▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BREYANZI® 1,1 – 70 × 10^6 Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10^6 Zellen/ml Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Breyanzi (Lisocabtagen maraleucel) ist ein gegen CD19 gerichtetes, genetisch verändertes, autologes, zellbasiertes Produkt, bestehend aus aufgereinigten CD8+ und CD4+ T-Zellen in einer definierten Zusammensetzung, die separat mit einem replikationsunfähigen lentiviralen Vektor *ex vivo* transduziert wurden, und die einen Anti-CD19 chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren. Der CAR besteht aus einem variablen Einzelkettenfragment (*single-chain variable fragment,* scFv) als Bindedomäne, das von einem murinen CD19-spezifischen monoklonalen Antikörper (*monoclonal antibody*, mAb; FMC63) abgeleitet wurde, sowie aus der kostimulatorischen Endodomäne 4-1BB, der CD3-zeta (ζ)-Kette als Signaldomäne und einem nicht funktionsfähigen, trunkierten epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFRt).

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Breyanzi enthält CAR-positive lebensfähige T-Zellen in einer definierten Zusammensetzung von CD8+- und CD4+-Zellkomponenten:

CD8+-Zellkomponente

Jede Durchstechflasche enthält Lisocabtagen maraleucel mit einer chargenabhängigen Konzentration von autologen T-Zellen, die genetisch verändert wurden, um einen chimären Anti-CD19-Antigenrezeptor zu exprimieren (CAR-positive lebensfähige T-Zellen). Das Arzneimittel ist in eine oder mehrere Durchstechflaschen verpackt, die eine Zelldispersion mit 5,1 – 322 × 10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (1,1 – 70 × 10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen/ml), suspendiert in einer Lösung mit Kryokonservierungsmittel enthalten.

Jede Durchstechflasche enthält 4,6 ml der CD8+-Zellkomponente.

CD4+-Zellkomponente

Jede Durchstechflasche enthält Lisocabtagen maraleucel mit einer chargenabhängigen Konzentration von autologen T-Zellen, die genetisch verändert wurden, um einen chimären Anti-CD19-Antigenrezeptor zu exprimieren (CAR-positive lebensfähige T-Zellen). Das Arzneimittel ist in eine oder mehrere Durchstechflaschen verpackt, die eine Zelldispersion mit 5,1 – 322 × 10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (1,1 – 70 × 10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen/ml), suspendiert in einer Lösung mit Kryokonservierungsmittel enthalten.

Jede Durchstechflasche enthält 4,6 ml der CD4+-Zellkomponente.

Um die Breyanzi-Dosis zu erreichen, kann jeweils mehr als eine Durchstechflasche der CD8+-Zellkomponente und/oder der CD4+-Zellkomponente notwendig sein. Das zu dosierende Gesamtvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen können bei jeder Zellkomponente unterschiedlich sein.

Die quantitativen Angaben für jede Zellkomponente des Arzneimittels, einschließlich der Anzahl der zu verwendenden Durchstechflaschen (siehe Abschnitt 6), sind der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (*Release for Infusion Certificate*, RfIC) im Deckel des für den Transport verwendeten Kryotransportbehälters zu entnehmen. Auf Grundlage der Konzentration der kryokonservierten CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen, beinhaltet die RfIC für jede Komponente das zu dosierende Gesamtvolumen, die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen und das aus jeder Durchstechflasche zu entnehmende Volumen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 12,5 mg Natrium, 6,5 mg Kalium und 0,35 ml (7,5 % V/V) Dimethylsulfoxid pro Durchstechflasche (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion (Infusion).

Leicht opake bis opake, farblose bis gelbe oder bräunlich-gelbe Dispersion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.

Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Breyanzi muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden.

Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und in der Anwendung von Breyanzi und im Management von mit Breyanzi behandelten Patienten geschult ist.

Für den Fall des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) müssen vor der Infusion von Breyanzi mindestens eine Dosis von Tocilizumab und eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis von Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe *(shortages catalogue*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung des CRS zur Verfügung stehen.

Dosierung

Breyanzi ist für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einer oder mehreren Durchstechflaschen.

Die Zieldosis beträgt 100 × 10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von 44 – 120 × 10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen. Weitere Informationen zur Dosis sind der beigefügten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) zu entnehmen.

Die Verfügbarkeit von Breyanzi muss vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bestätigt werden.

Die Patienten sollten vor der Verabreichung der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und vor der Verabreichung von Breyanzi nochmals klinisch untersucht werden, um sicherzustellen, dass keine Gründe für eine Verzögerung der Therapie vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)
Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, bestehend aus Cyclophosphamid 300 mg/m^2/Tag und Fludarabin 30 mg/m^2/Tag, wird über 3 Tage intravenös verabreicht. Für Informationen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion siehe die Fachinformationen von Fludarabin und Cyclophosphamid.

Breyanzi ist 2 bis 7 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion zu verabreichen.

Bei einer Verzögerung von mehr als 2 Wochen zwischen dem Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der Infusion von Breyanzi sollte der Patient vor

der Infusion erneut mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Prämedikation
Es wird 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Breyanzi eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin (25 – 50 mg intravenös oder oral) oder mit einem anderen H1-Antihistaminikum empfohlen, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu reduzieren.

Die prophylaktische Anwendung von systemischen Corticosteroiden sollte vermieden werden, da die Anwendung die Aktivität von Breyanzi beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Überwachung nach der Infusion
- Die Patienten sollten in der ersten Woche nach der Infusion 2 – 3-mal auf Anzeichen und Symptome eines möglichen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte sollten bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS und/oder von neurologischen Ereignissen eine stationäre Behandlung in Erwägung ziehen.
- Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche liegt im Ermessen des Arztes; die Überwachung sollte für mindestens 2 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden.
- Die Patienten sollten angewiesen werden, für mindestens 2 Wochen nach der Infusion in der Nähe eines qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV)
Es liegt keine klinische Erfahrung bei Patienten mit aktiver HIV-, HBV- oder HCV-Infektion vor.

Ein Screening auf HIV-, aktive HBV- und aktive HCV-Infektion muss vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung durchgeführt werden. Leukapherese-Material von Patienten mit aktiver HIV- oder aktiver HCV-Infektion wird für die Herstellung nicht akzeptiert (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Es liegt keine klinische Erfahrung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) vor.

Ältere Patienten
Bei Patienten im Alter von über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Breyanzi bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Breyanzi darf nur intravenös angewendet werden.

Zubereitung von Breyanzi
Vor dem Auftauen der Durchstechflaschen ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patientenidentifikatoren auf dem Versandbehälter, Umkarton und auf der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (*Release for infusion certificate*, RfIC) übereinstimmt. Ferner ist die Gesamtzahl der zu verwendenden Durchstechflaschen anhand der patientenspezifischen Informationen auf der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) zu bestätigen (siehe Abschnitt 4.4). Das Unternehmen muss unverzüglich kontaktiert werden, falls es Abweichungen zwischen den Etiketten und den Patientenidentifikatoren gibt.

Anwendung
- Verwenden Sie **KEINEN** leukozytendepletierenden Filter.
- Stellen Sie sicher, dass Tocilizumab oder – in dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (*shortages catalogue*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist – geeignete alternative Behandlungen und die Notfallausrüstung vor der Infusion und während der Genesungsphase bereitstehen.
- Bestätigen Sie, dass die Identität des Patienten mit den Patientenidentifikatoren auf dem Spritzenetikett, das auf der jeweiligen Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) zu finden ist, übereinstimmt.
- Sobald die Komponenten von Breyanzi in die Spritzen aufgezogen worden sind, hat die Verabreichung so schnell wie möglich zu erfolgen. Die Gesamtzeit von der Entnahme aus der Gefrierlagerung bis zur Verabreichung an den Patienten darf 2 Stunden nicht überschreiten.

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Anwendung, Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und Beseitigung von Breyanzi, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gegenanzeigen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion müssen berücksichtigt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufbewahrt werden.

Autologe Anwendung

Breyanzi ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Breyanzi darf nicht angewendet werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

Gründe für einen Aufschub der Behandlung

Aufgrund der Risiken, die mit der Breyanzi-Behandlung verbunden sind, sollte die Infusion aufgeschoben werden, wenn einer der folgenden Befunde bei einem Patienten vorliegt:
- Nicht abgeklungene, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (insbesondere pulmonale Ereignisse, kardiale Ereignisse oder Hypotonie), einschließlich jener, die nach vorangegangener Chemotherapie aufgetreten sind
- Aktive, unkontrollierte Infektionen oder entzündliche Erkrankungen
- Aktive Graft-versus-Host-Krankheit (*graft-versus-host disease*, GvHD)

Für den Fall einer Verzögerung der Breyanzi-Infusion siehe Abschnitt 4.2.

Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Patienten, die mit Breyanzi behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden.

Lymphom des zentralen Nervensystems (ZNS)

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Breyanzi bei Patienten mit primärem ZNS-Lymphom vor. Es liegt begrenzte klinische Erfahrung zur Anwendung von Breyanzi bei sekundärem ZNS-Lymphom vor (siehe Abschnitt 5.1).

