estes podem ser sinais de um problema grave chamado "síndrome de libertação de citocinas"
- confusão, estar menos alerta (diminuição de consciência), dificuldade em falar ou fala arrastada, tremores, sensação de ansiedade, sensação de tonturas e dores de cabeça – estes podem ser sintomas de uma afeção chamada síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS) ou sinais de problemas com o seu sistema nervoso
- sensação de calor, febre, arrepios ou calafrios – estes podem ser um sinal de infeção
  As infeções podem ser causadas por:
  - níveis baixos de glóbulos brancos, que ajudam a lutar contra as infeções, ou
  - níveis baixos de anticorpos chamados "imunoglobulinas"
- visão turva, perda de visão ou visão dupla, dificuldade em falar, fraqueza ou descoordenação de um braço ou de uma perna, alteração da forma de andar ou problemas de equilíbrio, alterações de personalidade, alterações de pensamento, memória e orientação que dão origem a confusão. Estes podem ser sintomas de um problema cerebral grave e potencialmente fatal, conhecido por leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Estes sintomas podem começar vários meses após o término do tratamento e, normalmente, desenvolvem-se de forma lenta e gradual ao longo de semanas ou meses. É importante que os seus familiares ou cuidadores também conheçam estes sintomas, uma vez que podem notar sintomas dos quais não se aperceba.
- sentir-se muito cansado, fraco e com falta de ar – estes podem ser sinais de níveis baixos de glóbulos vermelhos (anemia)
- hemorragia ou fazer nódoas negras mais facilmente – estes podem ser sinais de níveis baixos de umas células do sangue conhecidas por plaquetas.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos efeitos indesejáveis acima mencionados após a administração de Breyanzi, porque pode necessitar de tratamento médico urgente.

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas
- dificuldade em dormir
- tensão arterial baixa, incluindo sinais como tonturas, desmaios ou alteração da visão
- tosse
- enjoos ou vómitos
- diarreia ou prisão de ventre
- dor de estômago
- tornozelos, braços, pernas e face inchados
- erupção na pele.

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas
- dificuldade em equilibrar-se ou a andar

- tensão arterial elevada que pode incluir sinais de dores de cabeça muito fortes, transpiração ou dificuldade em dormir
- alterações da visão
- alteração do sabor
- dormência e formigueiros nos pés ou nas mãos
- coágulos de sangue ou problemas na coagulação do sangue
- hemorragia nos intestinos
- urinar menos
- reações à perfusão – como sensação de tonturas, febre e falta de ar
- níveis baixos de fosfatos no sangue
- níveis baixos de oxigénio no sangue.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas
- um novo tipo de cancro com início num tipo de glóbulos brancos denominados células T (neoplasia maligna secundária com origem em células T)
- decomposição rápida das células cancerosas que resulta na libertação na corrente sanguínea de produtos de resíduos tóxicos – um sinal poderá ser a urina escura com sintomas de náuseas ou dor de lado na barriga
- afeção inflamatória grave – os sintomas podem incluir febre, erupção na pele, aumento do tamanho do fígado, baço e gânglios linfáticos
- fraqueza do coração, que causa falta de ar e inchaço dos tornozelos
- líquido em redor dos pulmões
- tromboses ou mini-tromboses
- convulsões ou crises convulsivas
- fraqueza dos músculos da face, cordas vocais ou fraqueza no corpo
- inchaço do cérebro.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Breyanzi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após “VAL”.

Conservar congelado na fase de vapor do azoto líquido (≤ -130 °C).

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Breyanzi
- A substância ativa é o lisocabtagene maraleucel. Cada frasco para injetáveis de 4,6 ml contém uma dispersão de células T CAR positivas viáveis (componente de células CD8 positivas ou componente de células CD4 positivas), com uma dosagem de $1,1 \times 10^6$ a 70×10^6 células T CAR positivas viáveis/ml para cada componente celular. Pode haver até 4 frascos para

injetáveis de cada um dos componentes de células CD8 positivas e CD4 positivas, dependendo da concentração do medicamento crioconservado.