Vorangegangene Behandlung mit einer Anti-CD19-Therapie

Es liegt begrenzte klinische Erfahrung mit Breyanzi bei Patienten vor, die zuvor eine gegen CD19 gerichtete Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen nur begrenzte klinische Daten bei CD19-negativen Patienten vor, die mit Breyanzi behandelt wurden. Patienten mit einem immunhistochemisch negativen CD19-Status können trotzdem CD19 exprimieren. Die potenziellen Risiken und der Nutzen einer Behandlung von CD19-negativen Patienten mit Breyanzi sind dabei abzuwägen.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Nach der Infusion von Breyanzi kann ein CRS, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Reaktionen, auftreten. Bei Patienten, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines großzelligen B-Zell-Lymphoms (*large B-cell lymphoma*, LBCL) erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 4 Tage (Spanne: 1 bis 63 Tage, wobei die Obergrenze durch das Auftreten eines CRS ohne Fieber bei einem Patienten erreicht wurde). Bei Patienten, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien für das LBCL erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 4 Tage (Spanne: 1 bis 14 Tage). Bei Patienten, die Breyanzi zur Behandlung eines follikulären Lymphoms (FL) erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 6 Tage (Spanne: 1 bis 17 Tage). Bei Patienten, die Breyanzi zur Behandlung eines Mantelzell-Lymphoms (*mantle cell lymphoma*, MCL) erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 4 Tage (Spanne: 1 bis 10 Tage). Weniger als die Hälfte aller mit Breyanzi behandelten Patienten entwickelten ein CRS beliebigen Grades (siehe Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien war eine hohe Tumorlast vor der Breyanzi-Infusion mit einer höheren CRS-Inzidenz assoziiert.

Zur Behandlung eines CRS nach der Infusion von Breyanzi wurden Tocilizumab und/oder ein Corticosteroid angewendet (siehe Abschnitt 4.8).

Überwachung und Management des CRS
Ein CRS sollte anhand des klinischen Bildes identifiziert werden. Die Patienten sollten hinsichtlich anderer Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie untersucht und behandelt werden.

Vor der Infusion von Breyanzi muss mindestens eine Dosis Tocilizumab pro Patient am Behandlungszentrum zur Verfügung stehen. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (*shortages catalogue*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum Zugang zu geeigneten alternativen Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung des CRS haben. Die Patienten sollten in der ersten Woche nach der Infusion von Breyanzi 2- bis 3-mal am qualifizierten Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden. Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche liegt im Ermessen des Arztes; die Überwachung sollte für mindestens 2 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden. Patienten und Pflegepersonen sollten über das mögliche späte Auftreten eines CRS informiert werden und angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn bei den Patienten jegliche Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten.

Bei dem ersten Anzeichen eines CRS sollte eine Behandlung mit supportiven Maßnahmen, Tocilizumab oder Tocilizumab und Corticosteroiden gemäß Tabelle 1 eingeleitet werden. Nach Gabe von Tocilizumab und Corticosteroiden expandiert Breyanzi weiter (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten, bei denen ein CRS auftritt, ist die Herz- und Organfunktion bis zum Abklingen der Symptome engmaschig zu überwachen. Bei einem schweren oder lebensbedrohlichen CRS sind eine intensivmedizinische Überwachung und eine supportive Therapie in Erwägung zu ziehen.

Eine Untersuchung auf hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) ist bei Patienten mit schwerem oder nicht auf eine Behandlung ansprechendem CRS in Erwägung zu ziehen. Die Behandlung von HLH/MAS sollte gemäß den Leitlinien der jeweiligen Behandlungseinrichtung erfolgen.

Bei Verdacht auf eine neurologische Toxizität zeitgleich mit dem Auftreten des CRS erfolgt die Gabe von:
- Corticosteroiden entsprechend der aggressiveren Intervention auf Basis der Schweregrade des CRS und der neurologischen Toxizität in den Tabellen 1 und 2
- Tocilizumab entsprechend dem CRS-Schweregrad in Tabelle 1
- Antikonvulsiva entsprechend dem Schweregrad der neurologischen Toxizität in Tabelle 2.

Siehe Tabelle 1

Neurologische Nebenwirkungen

Nach der Behandlung mit Breyanzi traten neurologische Toxizitäten, einschließlich des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), auf, die tödlich oder lebensbedrohlich sein können,

Tabelle 1: Einstufung und Behandlungsleitfaden bei CRS

CRS-Schweregrad[a]	Tocilizumab	Corticosteroide[b]
Schweregrad 1 Fieber	Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion symptomatisch behandeln. Wenn die Symptome nach weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen, Tocilizumab 8 mg/kg i. v. über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg) in Betracht ziehen.	Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion symptomatisch behandeln. Wenn die Symptome nach weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen, Dexamethason 10 mg i. v. alle 24 Stunden in Betracht ziehen.
Schweregrad 2 Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen auf diese an. Fieber, Sauerstoffbedarf unter 40 % FiO_2 (inspiratorische Sauerstofffraktion) oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder einen Vasopressor in geringer Dosis anspricht, oder Organtoxizität Grad 2.	Tocilizumab 8 mg/kg i. v. über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg).	Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion, Dexamethason 10 mg i. v. alle 12 – 24 Stunden in Betracht ziehen. Wenn die Symptome nach weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen, Dexamethason 10 mg i. v. alle 12 – 24 Stunden verabreichen.
	Bei ausbleibender Besserung innerhalb von 24 Stunden oder bei schneller Progression, Anwendung von Tocilizumab wiederholen und Dosis und Häufigkeit von Dexamethason eskalieren (10 – 20 mg i. v. alle 6 bis 12 Stunden). Tritt keine Besserung ein oder zeigt sich weiterhin eine rasche Progression, Dexamethason maximieren, bei Bedarf zu hochdosiertem Methylprednisolon 2 mg/kg wechseln. Nach 2 Dosen Tocilizumab alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen. 3 Dosen Tocilizumab innerhalb von 24 Stunden oder 4 Dosen insgesamt nicht überschreiten.	
Schweregrad 3 Symptome erfordern eine aggressive Intervention und sprechen auf diese an. Fieber, Sauerstoffbedarf größer oder gleich 40 % FiO_2, oder Hypotonie, die einen hochdosierten oder mehrere Vasopressoren erfordert, oder Organtoxizität Grad 3 oder Transaminasenanstieg Grad 4.	Wie Schweregrad 2.	Dexamethason 10 mg i. v. alle 12 Stunden verabreichen.
	Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein oder zeigt sich eine rasche Progression des CRS, ist die Anwendung von Tocilizumab und Corticosteroiden zu steigern wie bei Schweregrad 2.	
Schweregrad 4 Lebensbedrohliche Symptome. Maschinelle Beatmung oder kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) erforderlich oder Organtoxizität Grad 4 (ausgenommen Transaminasenanstieg).	Wie Schweregrad 2.	Dexamethason 20 mg i. v. alle 6 Stunden verabreichen.
	Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein oder zeigt sich eine rasche Progression des CRS, ist die Anwendung von Tocilizumab und Corticosteroiden zu steigern wie bei Schweregrad 2.	

[a] Lee *et al.*, 2014.
[b] Wenn eine Corticosteroid-Behandlung begonnen wird, ist diese mit mindestens 3 Dosen fortzusetzen oder so lange, bis sich die Symptome vollständig zurückgebildet haben. Ein Ausschleichen der Corticosteroid-Behandlung ist zu erwägen.

einschließlich gleichzeitig mit einem CRS, nach dem Abklingen eines CRS oder ohne CRS. Bei Patienten, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses 8 Tage (Spanne: 1 bis 63 Tage), bei Patienten, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses 9 Tage (Spanne: 1 bis 66 Tage), bei Patienten, die Breyanzi zur Behandlung eines FL erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses 8 Tage (Spanne: 4 bis 16 Tage) und bei Patienten, die Breyanzi zur Behandlung eines MCL erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses 8 Tage (Spanne: 1 bis 25 Tage). Die häufigsten neurologischen Symptome waren Enzephalopathie, Tremor, Aphasie, Delirium, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 4.8).

Überwachung und Behandlung von neurologischen Toxizitäten
Die Patienten sollten während der ersten Woche nach der Infusion 2- bis 3-mal am qualifizierten Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizitäten überwacht werden. Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche liegt im Ermessen des Arztes; die Überwachung sollte für mindestens 2 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden. Patienten und Pflegepersonen sollten über das mögliche späte Auftreten neurologischer Toxizitäten informiert werden und angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn bei den Patienten jegliche Anzeichen oder Symptome neurologischer Toxizitäten auftreten.

Wenn eine neurologische Toxizität vermutet wird, ist diese gemäß den Empfehlungen in Tabelle 2 zu behandeln. Andere Ursachen von neurologischen Symptomen, einschließlich vaskulärer Ereignisse, sollen ausgeschlossen werden. Eine intensivmedizinische supportive Therapie sollte für schwere oder lebensbedrohliche neurologische Toxizitäten bereitgestellt werden.

Wird bei einer neurologischen Toxizität gleichzeitig ein CRS vermutet, geben Sie:
- Corticosteroide entsprechend der aggressiveren Intervention auf Basis der Schweregrade des CRS und der neurologischen Toxizität in den Tabellen 1 und 2
- Tocilizumab entsprechend dem CRS-Schweregrad in Tabelle 1
- Antikonvulsiva entsprechend dem Schweregrad der neurologischen Toxizität in Tabelle 2.

Siehe Tabelle 2

Infektionen und febrile Neutropenie

Breyanzi soll Patienten mit klinisch signifikanten aktiven Infektionen oder entzündlichen Erkrankungen nicht verabreicht werden. Nach Anwendung dieses Arzneimittels traten schwere – auch lebensbedrohliche oder tödliche – Infektionen auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten vor und nach der Anwendung auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Prophylaktische Antimikrobiotika sind gemäß den

Tabelle 2: Einstufung und Behandlungsleitfaden bei neurologischer Toxizität (NT) / einschließlich ICANS

Schweregrad der neurologischen Toxizität einschließlich Darstellung der Symptome[a]	**Corticosteroide und Antikonvulsiva**
Schweregrad 1* Leicht oder asymptomatisch. oder ICE-Score 7-9[b] oder Getrübter Bewusstseinszustand[c]: wacht spontan auf.	Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten. Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion beobachten. Wenn weniger als 72 Stunden nach der Infusion, Dexamethason 10 mg i. v. alle 12 bis 24 Stunden für 2 – 3 Tage.
Schweregrad 2* Moderat. oder ICE-Score 3 – 6[b] oder Getrübter Bewusstseinszustand[c]: wacht auf Ansprache auf.	Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten. Dexamethason 10 mg i. v. alle 12 Stunden für 2 – 3 Tage oder länger bei anhaltenden Symptomen. Bei einer Corticosteroidexposition von insgesamt mehr als 3 Tagen ein Ausschleichen in Betracht ziehen. Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlimmert, die Dosis und/oder Häufigkeit von Dexamethason auf bis zu maximal 20 mg i. v. alle 6 Stunden erhöhen. Wenn nach weiteren 24 Stunden noch keine Besserung eintritt, die Symptome rasch fortschreiten oder lebensbedrohliche Komplikationen auftreten, Verabreichung von Methylprednisolon (2 mg/kg Aufsättigungsdosis, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf 4 Gaben pro Tag; innerhalb von 7 Tagen ausschleichen).
Schweregrad 3* Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder Verlängerung des Aufenthalts; invalidisierend. oder ICE-Score 0 – 2[b] *wenn der ICE-Score 0 ist, der Patient aber aufweckbar ist (z. B. wach mit globaler Aphasie) und eine Beurteilung erfolgen kann.* oder Getrübter Bewusstseinszustand[c]: erwacht nur bei taktiler Reizung, Oder Krampfanfälle[c], entweder: • jeder klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet, oder • nicht-konvulsive-Anfälle auf dem EEG, die bei Intervention abklingen, Oder erhöhter ICP[c]: fokales/lokales Ödem in der Neurobildgebung.	Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten. Behandlung mit Dexamethason 10 bis 20 mg i. v. alle 8 bis 12 Stunden. Corticosteroide werden bei isolierten Kopfschmerzen Grad 3 nicht empfohlen. Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlimmert, auf Methylprednisolon eskalieren (Dosis und Häufigkeit wie bei Schweregrad 2). Bei Verdacht auf ein zerebrales Ödem, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 – 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen wie klinisch indiziert) und Cyclophosphamid 1,5 g/m^2 geben.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Schweregrad der neurologischen Toxizität einschließlich Darstellung der Symptome[a]	**Corticosteroide und Antikonvulsiva**
Schweregrad 4* Lebensbedrohlich. oder ICE-Score[b] 0 oder Getrübter Bewusstseinszustand[c], entweder: • der Patient ist nicht aufweckbar oder benötigt starke oder sich wiederholende taktile Reize, um zu erwachen, oder • Stupor oder Koma, Oder Krampfanfälle[c], entweder: • lebensbedrohlicher länger anhaltender Krampfanfall (> 5 Minuten) oder • sich wiederholende klinische oder elektrische Anfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand, Oder motorische Befunde[c]: • tiefgreifende fokale motorische Schwäche wie z. B. Hemiparese oder Paraparese, Oder erhöhter ICP/Hirnödem[c], mit Anzeichen/Symptomen wie z. B.: • diffuses Hirnödem in der Neurobildgebung oder • dezerebrale oder dekortikale Körperhaltung oder • Lähmung des VI. Hirnnervs oder • Papillenödem oder • Cushing-Triade.	Behandlung mit nicht sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten. Dexamethason 20 mg i. v. alle 6 Stunden. Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlimmert, auf Methylprednisolon eskalieren (Dosierung und Häufigkeit wie bei Schweregrad 2). Bei Verdacht auf ein zerebrales Ödem, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 – 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen wie klinisch indiziert) und Cyclophosphamid 1,5 g/m^2 geben.

EEG = Elektroenzephalogramm; ICE = Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie *(Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy)*; ICP = intrakranieller Druck (*intracranial pressure*).

* Einstufung nach NCI CTCAE oder ASTCT/ICANS

[a] Die Behandlung richtet sich nach dem schwerwiegendsten Ereignis, das nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen ist.

[b] Wenn der Patient aufweckbar ist und eine ICE-Beurteilung erfolgen kann, ist zu beurteilen: Orientierung (Orientierung bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); Benennung (Benennung von 3 Objekten, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); Befolgen von Anweisungen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie Ihre Augen und strecken Sie Ihre Zunge heraus“ = 1 Punkt); Schreiben (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt) und Aufmerksamkeit (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht aufweckbar und nicht in der Lage ist, eine ICE-Beurteilung durchzuführen (ICANS-Schweregrad 4) = 0 Punkte.

[c] Auf keine andere Ursache zurückzuführen.

Standardleitlinien der Einrichtung zu verabreichen.

Nach der Behandlung mit Breyanzi wurde febrile Neutropenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), die mit einem CRS einhergehen kann. Bei einer febrilen Neutropenie ist auf eine Infektion zu untersuchen und je nach medizinischer Indikation mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeitszufuhr und anderen supportiven Maßnahmen zu behandeln.

Patienten, die mit Breyanzi behandelt werden, können ein höheres Risiko für schwere/tödliche COVID-19-Infektionen haben. Die Patienten müssen auf die Bedeutung von Präventivmaßnahmen hingewiesen werden.

Virusreaktivierung

Bei immunsupprimierten Patienten kann es zur Virusreaktivierung (z. B. HBV, humanes Herpesvirus 6 [HHV-6] und John-Cunningham-[JC]-Virus) kommen.

Manifestationen einer Virusreaktivierung können die Diagnose und eine angemessene Behandlung von CAR-T-Zell-bedingten unerwünschten Ereignissen erschweren und verzögern. Es sollten geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um diese Manifestationen von CAR-T-Zell-bedingten unerwünschten Ereignissen unterscheiden zu können.

Bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Therapien behandelt werden, kann eine HBV-Reaktivierung auftreten, die in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod führen kann. Bei Patienten mit HBV-Infektion in der Vorgeschichte wird eine prophylaktische antivirale Suppressionstherapie empfohlen, um eine HBV-Reaktivierung während und nach der Breyanzi-Therapie zu verhindern (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die mit Breyanzi und zuvor mit anderen immunsupprimierenden Arzneimitteln behandelt wurden, kann die Virusreaktivierung des JC-Virus zu progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) führen. Es wurden auch Todesfälle berichtet.

Serologische Tests

Ein Screening auf HBV, HCV und HIV ist vor der Entnahme der Zellen zur Herstellung des Arzneimittels durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

Länger anhaltende Zytopenien

Nach der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der Behandlung mit Breyanzi können bei den Patienten über mehrere Wochen anhaltende Zytopenien auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Das Blutbild sollte vor und nach der Verabreichung von Breyanzi überwacht werden. Länger andauernde Zytopenien sind entsprechend den klinischen Leitlinien zu behandeln.

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die mit Breyanzi behandelt werden, können eine B-Zell-Aplasie und eine daraus resultierende Hypogammaglobulinämie auftreten. Eine Hypogammaglobulinämie wurde bei Patienten, die mit Breyanzi behandelt wurden, sehr häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Immunglobulinspiegel sollten nach der Behandlung mit Breyanzi überwacht und gemäß den klinischen Leitlinien behandelt werden, einschließlich Vorkehrungen gegen Infektionen, Antibiotikaprophylaxe und/oder Immunglobulin-Substitutionstherapie.

Sekundäres Malignom einschließlich mit T-Zell-Ursprung

Patienten, die mit Breyanzi behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. T-Zell-Malignome wurden nach der Behandlung von hämatologischen Malignomen mit einer auf BCMA oder CD19 gerichteten CAR-T-Zell-Therapie, einschließlich Breyanzi, berichtet. T-Zell-Malignome, einschließlich CAR-positiver Malignome, wurden innerhalb von Wochen und bis zu mehreren Jahren nach der Verabreichung einer auf CD19 oder BCMA gerichteten CAR-T-Zell-Therapie, berichtet. Es ist zu Todesfällen gekommen. Die Patienten sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Für den Fall, dass ein sekundäres Malignom mit T-Zell-Ursprung auftritt, sollte das Unternehmen kontaktiert werden, um Anweisungen zur Entnahme von Tumorproben zu Untersuchungszwecken zu erhalten.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Ein TLS kann bei Patienten, die CAR-T-Therapien erhalten, auftreten. Um das TLS-Risiko zu minimieren, sollten Patienten mit erhöhten Harnsäurespiegeln oder einer hohen Tumorlast vor der Infusion von Breyanzi Allopurinol oder eine alternative Prophylaxe erhalten. Anzeichen und Symptome eines TLS sind zu überwachen und entsprechend den klinischen Leitlinien zu behandeln.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei der Infusion von Breyanzi können allergische Reaktionen auftreten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können auf Dimethylsulfoxid zurückzuführen sein.

Übertragung eines Infektionserregers

Obwohl Breyanzi auf Sterilität und Mykoplasmen getestet wurde, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Breyanzi anwenden, sollten daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

Interferenz mit virologischen Tests
Aufgrund begrenzter und kurzer Abschnitte identischer genetischer Informationen zwischen dem zur Herstellung von Breyanzi verwendeten lentiviralen Vektor und HIV kann das Ergebnis in einigen HIV-Nukleinsäuretests (*Nucleic Acid Test*, NAT) falschpositiv ausfallen.

Vorherige Stammzelltransplantation (GvHD)

Wegen des potenziellen Risikos, dass Breyanzi eine GvHD verschlechtert, wird nicht empfohlen, dass Patienten, die nach einer allogenen Stammzelltransplantation an einer aktiven oder chronischen GvHD leiden, eine Behandlung mit Breyanzi erhalten.