- Os outros componentes (excipientes) são Cryostor CS10 (contém dimetilsulfóxido ou DMSO), cloreto de sódio, gluconato de sódio, acetato de sódio tri-hidratado, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, albumina humana, N-acetil-DL-triptofano, ácido caprílico, água para preparações injetáveis. Ver secção 2, "Breyanzi contém sódio, potássio e dimetilsulfóxido (DMSO)".

Este medicamento contém células sanguíneas humanas geneticamente modificadas.

Qual o aspeto de Breyanzi e conteúdo da embalagem
Breyanzi é uma dispersão celular para perfusão. É fornecido em frascos para injetáveis contendo uma dispersão ligeiramente opaca a opaca, incolor a amarelo ou amarelo-acastanhado. Cada frasco para injetáveis contém 4,6 ml de dispersão celular do componente celular CD8 positivo ou CD4 positivo.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Fabricante
Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Países Baixos

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Breyanzi tem de ser transportado dentro do centro de tratamento em contentores fechados, inquebráveis e à prova de derrames.

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. Os profissionais de saúde que manuseiem Breyanzi devem tomar as precauções adequadas (usar luvas, vestuário de proteção e óculos de proteção) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas.

Preparação antes da administração

Antes de *descongelar os frascos para injetáveis*

- Confirme se a identidade do doente corresponde aos identificadores do doente no transportador.
- Breyanzi é constituído por células T CAR positivas viáveis formuladas na forma dos componentes celulares CD8+ e CD4+ separados; existe um certificado de libertação para perfusão (RfIC) separado para cada componente celular. Leia o RfIC (afixado dentro do transportador) para obter informação sobre o número de seringas que vai necessitar e sobre o volume a ser administrado dos componentes celulares CD8+ e CD4+ (os rótulos das seringas são fornecidos com o RfIC).
- Confirme com antecedência o tempo de perfusão e ajuste o tempo de início da descongelação de Breyanzi para que esteja disponível para perfusão quando o doente estiver pronto.

  Nota: Assim que os frascos para injetáveis de células T CAR positivas viáveis (componentes celulares CD8+ e CD4+) são retirados da conservação de congelação, a descongelação tem de ser efetuada até estar concluída e as células administradas em 2 horas.

Descongelação dos frascos para injetáveis

- Confirme se a identidade do doente corresponde aos identificadores do doente indicados na embalagem exterior e no certificado de libertação para perfusão (RfIC).
- Retire a embalagem do componente celular CD8+ e a embalagem do componente celular CD4+ da embalagem exterior.
- Abra cada uma das embalagens interiores e inspecione visualmente os frascos para injetáveis em relação a danos. Se os frascos para injetáveis estiverem danificados, contacte a empresa.
- Retire cuidadosamente os frascos para injetáveis das embalagens, coloque-os num bloco de barreira protetora e descongele à temperatura ambiente. Descongele todos os frascos para injetáveis ao mesmo tempo. **Tenha o cuidado de manter os componentes celulares CD8+ e CD4+ separados.**

Preparação da dose

- Com base na concentração das células T CAR positivas viáveis para cada componente, podem ser necessários mais do que um frasco para injetáveis dos componentes celulares CD8+ e CD4+ para completar uma dose. Deve ser preparada uma seringa separada para cada frasco para injetáveis do componente celular CD8+ ou CD4+ recebido.

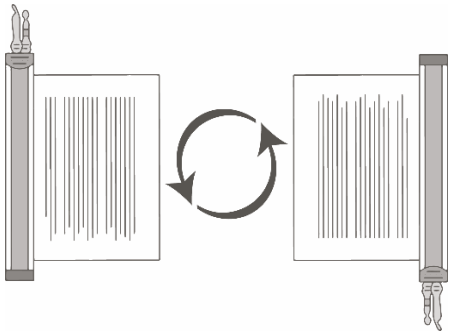
  Nota: O volume a ser extraído e perfundido pode diferir para cada componente.

- Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém um volume extraível total de 4,6 ml de células T com os componentes celulares CD8+ ou CD4+. O Certificado RFI para cada componente indica o volume (ml) de células a ser extraído para cada seringa. Utilize a seringa *Luer-lock* com a ponta mais pequena necessária (1 ml a 5 ml) para extrair o volume especificado de cada frasco para injetáveis. Não se deve utilizar uma seringa de 5 ml para volumes inferiores a 3 ml.
- **Prepare primeiro a(s) seringa(s) do componente celular CD8+.** Confirme se os identificadores do doente indicados no rótulo da seringa do componente celular CD8+ correspondem aos identificadores do doente indicados no rótulo do frasco para injetáveis do componente celular CD8+. Coloque os rótulos da seringa do componente celular CD8+ na(s) seringa(s) antes de extrair e introduzir o volume necessário na(s) seringa(s).
- Repita o processo para o componente celular CD4+.

  Nota: É importante confirmar que o volume extraído de cada componente celular corresponde ao volume especificado no respetivo certificado de libertação para perfusão (RfIC).

A extração do volume necessário de células de cada frasco para injetáveis numa seringa separada deve ser realizado utilizando as instruções seguintes:

1. Segure no(s) frasco(s) para injetáveis na vertical e inverta suavemente para misturar o produto celular. Se for aparente um aglomerado, continue a inverter o(s) frasco(s) para injetáveis até que os aglomerados se dispersem e as células apresentem uma ressuspensão uniforme.



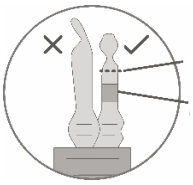
Frasco para injetáveis na vertical | Frasco para injetáveis invertido

2. Inspecione visualmente o(s) frasco(s) para injetáveis descongelado(s) em relação a danos ou fugas. Não utilize se o frasco para injetáveis estiver danificado ou se os aglomerados não se tiverem dispersado; contacte a empresa. O líquido nos frascos para injetáveis deve ser ligeiramente opaco a opaco, incolor a amarelo ou amarelo-acastanhado.
3. Remova a cobertura de polialumínio (se presente) do fundo do frasco para injetáveis e limpe o septo com uma compressa embebida em álcool. Deixe secar ao ar antes de continuar.

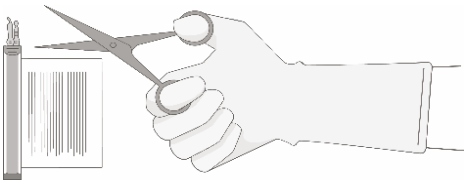
   NOTA: A ausência da cobertura de polialumínio não interfere com a esterilidade do frasco para injetáveis.

4. Mantendo o(s) frasco(s) para injetáveis na vertical, corte o selo a nível da linha do tubo no topo do frasco para injetáveis imediatamente acima do filtro para abrir o escape de ar do frasco para injetáveis.

NOTA: Tenha o cuidado de selecionar a linha correta do tubo com o filtro. Corte APENAS o tubo com um filtro.



CORTE AQUI
Filtro

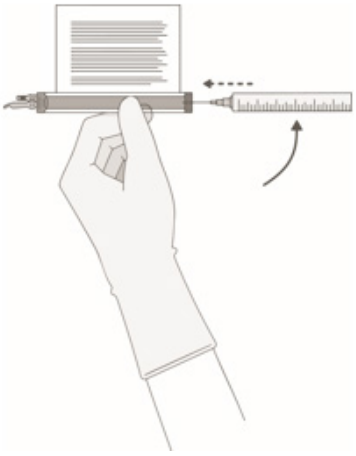


5. Pegue numa seringa de calibre 20, com 2,5 a 3,8 cm, com a abertura da ponta da agulha afastada do septo da porta de recolha.

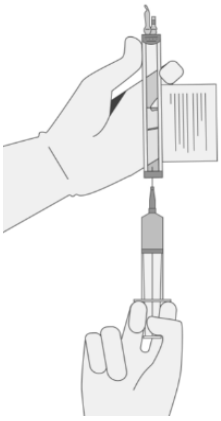
   a. Introduza a agulha no septo num ângulo de 45°-60° para perfurar o septo da porta de recolha.
   b. Aumente o ângulo da agulha gradualmente à medida que a agulha penetra no frasco para injetáveis.

a

b



6. SEM introduzir ar na seringa, extraia lentamente o volume predefinido (especificado no certificado de libertação para perfusão (RfIC)).