Langzeitnachbeobachtung

Die Patienten werden voraussichtlich in einem Register aufgenommen und über das Register an einer Nachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Breyanzi genauer zu beschreiben.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 12,5 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mmol (oder 6,5 mg) Kalium pro Durchstechflasche. Dies ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter kontrollierter Kalium-Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen beim Menschen durchgeführt.

Monoklonale Antikörper, die gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor gerichtet sind (Anti- *epidermal growth factor receptor* -mAbs, Anti-EGFR-mAbs)

Die langfristige Persistenz von CAR-T-Zellen könnte durch die anschließende Anwendung von Anti-EGFR-mAbs beeinflusst werden. Allerdings liegen nur begrenzte Informationen über die klinische Anwendung von Anti-EGFR-mAbs bei Patienten vor, die mit Breyanzi behandelt wurden.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Breyanzi wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird für mindestens 6 Wochen vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Behandlung mit Breyanzi und bis zur immunologischen Wiederherstellung nach der Behandlung eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Vor Beginn der Breyanzi-Therapie muss bei gebärfähigen Frauen der Schwangerschaftsstatus mithilfe eines Schwangerschaftstests erhoben werden.

Informationen über die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung bei Patienten, die eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhalten, sind den Fachinformationen von Fludarabin und Cyclophosphamid zu entnehmen.

Die Expositionsdaten reichen nicht aus, um eine Empfehlung zur Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Breyanzi abzugeben.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Lisocabtagen maraleucel bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Verabreichung an eine Schwangere für den Fötus schädlich sein kann (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist nicht bekannt, ob Lisocabtagen maraleucel potenziell auf den Fötus übergehen kann. Basierend auf dem Wirkmechanismus können die transduzierten Zellen, falls sie die Plazenta passieren, zu einer Schädigung des Fötus, einschließlich einer B-Zell-Lymphozytopenie, führen. Die Anwendung von Breyanzi bei Schwangeren oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird daher nicht empfohlen. Schwangere sollten hinsichtlich der potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden. Eine Schwangerschaft nach der Breyanzi-Therapie ist mit dem behandelnden Arzt zu besprechen.

Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Breyanzi behandelt worden sind, sollte die Untersuchung der Immunglobulinspiegel und der B-Zellen in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lisocabtagen maraleucel in die Muttermilch oder auf das gestillte Kind übergeht. Stillende Frauen sollten über das potenzielle Risiko für das gestillte Kind informiert werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Lisocabtagen maraleucel auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Breyanzi kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Aufgrund des Potenzials von Breyanzi für neurologische Ereignisse, u. a. veränderter Gemütszustand oder Krampfanfälle, sollten Patienten, die Breyanzi erhalten, nach der Infusion von Breyanzi mindestens 4 Wochen lang oder länger im Ermessen des Arztes vom Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen absehen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

LBCL

Patienten, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten
Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden bei 177 Patienten, die eine Infusion mit Breyanzi erhielten, aus 3 gepoolten Studien, TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] und TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, Kohorte 2], festgestellt.

Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade waren Neutropenie (71 %), Anämie (45 %), CRS (45 %) und Thrombozytopenie (43 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren CRS (12 %), Neutropenie (3 %), bakterielle Infektionen (3 %), Infektionen mit einem nicht spezifizierten Erreger (3 %), Thrombozytopenie (2 %), febrile Neutropenie (2 %), Fieber (2 %), Aphasie (2 %), Kopfschmerzen (2 %), Verwirrtheitszustand (2 %), Lungenembolie (2 %), Anämie (1 %), Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt (1 %) und Tremor (1 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher waren Neutropenie (68 %), Thrombozytopenie (33 %), Anämie (31 %), Lymphopenie (17 %), Leukopenie (17 %), febrile Neutropenie (5 %) und bakterielle Infektionen (5 %).

Patienten, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten
Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden bei 384 Patienten, die eine Infusion mit Breyanzi erhielten, aus 4 gepoolten Studien, TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, Kohorte 1, 3 und 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] und OUTREACH [017007], festgestellt.

Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade waren Neutropenie (68 %), Anämie (45 %), CRS (38 %), Ermüdung/Fatigue (37 %) und Thrombozytopenie (36 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren CRS (18 %), Infektion mit einem nicht spezifizierten Erreger (6 %), Fieber (4 %), Enzephalopathie (4 %), febrile Neutropenie (4 %), Neutropenie (3 %), Thrombozytopenie (3 %), Aphasie (3 %), bakterielle Infektionen (3 %), Tremor (3 %), Verwirrtheitszustand (3 %), Anämie (2 %) und Hypotonie (2 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher waren Neutropenie (64 %), Anämie (34 %), Thrombozytopenie (29 %), Leukopenie (25 %), Lymphopenie (9 %), Infekti-

on mit einem nicht spezifizierten Erreger (8 %) und febrile Neutropenie (8 %).

FL

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden bei 130 Patienten, die eine Infusion mit Breyanzi in der Studie TRANSCEND-FL (FOL-001) erhielten, festgestellt.

Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade waren Neutropenie (68 %), CRS (58 %), Anämie (40 %), Kopfschmerzen (29 %), Thrombozytopenie (29 %) und Obstipation (21 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren CRS (9 %), Aphasie (4 %), febrile Neutropenie (3 %), Fieber (2 %) und Tremor (2 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher waren Neutropenie (61 %), Leukopenie (12 %), Lymphopenie (12 %), Thrombozytopenie (12 %) und Anämie (10 %).

MCL

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden bei 88 Patienten, die eine Infusion mit Breyanzi in der Studie TRANSCEND-MCL-Kohorte [017001], erhielten, festgestellt.

Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade waren CRS (61 %), Neutropenie (59 %), Anämie (44 %), Ermüdung/Fatigue (35 %), Thrombozytopenie (30 %) und Kopfschmerzen (23 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren CRS (24 %), Verwirrtheitszustand (6 %), Fieber (3 %), veränderter Gemütszustand (2 %), Enzephalopathie (2 %), Infektion der oberen Atemwege (2 %) und Pleuraerguss (2 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher waren Neutropenie (56 %), Anämie (38 %), Thrombozytopenie (25 %), Hypophosphatämie (9 %) und Leukopenie (7 %).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf den gepoolten Daten von 7 klinischen Studien (TRANSCEND [017001], einschließlich LBCL- und MCL-Kohorten, TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, Kohorte 1, 2, 3 und 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] und TRANSCEND-FL (JCAR017-FOL-001) bei 779 erwachsenen Patienten, die eine Dosis Lisocabtagen maraleucel erhielten, und entsprechenden Berichten nach dem Inverkehrbringen. Die Nebenwirkungshäufigkeiten aus den klinischen Studien basieren auf den Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen jeglicher Ursache, bei denen ein Teil der für eine Nebenwirkung erfassten Ereignisse andere Ursachen haben kann.

Die berichteten Nebenwirkungen sind unten dargestellt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse gemäß MedDRA und nach Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere geordnet.

Siehe Tabelle 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom
Ein CRS trat bei 45 % der Patienten mit einer vorangegangenen Therapielinie für LBCL auf; bei 1 % der Patienten handelte es sich um ein CRS von Grad 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4 Tage (Spanne: 1 bis 63 Tage, wobei die Obergrenze durch das Auftreten eines CRS ohne Fieber bei einem Patienten erreicht wurde). Die mediane Dauer des CRS betrug 4 Tage (Spanne: 1 bis 16 Tage).

Die häufigsten Manifestationen eines CRS waren Fieber (44 %), Hypotonie (12 %), Schüttelfrost (5 %), Hypoxie (5 %), Tachykardie (4 %), Kopfschmerzen (3 %) und Ermüdung/Fatigue (2 %).

Tabelle 3: Nebenwirkungen, die bei Breyanzi beobachtet wurden

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen[a]	Sehr häufig	Infektionen – Erreger nicht spezifiziert
	Häufig	Bakterielle infektiöse Erkrankungen Infektionserkrankungen durch Viren Infektionserkrankungen durch Pilze
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Sekundäres Malignom mit T-Zell-Ursprung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie Anämie Thrombozytopenie Leukopenie Lymphopenie
	Häufig	Febrile Neutropenie Hypofibrinogenämie[w]
	Gelegentlich	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig	Zytokin-Freisetzungssyndrom
	Häufig	Hypogammaglobulinämie[v]
	Gelegentlich	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypophosphatämie
	Gelegentlich	Tumorlysesyndrom
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit
	Häufig	Delirium[b] Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen[c] Enzephalopathie[d] Schwindelgefühl[e] Tremor[f]
	Häufig	Aphasie[g] Periphere Neuropathie[h] Sehstörung[i] Ataxie[j] Geschmacksstörung[k] Kleinhirnsyndrom[l]
	Gelegentlich	Zerebrovaskuläre Erkrankung[m] Krampfanfall[n] Parese[o] Hirnödem
	Nicht bekannt	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom*
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Tachykardie
	Häufig	Arrhythmie[p]
	Gelegentlich	Kardiomyopathie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypotonie
	Häufig	Hypertonie Thrombose[q]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten
	Häufig	Dyspnoe[r] Pleuraerguss Hypoxie
	Gelegentlich	Lungenödem

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit Diarrhö Obstipation Abdominalschmerz Erbrechen
	Häufig	Gastrointestinalblutung[s]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Akute Nierenschädigung[t]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung/Fatigue Fieber Ödem[u]
	Häufig	Schüttelfrost
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

* Ereignis wurde in klinischen Studien nicht systematisch erfasst.

[a] Infektionen und parasitäre Erkrankungen sind nach den übergeordneten MedDRA-Begriffen (*High Level Group Term*) gruppiert.

[b] Delirium umfasst Agitiertheit, Delirium, Wahn, Desorientiertheit, Halluzination, optische Halluzination, Reizbarkeit, Unruhe.

[c] Kopfschmerzen umfasst Kopfschmerzen, Migräne, Augenmigräne, Sinuskopfschmerzen.

[d] Enzephalopathie umfasst Amnesie, kognitive Störungen, Verwirrtheitszustand, Depersonalisations-/Derealisationsstörung, getrübter Bewusstseinszustand, Aufmerksamkeitsstörungen, Enzephalopathie, flacher Affekt, Lethargie, Leukenzephalopathie, Bewusstseinsverlust, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, geistige Beeinträchtigung, veränderter Gemütszustand, Paranoia, Somnolenz, Stupor.

[e] Schwindelgefühl umfasst Schwindelgefühl, orthostatischer Schwindel, Präsynkope, Synkope.

[f] Tremor umfasst essentieller Tremor, Intentionstremor, Ruhetremor, Tremor.

[g] Aphasie umfasst Aphasie, desorganisierte Sprache, Dysarthrie, Dysphonie, langsame Sprache, Sprechstörung.

[h] Periphere Neuropathie umfasst demyelinisierende Polyneuropathie, Hyperästhesie, Hypästhesie, Hyporeflexie, Verlust der Propriozeption, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Sinnesempfindungsverlust, Karpaltunnelsyndrom.

[i] Sehstörung umfasst Blindheit, einseitige Erblindung, Blicklähmung, Mydriasis, Nystagmus, verschwommenes Sehen, Gesichtsfelddefekt, Sehverschlechterung.

[j] Ataxie umfasst Ataxie, Gangstörung.

[k] Geschmacksstörung umfasst Dysgeusie, Geschmacksstörung.

[l] Kleinhirnsyndrom umfasst Gleichgewichtsstörung, Dysdiadochokinese, Dyskinesie, Dysmetrie, beeinträchtigte Hand-Augen-Koordination.

[m] Zerebrovaskuläre Erkrankung umfasst Hirninfarkt, zerebrale Sinusvenenthrombose, embolischer Zerebralinfarkt, intrakranielle Blutung, transitorische ischämische Attacke.

[n] Krampfanfall umfasst Krampfanfall, Status epilepticus.

[o] Parese umfasst Gesichtslähmung, Gesichtsparese, Stimmbandlähmung.

[p] Arrhythmie umfasst Arrhythmie, Vorhofflimmern, kompletter atrioventrikulärer Block, atrioventrikulärer Block zweiten Grades, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen, ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardie.

[q] Thrombose umfasst tiefe Venenthrombose, Embolie, Lungenembolie, Thrombose, Thrombose der Vena cava, Venenthrombose, Venenthrombose einer Extremität.

[r] Dyspnoe umfasst akute respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, respiratorische Insuffizienz.

[s] Gastrointestinalblutung umfasst Magenblutung, Magengeschwür mit Blutung, Gastrointestinalblutung, Hämatochezie, Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt, Meläna, Rektalblutung, Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich.

[t] Akute Nierenschädigung umfasst akute Nierenschädigung, erhöhtes Kreatinin im Blut, verminderte glomeruläre Filtrationsrate, Nierenversagen, Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Nierenschädigung.

[u] Ödem umfasst Gesichtsödem, generalisiertes Ödem, lokalisiertes Ödem, Ödem, Ödem im Genitalbereich, peripheres Ödem, periphere Schwellung, Skrotumödem, Schwellung, schwellendes Gesicht.

[v] Hypogammaglobulinämie umfasst Immunglobulin A im Blut erniedrigt, Immunglobulin G im Blut erniedrigt, Immunglobulin M im Blut erniedrigt, Hypogammaglobulinämie, Immunglobuline erniedrigt.

[w] Hypofibrinogenämie umfasst Fibrinogen im Blut erniedrigt, Hypofibrinogenämie.

In den klinischen Studien zum LBCL erhielten 42 von 177 (24 %) Patienten nach der Infusion von Breyanzi Tocilizumab und/oder ein Corticosteroid zur Behandlung des CRS. 18 (10 %) Patienten erhielten nur Tocilizumab, 24 (14 %) Tocilizumab und ein Corticosteroid und kein Patient erhielt nur Corticosteroide.

Bei Patienten, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten, trat ein CRS bei 38 % der Patienten auf, 2 % davon hatten ein CRS von Grad 3 oder 4 (schwer oder lebensbedrohlich). Von den Patienten, die nach der Behandlung mit Breyanzi verstarben, hatten 4 ein CRS, das bis zum Tod andauerte. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4 Tage (Spanne: 1 bis 14 Tage) und die mediane Dauer betrug 5 Tage (Spanne: 1 bis 17 Tage).

Die häufigsten Manifestationen des CRS waren Fieber (38 %), Hypotonie (18 %), Tachykardie (13 %), Schüttelfrost (9 %) und Hypoxie (8 %).

In den klinischen Studien zum LBCL erhielten 74 von 384 Patienten (19 %) Tocilizumab und/oder ein Corticosteroid zur Behandlung eines CRS nach der Infusion von Breyanzi. Siebenunddreißig Patienten (10 %) erhielten nur Tocilizumab, 29 (8 %) erhielten Tocilizumab und ein Corticosteroid und 8 (2 %) erhielten nur Corticosteroide.

Bei Patienten, die Breyanzi zur Behandlung eines FL erhielten, trat ein CRS bei 58 % der Patienten auf; 0,8 % davon hatten ein CRS von Grad 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 6 Tage (Spanne: 1 bis 17 Tage) und die mediane Dauer des CRS betrug 3 Tage (Spanne: 1 bis 10 Tage).

Die häufigsten Manifestationen eines CRS waren Fieber (57 %), Hypotonie (14 %), Schüttelfrost (4 %), Hypoxie (2 %) und Tachykardie (0,8 %).

In der klinischen Studie zum FL erhielten 33 von 130 Patienten (25 %) Tocilizumab und/oder ein Corticosteroid zur Behandlung des CRS nach der Infusion von Breyanzi. Achtzehn Patienten (14 %) erhielten nur Tocilizumab, 15 (12 %) erhielten Tocilizumab und ein Corticosteroid und kein Patient erhielt nur Corticosteroide. Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

Bei Patienten, die Breyanzi zur Behandlung eines MCL erhielten, trat ein CRS bei 61 % der Patienten auf; 1 % davon hatten ein CRS von Grad 3 oder 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4 Tage (Spanne: 1 bis 10 Tage) und die mediane Dauer des CRS betrug 4 Tage (Spanne: 1 bis 14 Tage).

Die häufigsten Manifestationen eines CRS waren Fieber (60 %), Hypotonie (22 %), Hypoxie (11 %), Tachykardie (10 %), Schüttelfrost (8 %), Kopfschmerzen (8 %), Übelkeit (3 %) und Dyspnoe (2 %).

In der TRANSCEND-MCL-Kohorte erhielten 24 von 88 Patienten (27 %) Tocilizumab und/oder ein Corticosteroid zur Behandlung des CRS nach der Infusion von Breyanzi. 15 Patienten (17 %) erhielten nur Tocilizumab, 8 (9 %) erhielten Tocilizumab und ein Corticosteroid und 1 Patient (1 %) erhielt nur Corticosteroide.

Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

Neurologische Nebenwirkungen

Bei Patienten, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten, traten CAR-T-Zell-assoziierte neurologische Toxizitäten nach der Beurteilung des Prüfarztes bei 18 % der Patienten auf, die Breyanzi erhielten, darunter auch Ereignisse von Grad 3 bei 5 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des

ersten Ereignisses betrug 8 Tage (Spanne: 1 bis 63 Tage); 84 % aller neurologischen Toxizitäten traten innerhalb von2 Wochen nach der Infusion von Breyanzi auf. Die mediane Dauer der neurologischen Toxizitäten betrug 6 Tage (Spanne: 1 bis 89 Tage).

Die häufigsten neurologischen Toxizitäten umfassten Enzephalopathie (10 %), Tremor (8 %), Aphasie (5 %), Schwindelgefühl (2 %) und Kopfschmerzen (1 %).

Bei Patienten, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten, traten CAR-T-Zell-assoziierte neurologische Toxizitäten nach der Beurteilung des Prüfarztes bei 26 % der Patienten auf, die Breyanzi erhielten, darunter auch Ereignisse von Grad 3 oder 4 bei 10 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses betrug 9 Tage (Spanne: 1 bis 66 Tage); 83 % aller neurologischen Toxizitäten traten innerhalb von2 Wochen nach der Infusion von Breyanzi auf. Die mediane Dauer der neurologischen Toxizitäten betrug 10 Tage (Spanne: 1 bis 84 Tage).

Die häufigsten neurologischen Toxizitäten waren Enzephalopathie (18 %), Tremor (9 %), Aphasie (8 %), Delirium (7 %), Kopfschmerzen (4 %), Ataxie (3 %) und Schwindelgefühl (3 %). Krampfanfälle (2 %) und Zerebralödem (0,3 %) traten bei mit Breyanzi behandelten Patienten ebenfalls auf.

Bei Patienten, die Breyanzi zur Behandlung eines FL erhielten, traten CAR-T-Zell-assoziierte neurologische Toxizitäten, beurteilt durch den Prüfarzt, bei 16 % der Patienten auf, die Breyanzi erhielten, darunter auch Ereignisse von Grad 3 bei 3 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses betrug 8 Tage (Spanne: 4 bis 16 Tage);95 % aller neurologischen Toxizitäten traten innerhalb von 2 Wochen nach der Infusion von Breyanzi auf. Die mediane Dauer der neurologischen Toxizitäten betrug 3 Tage (Spanne: 1 bis 17 Tage).

Die häufigsten neurologischen Toxizitäten waren Tremor (8 %), Aphasie (8 %), Enzephalopathie (5 %), Delirium (4 %) und Kopfschmerzen (2 %). Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung von neurologischen Toxizitäten.