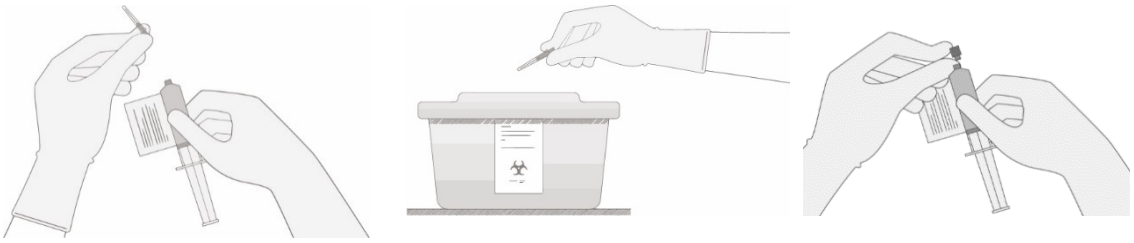


7. Inspecione cuidadosamente a seringa para detetar sinais de fragmentos antes de continuar. Caso existam fragmentos, contacte a empresa.

8. Verifique se o volume dos componentes celulares CD8+/CD4+ corresponde ao volume especificado para o componente relevante no certificado de libertação para perfusão (RfIC).

   Assim que o volume tiver sido verificado, coloque o frasco para injetáveis e a seringa em posição horizontal e remova a seringa/agulha do frasco para injetáveis.

   Separe cuidadosamente a agulha da seringa e tape a seringa.



9. Continue a manter o frasco para injetáveis na horizontal e torne a colocá-lo na embalagem para evitar fugas do frasco para injetáveis.

10. Elimine qualquer porção não utilizada de Breyanzi.

Administração

- **NÃO** utilize um filtro para linfodepleção.
- Certifique-se de que o tocilizumab e o equipamento de emergência estão disponíveis antes da perfusão e durante o período de recuperação. No caso excecional de tocilizumab não estar disponível devido a uma escassez listada no catálogo de escassez da Agência Europeia de Medicamentos, assegurar que estão disponíveis no centro medidas alternativas adequadas, em vez de tocilizumab, para tratar a SLC.
- Confirme se a identidade do doente corresponde aos identificadores do doente no rótulo da seringa fornecido no respetivo Certificado RFI.
- Assim que os componentes de Breyanzi forem introduzidos nas seringas, prossiga com a administração o mais cedo possível. O período total desde a remoção de Breyanzi da conservação de congelação até à administração ao doente não deve exceder 2 horas.
- Utilize uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) intravenosa para lavagem dos tubos de perfusão antes e depois da administração de cada um dos componentes celulares CD8+ ou CD4+.
- Administre primeiro o componente celular CD8+. O volume total do componente celular CD8+ é administrado por via intravenosa a uma velocidade de perfusão de aproximadamente 0,5 ml/minuto, utilizando a porta mais próxima ou uma derivação em Y (*piggyback*).
- Se for necessária mais do que uma seringa para uma dose completa do componente celular CD8+, administre o volume de cada seringa consecutivamente, sem qualquer intervalo de tempo entre a administração do conteúdo das seringas (a menos que haja uma razão clínica para suspender a dose, p. ex., reação à perfusão). Após a administração do componente celular CD8+, lave os tubos com solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%).
- Administre o componente celular CD4+ imediatamente após a administração do componente celular CD8+ estar terminada, efetuando os mesmos passos e com a velocidade de perfusão descritos para o componente celular CD8+. Após a administração do componente celular CD4+, irrigue os tubos com solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%), utilizando uma quantidade suficiente de solução para lavar os tubos e todo o comprimento do cateter IV. O tempo de perfusão varia e geralmente durará menos de 15 minutos para cada componente.

Medidas a tomar em caso de exposição acidental

Em caso de exposição acidental, devem ser seguidas as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana. As superfícies e os materiais de trabalho que possivelmente tenham estado em contacto com Breyanzi têm de ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

O medicamento não utilizado e todo o material que esteve em contacto com Breyanzi (resíduos sólidos e líquidos) devem ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos, de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de material de origem humana.