Bei Patienten, die Breyanzi zur Behandlung eines MCL erhielten, traten CAR-T-Zell-assoziierte neurologische Toxizitäten, beurteilt durch den Prüfarzt, bei 31 % der Patienten auf, die Breyanzi erhielten, darunter auch Ereignisse von Grad 3 oder 4 bei 9 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses betrug 8 Tage (Spanne: 1 bis 25 Tage); 100 % aller neurologischen Toxizitäten traten in den ersten 8 Wochen nach der Infusion von Breyanzi auf. Die mediane Dauer der neurologischen Toxizitäten betrug 5 Tage (Spanne: 1 bis 45 Tage).

Die häufigsten neurologischen Toxizitäten waren Enzephalopathie (26 %), Tremor (7 %), Delirium (6 %), Aphasie (6 %), Kopfschmerzen (5 %) und Schwindelgefühl (3 %). Es traten Krampfanfälle (1 %) bei Patienten auf, die mit Breyanzi behandelt wurden.

Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung von neurologischen Toxizitäten.

Es liegen Berichte über Ereignisse mit tödlichem Verlauf von ICANS nach dem Inverkehrbringen vor.

Febrile Neutropenie und Infektionen
Febrile Neutropenie wurde bei 7 % bzw. 9 % der Patienten beobachtet, die Breyanzi zur Behandlung eines LBCL nach einer vorangegangenen Therapielinie bzw. nach zwei oder mehr vorangegangenen Therapielinien erhielten, bei 5 % der Patienten, die Breyanzi zur Behandlung eines FL erhielten, und bei 6 % der Patienten, nachdem sie Breyanzi zur Behandlung eines MCL erhielten.

Zu Infektionen (aller Schweregrade) kam es bei 25 % der Patienten, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten. Infektionen von Grad 3 oder höher traten bei 10 % der Patienten auf. Infektionen von Grad 3 oder höher mit einem nicht spezifizierten Erreger traten bei 3 % der Patienten auf, bakterielle Infektionen bei 5 % der Patienten, und Virus- sowie Pilzinfektionen traten bei 2 % der Patienten bzw. bei keinem Patienten auf.

Zu Infektionen (aller Schweregrade) kam es bei 38 % der Patienten, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten. Infektionen von Grad 3 oder höher traten bei 12 % der Patienten auf. Infektionen von Grad 3 oder höher mit einem nicht spezifizierten Erreger traten bei 8 % der Patienten auf, bakterielle Infektionen bei 4 % der Patienten und Virus- sowie Pilzinfektionen traten bei 1 % der Patienten auf.

Zu Infektionen (aller Schweregrade) kam es bei 35 % der Patienten, die Breyanzi zur Behandlung eines MCL erhielten. Grad 3 oder höher trat bei 15 % der Patienten auf. Infektionen von Grad 3 oder höher mit einem nicht spezifizierten Erreger traten bei 6 % der Patienten auf, bakterielle Infektionen bei 5 % der Patienten und Virus- sowie Pilzinfektionen traten bei 5 % der Patienten bzw. 1 % der Patienten auf.

Zu Infektionen (aller Schweregrade) kam es bei 20 % der Patienten, die Breyanzi zur Behandlung eines FL erhielten. Infektionen von Grad 3 traten bei 5 % der Patienten auf. Infektionen von Grad 3 oder höher mit einem nicht spezifizierten Erreger traten bei 4 % der Patienten auf, bakterielle Infektionen bei 2 % der Patienten und Virus- sowie Pilzinfektionen traten bei 1 % der Patienten bzw. bei keinem Patienten auf.

Opportunistische Infektionen (alle Schweregrade) wurden bei 2 % der 177 mit Breyanzi behandelten Patienten beobachtet, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten. Opportunistische Infektionen von Grad 3 oder höher traten bei 0,6 % der Patienten auf. Opportunistische Infektionen (aller Schweregrade) wurden bei 3 % der 384 mit Breyanzi behandelten Patienten beobachtet, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten, wobei opportunistische Infektionen von Grad 3 oder höher bei 1 % der Patienten auftraten. Opportunistische Infektionen (aller Schweregrade) wurden bei 0,8 % der 130 mit Breyanzi behandelten Patienten beobachtet, die Breyanzi zur Behandlung eines FL erhielten, wobei keine opportunistischen Infektionen von Grad 3 oder höher beobachtet wurden. Opportunistische Infektionen (aller Schweregrade) wurden bei 1 % der 88 Patienten beobachtet, die Breyanzi zur Behandlung eines MCL erhielten, und alle diese Infektionen waren von Grad 3 oder höher.

Bei zwei der 177 mit Breyanzi behandelten Patienten, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten, wurde eine tödliche Infektion beobachtet. Von den 384 Patienten, die in den gepoolten LBCL-Studien mit Breyanzi behandelt wurden und zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten, wurde von 4 tödlich verlaufenen Infektionen berichtet. Eine davon wurde als tödlich verlaufene opportunistische Infektion gemeldet. Bei keinem der 130 Patienten, die Breyanzi zur Behandlung eines FL erhielten, wurde eine tödliche Infektion beobachtet. Bei den 88 Patienten, die Breyanzi zur Behandlung eines MCL erhielten, wurden zwei tödliche Infektionen beobachtet.

Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

Länger andauernde Zytopenien
Zytopenien von Grad 3 oder höher traten an Tag 35 nach Behandlung mit Breyanzi bei 35 % der Patienten auf, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten, und umfassten Thrombozytopenie (28 %), Neutropenie (26 %) und Anämie (9 %).

Von den insgesamt 177 Patienten, die in den Studien TRANSFORM, PILOT und TRANSCEND WORLD (Kohorte 2) behandelt wurden und deren Laborbefunde an Tag 35 bzw. an Tag 29 eine Thrombozytopenie Grad 3 – 4 (n = 50) oder eine Neutropenie Grad 3 – 4 (n = 46) oder eine Anämie Grad 3 – 4 (n = 15) anzeigten und für die im Rahmen der Verlaufskontrolle Laborergebnisse zur Zytopenie vorlagen, wurden Ergebnisse für die mediane Zeit (Minimum; Maximum) bis zum Abklingen (Rückbildung der Zytopenie zu Grad 2 oder niedriger) wie folgt in Tagen angegeben: Thrombozytopenie 32 Tage (4; 309); Neutropenie 32 Tage (8; 339) und Anämie 22 Tage (4; 64).

Zytopenien von Grad 3 oder höher, die an Tag 29 nach der Gabe von Breyanzi vorlagen, traten bei 38 % der Patienten auf, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten, und umfassten Thrombozytopenie (31 %), Neutropenie (21 %) und Anämie (7 %).

Von den insgesamt 384 Patienten, die in den Studien TRANSCEND, TRANSCEND WORLD (Kohorte 1, 3 und 7), PLATFORM und OUTREACH behandelt wurden und deren Laborbefunde an Tag 29 eine Thrombozytopenie Grad 3 – 4 (n = 117), eine Neutropenie Grad 3 – 4 (n = 80) oder eine Anämie Grad 3 – 4 (n = 27) anzeigten und für die zur Verlaufskontrolle Laborergebnisse der Zytopenie vorlagen, wurden Ergebnisse für die mediane Zeit (Minimum; Maximum) bis zum Abklingen (Rückbildung der Zytopenie zu Grad 2 oder niedriger) wie folgt in Tagen angegeben:

Thrombozytopenie 30 Tage (2; 329); Neutropenie 29 Tage (3; 337) und Anämie 15 Tage (3; 78).

Zytopenien von Grad 3 oder höher, die an Tag 29 nach der Gabe von Breyanzi vorlagen, traten bei 22 % der Patienten auf, die Breyanzi zur Behandlung eines FL erhielten, und umfassten Thrombozytopenie (15 %), Neutropenie (15 %) und Anämie (5 %). Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.
Von den insgesamt 130 Patienten, die in der Studie TRANSCEND-FL behandelt wurden und deren Laborbefunde an Tag 29 eine Thrombozytopenie Grad 3-4 (n = 19) oder eine Neutropenie Grad 3–4 (n = 20) oder eine Anämie Grad 3–4 (n = 6) anzeigten und für die im Rahmen der Verlaufskontrolle Laborergebnisse zur Zytopenie vorlagen, wurden Ergebnisse für die mediane Zeit (Minimum; Maximum) bis zum Abklingen (Rückbildung der Zytopenie zu Grad 2 oder niedriger) wie folgt in Tagen angegeben: Thrombozytopenie 36 Tage (16; 694); Neutropenie 30 Tage (5; 110) und Anämie 36 Tage (8; 64).

Zytopenien von Grad 3 oder höher, die an Tag 29 nach der Gabe von Breyanzi vorlagen, traten bei 40 % der Patienten auf, die Breyanzi zur Behandlung eines MCL erhielten, und umfassten Thrombozytopenie (32 %), Neutropenie (24 %) und Anämie (5 %).

Von den insgesamt 88 Patienten, die in der TRANSCEND-MCL-Kohorte behandelt wurden und deren Laborbefunde an Tag 29 eine Thrombozytopenie Grad 3 – 4 (n = 28) oder eine Neutropenie Grad 3 – 4 (n = 21) oder eine Anämie Grad 3 – 4 (n = 4) anzeigten und für die im Rahmen der Verlaufskontrolle Laborergebnisse zur Zytopenie vorlagen, wurden Ergebnisse für die mediane Zeit (Minimum; Maximum) bis zum Abklingen (Rückbildung der Zytopenie zu Grad 2 oder niedriger) wie folgt in Tagen angegeben: Thrombozytopenie 30 Tage (5; 302); Neutropenie 30 Tage (8; 275) und Anämie 18 Tage (9; 32).

Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

Hypogammaglobulinämie
Eine Hypogammaglobulinämie als unerwünschtes Ereignis trat bei 7 % der Patienten auf, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten. Eine Hypogammaglobulinämie als unerwünschtes Ereignis trat bei 11 % der Patienten, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten, auf. Eine Hypogammaglobulinämie als unerwünschtes Ereignis trat bei 2 % der Patienten, die Breyanzi zur Behandlung eines FL erhielten, auf. Eine Hypogammaglobulinämie als unerwünschtes Ereignis trat bei 7 % der Patienten, die Breyanzi zur Behandlung eines MCL erhielten, auf. Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

Immunogenität

Breyanzi hat das Potenzial Antikörper gegen dieses Arzneimittel zu induzieren. Die humorale Immunogenität von Breyanzi wurde mittels Bestimmung von Anti-CAR-Antikörpern vor und nach der Verabreichung gemessen. Bei Patienten, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten (TRANSFORM, PILOT und TRANSCEND WORLD, Kohorte 2), wurden vorbestehende anti-therapeutische Antikörper (ATA) festgestellt, und zwar bei 0,6 % (1/172) der Patienten, sowie behandlungsinduzierte ATA bei 19 % (32/172) der Patienten. In den gepoolten Studien wurden bei 9 % (29/309) der Patienten, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL (TRANSCEND und TRANSCEND WORLD, Kohorte 1 und 3) erhielten, vorbestehende ATA nachgewiesen und behandlungsinduzierte oder durch die Behandlung verstärkte ATA wurden bei 16 % (48/304) der Patienten nachgewiesen. Bei Patienten, die Breyanzi zur Behandlung eines FL erhielten (TRANSCEND-FL), wurden vorbestehende anti-therapeutische Antikörper (ATA) festgestellt, und zwar bei 1,6 % (2/124) der Patienten, sowie behandlungsinduzierte oder durch die Behandlung verstärkte ATA bei 26,8 % (33/123) der Patienten. Bei Patienten, die Breyanzi zur Behandlung eines MCL erhielten (TRANSCEND-MCL-Kohorte), wurden vorbestehende ATA bei 13 % (11/88) der Patienten festgestellt, sowie behandlungsinduzierte oder durch die Behandlung verstärkte ATA bei 20 % (17/86) der Patienten. Der Zusammenhang zwischen dem ATA-Status und der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik ist aufgrund der auf Studienebene begrenzten Patientenzahl mit ATA noch nicht geklärt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem
Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien in Bezug auf eine Überdosierung von Breyanzi vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XL08

Wirkmechanismus

Breyanzi ist eine gegen CD19 gerichtete, genetisch modifizierte, autologe zelluläre Immuntherapie, die in einer definierten Zusammensetzung zur Verringerung der CD8+- und CD4+-T-Zell-Dosisvariabilität angewendet wird. Der CAR besteht aus einem vom murinen monoklonalen Antikörper FMC63 abgeleiteten variablen Einzelkettenfragment (*single-chain variable fragment*, scFv), einer IgG4-Hinge-Region, einer CD28-Transmembrandomäne, einer kostimulatorischen 4-1BB (CD137)-Domäne sowie einer CD3-zeta-Aktivierungsdomäne. Der CD3-zeta-Signalweg ist ausschlaggebend für die Initiierung der T-Zell-Aktivierung und die Antitumor-Aktivität, während die 4-1BB (CD137)-Signaldomäne die Expansion und Persistenz von Breyanzi fördert (siehe Abschnitt 5.2).

Die Bindung des CAR an das auf der Zelloberfläche von Tumorzellen und normalen B-Zellen exprimierte CD19 induziert die Aktivierung und Proliferation von CAR-T-Zellen, die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und die zytotoxische Abtötung der Zielzellen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

TRANSFORM
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Breyanzi wurde gegenüber der Standardtherapie (*standard of care*, SOC) in einer randomisierten, offenen multizentrischen Phase-3-Studie mit Parallelgruppen, TRANSFORM (BCM-003), bei erwachsenen Patienten mit großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), verglichen, die auf die Erstlinientherapie refraktär waren oder innerhalb von 12 Monaten nach dieser Therapie rezidivierten. Die Patienten waren Kandidaten für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT). Die SOC bestand in einer Salvage-Chemoimmuntherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie (HDCT) und autologer HSZT. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), das nicht anderweitig spezifiziert war (*not otherwise specified*, NOS), *De-novo*- oder transformiertem indolentem NHL, hochmalignem B-Zell-Lymphom mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie (Double-/Triple-Hit-Lymphom [DHL/THL]), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), T-Zell/Histiozyten-reichem großzelligem B-Zell-Lymphom (THRBCL) oder follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) gemäß WHO-Klassifikation 2016. Die Studie schloss Patienten mit *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) Performance-Status ≤ 1 ein, und Patienten mit sekundärem ZNS-Lymphom konnten in die Studie BCM-003 eingeschlossen werden, wenn das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten vom Prüfarzt als positiv eingestuft wurde.

Die Einschluss- und Ausschlusskriterien waren so gewählt, dass eine ausreichende Organfunktion und ein für eine HSZT angemessenes Blutbild gegeben waren. Ausgeschlossen von der Studie waren Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 45 ml/min, einem Alanin-Aminotransferase(ALT)-Wert > 5-fach der Obergrenze des Normalbereichs (ULN) oder einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) < 40 % und einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) < 1,0 × 10^9 Zellen/l sowie einer Thrombozytenzahl < 50 × 10^9 Zellen/l ohne Knochenmarksbeteiligung.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Breyanzi oder SOC randomisiert. Die Randomisierung war nach dem Ansprechen auf die Erstlinientherapie und dem sogenannten *Secondary*

Age Adjusted International Prognostic Index (sAAIPI) (0 bis 1 versus 2 bis 3) stratifiziert. Die zu Breyanzi randomisierten Patienten erhielten eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, bestehend aus Fludarabin 30 mg/m^2/Tag und Cyclophosphamid 300 mg/m^2/Tag gleichzeitig über 3 Tage, mit anschließender Breyanzi-Infusion 2 bis 7 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion.

Im Breyanzi-Arm war eine Bridging-Chemotherapie zwischen der Apherese und dem Beginn der Lymphozytendepletion mit 1 Zyklus Chemoimmuntherapie (d. h. Rituximab, Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin [R-DHAP], Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid [R-ICE] oder Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin [R-GDP]) erlaubt. Alle in den SOC-Arm randomisierte Patienten erhielten 3 Zyklen einer Salvage-Chemoimmuntherapie (d. h. R-DHAP, R-ICE oder R-GDP). Patienten, die nach 3 Zyklen auf die Behandlung ansprachen (komplettes Ansprechen [*complete response*, CR] und partielles Ansprechen [*partial response,* PR]) sollten mit der HDCT und autologen HSZT fortfahren. Bei den Patienten, welche die Standardtherapie erhielten, war eine Behandlung mit Breyanzi erlaubt, wenn sie nach 3 Zyklen Salvage-Chemoimmuntherapie kein komplettes oder partielles Ansprechen erzielten oder zu irgendeinem Zeitpunkt eine Krankheitsprogression zeigten oder wenn der Patient aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit eine neue Therapie beginnen musste.

Von den 92 zu Breyanzi randomisierten Patienten erhielten 58 (63 %) eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Bridging-Therapie), 89 (97 %) erhielten Breyanzi und 1 (1 %) Patient erhielt ein nicht konformes Präparat. Zwei Patienten erhielten kein Breyanzi. Von diesen 2 (2 %) Patienten erhielt 1 (1 %) wegen eines Herstellungsfehlers kein Breyanzi und 1 (1 %) Patient zog vor der Behandlung seine Einwilligung zurück. Die mediane Dosis Breyanzi betrug 99,9 × 10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen (Spanne: 97-103 × 10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen).

Von den 92 zur SOC randomisierten Patienten begannen 91 (99 %) Patienten die Behandlung. Ein (1 %) Patient zog seine Einwilligung vor Behandlungsbeginn zurück. Dreiundvierzig (47 %) Patienten schlossen die Chemoimmuntherapie, HDCT und HSZT ab. 58 (63 %) Patienten wurden nach dem Versagen der Standardbehandlung mit Breyanzi weiterbehandelt.

Die Wirksamkeitsanalysen basieren auf dem ITT-Analyseset (n = 184), das definiert war als alle zu einem Behandlungsarm randomisierte Patienten.

Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Verfügbarkeit des Produktes betrug 26 Tage (Spanne: 19 bis 84 Tage) und die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion betrug 36 Tage (Spanne: 25 bis 91 Tage).

Tabelle 4 fasst die Patienten- und Krankheitsmerkmale zur Baseline in der TRANSFORM-Studie zusammen.

Siehe Tabelle 4

Tabelle 4: Demographische und krankheitsbezogene Merkmale für TRANSFORM zur Baseline (Intention-to-treat [ITT] Analyseset)

Merkmal	Breyanzi (N = 92)	SOC (N = 92)
Medianes Alter, Jahre (Spanne)	60,0 (20; 74)	58,0 (26; 75)
≥ 65 bis < 75 Jahre, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥ 75 Jahre, n (%)	0	2 (2,2)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	44 (47,8)	61 (66,3)
Weiblich	48 (52,2)	31 (33,7)
ECOG-Performance-Status (bei Screening)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38,0)
Histologischer Subtyp der Erkrankung, n (%)		
DLBCL, NOS	53 (57,6)	50 (54,3)
DLBCL transformiert aus indolentem Lymphom	7 (7,6)	8 (8,7)
Hochmalignes B-Zell-Lymphom	22 (23,9)	21 (22,8)
PMBCL	8 (8,7)	9 (9,8)
FL3B	1 (1,1)	0
T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom	1 (1,1)	4 (4,3)
Chemorefraktär[a], n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Refraktär[b], n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Rezidiviert[c], n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)
Bestätigte ZNS-Beteiligung, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
Keine CR bei vorangegangenen Therapien, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

[a] Chemorefraktär ist definiert als stabile (*stable disease*, SD) oder progrediente Erkrankung (*progressive disease*, PD) nach dem letzten Chemotherapieregime.

[b] Der Status wurde als refraktär eingestuft, wenn der Patient eine SD, eine PD, ein PR oder CR mit Rezidiv vor Ablauf von 3 Monaten zeigte.

[c] Der Status wurde als rezidiviert eingestuft, wenn der Patient ein CR erreicht hatte, und innerhalb von 3 – 12 Monaten ein Rezidiv auftrat.

Diese Studie zeigte statistisch signifikante Verbesserungen beim primären Endpunkt des ereignisfreien Überlebens (*event free survival*, EFS) und bei den wichtigsten sekundären Endpunkten der Rate des kompletten Ansprechens (CR) und des progressionsfreien Überlebens (PFS), für Patienten, die zu Breyanzi im Vergleich zur Standardtherapie randomisiert wurden. Die Wirksamkeit basierte auf dem EFS, das von einer unabhängigen Prüfungskommission (*independent review committee*, IRC) anhand der Lugano-Kriterien von 2014 bestimmt wurde (Tabelle 5, Abbildung 1). Das EFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, bis zur Progression, dem Nichterreichen eines CR oder PR bis 9 Wochen nach der Randomisierung (nach 3 Zyklen Salvage-Chemoimmuntherapie und 5 Wochen nach der Breyanzi-Infusion) oder bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit, je nachdem was zuerst eintritt. In einer vordefinierten Interimsanalyse bei 80 % der Informationsfraktion (*information fraction*) mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 6,2 Monaten (Bereich 0,9 bis 20 Monate) während der Studie zeigte Breyanzi eine statistisch signifikante Verbesserung des EFS im Vergleich zum Standardtherapiearm (HR = 0,349 [95 %-KI: 0,229; 0,530], einseitiger p-Wert < 0,0001). Der p-Wert wurde mit 0,012 des zugewiesenen Alphas für die vordefinierte Interimsanalyse verglichen.

Breyanzi zeigte eine Verbesserung im Vergleich zur Standardtherapie beim DLBCL (n = 60, HR: 0,357 [95 %-KI: 0,204; 0,625]) und HGBCL (n = 22, HR: 0,413 [95 %-KI: 0,189; 0,904]).

Die Ergebnisse der abschließenden Analyse (in Tabelle 5 und Abbildung 1 gezeigt), mit einem medianen Beobachtungszeitraum von 33,86 Monaten (Bereich 0,9 bis 53,0 Monate) während der Studie stimmten sowohl mit denen der Interimsanalyse als auch denen der primären Analyse überein.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 12

Von den 92 Patienten im Breyanzi-Arm erreichten 80 (68 CR,12 PR) ein Ansprechen mit einer Gesamtansprechrate von 87 %.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 12

TRANSCEND-LBCL-Kohorte

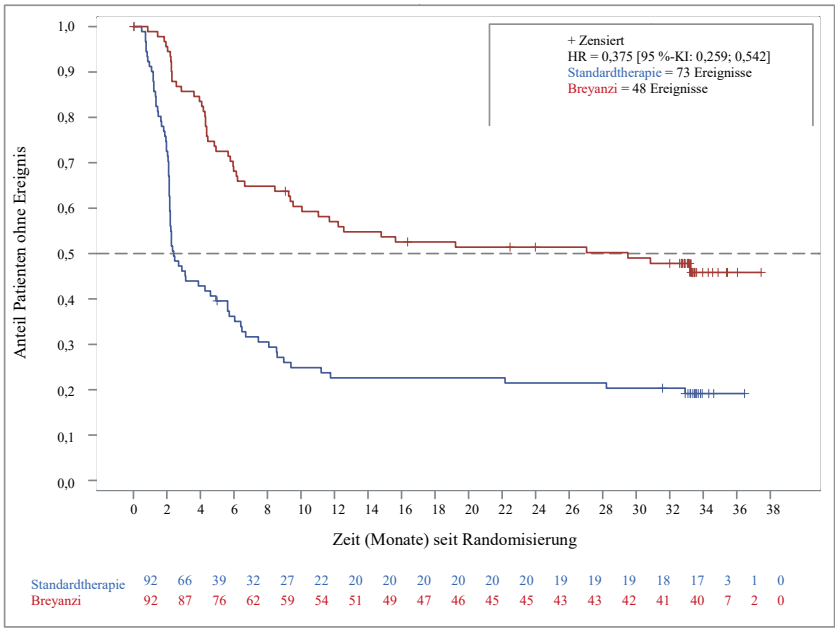
Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Breyanzi wurden in einer offenen, multizentrischen, einarmigen klinischen Studie, TRANSCEND (017001), bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) aggressivem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) untersucht. Geeignet waren Patienten ≥ 18 Jahre mit einem gemäß WHO-Klassifikation 2008 nicht anderweitig spezifizierten (NOS) r/r DLBCL, einschließlich einem aus indolentem Lymphom entstandenen DLBCL (transformiert aus einem follikulären Lymphom, Marginalzonenlymphom, einer chronischen lymphatischen Leukämie / einem kleinzelligen lymphozytischen Lymphom, Morbus Waldenström (Makroglobulinämie) oder andere) und einem hochmalignen B-Zell-Lymphom, einem primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL)

Tabelle 5: TRANSFORM-Studie: Ansprechrate, ereignisfreies Überleben, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem LBCL (ITT-Analyseset)

Behandlungsergebnis[a]	Breyanzi-Arm (N = 92)	Standardtherapie-Arm (N = 92)
Ereignisfreies Überleben, (Monate)		
Anzahl der Ereignisse, n (%)	48 (52,2)	73 (79,3)
Median [95 %-KI][b]	29,5 (9,5; NE)	2,4 (2,2; 4,9)
Hazard Ratio [95 %-KI][c]	0,375 [0,259; 0,542]	
Rate des kompletten Ansprechens		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
Zweiseitig [95 %-KI]	[63,7; 82,5]	[33,2; 54,2]
Progressionsfreies Überleben, (Monate)		
Anzahl der Ereignisse, n (%)	41 (44,6)	54 (58,7)
Median [95 %-KI][b]	NE (12,6; NE)	6,2 (4,3; 8,6)
Hazard Ratio [95 %-KI][c]	0,422 [0,279; 0,639]	
Gesamtüberleben (OS), (Monate)		
Anzahl der Ereignisse, n (%)	34 (37,0)	42 (45,7)
Median [95 %-KI][b]	NE (42,8; NE)	NE (18,2; NE)
Hazard Ratio [95 %-KI][c]	0,757 [0,481; 1,191]	

NE = nicht erreicht; KI = Konfidenzintervall.
[a] Nach den Lugano-Kriterien von 2014, beurteilt von einer unabhängigen Prüfungskommission.
[b] Kaplan-Meier-Schätzung.
[c] Auf der Grundlage eines stratifizierten Proportional-Hazards-Modell nach Cox.
[d] Greenwood-Formel

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens auf der Grundlage einer Beurteilung durch die IRC (ITT-Analyseset)



HR: Hazard Ratio (stratifiziert)

und einem follikulären Lymphom Grad 3B (FL3B), die mindestens 2 Therapielinien oder eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten hatten. Patienten mit anderen DLBCL-Subtypen wurden nicht in die Studie eingeschlossen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis wurde nicht bestimmt. Die Studie schloss Patienten mit einem ECOG Performance-Status ≤ 2, vorangegangener autologer und/oder allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) und sekundärer ZNS-Beteiligung des Lymphoms ein. Patienten mit einer vorangegangenen gegen CD19 gerichteten Therapie waren geeignet, sofern die CD19-Positivität durch eine Tumorbiopsie zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der gegen CD19 gerichteten Therapie bestätigt wurde. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min, einem Alanin-Aminotransferase-Wert > 5-fach der Obergrenze des Normalbereichs oder einer linksventrikulären Ejektionsfraktion < 40 % wurden von der Studie ausgeschlossen.

In Bezug auf das Blutbild bestanden keine Mindestanforderungen. Die Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn ihre Knochenmarkfunktion nach Einschätzung des Prüfarztes für eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion ausreichend war. Siehe Tabelle 6 für die demographischen und krankheitsbezogenen Baseline-Merkmale.

Die Behandlung bestand in einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LD), Fludarabin 30 mg/m^2/Tag und Cyclophosphamid 300 mg/m^2/Tag für 3 Tage, gefolgt von Breyanzi 2 bis 7 Tage später.

Eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Bridging-Therapie) zwischen der Apherese und der Lymphozytendepletion war erlaubt. Von den 229 mit Breyanzi behandelten Patienten erhielten 137 (60 %) eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle; die Art und Dauer der Bridging-Therapie lagen im Ermessen des Prüfarztes.

Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Verfügbarkeit des Produkts betrug 24 Tage (Spanne: 17 bis 51 Tage). Zudem betrug die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion 38,5 Tage (Spanne: 27 bis 156 Tage).

Von den 298 Patienten, die leukapheresiert wurden, und für die Breyanzi innerhalb des Dosisbereichs von 44 – 120 × 10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen hergestellt wurde, erhielten 229 (77 %) Breyanzi und 69 (23 %) nicht. Bei 27 (39 %) dieser 69 Patienten war die Herstellung des Zellprodukts nicht erfolgreich, darunter 2 Patienten, die Breyanzi nicht erhielten, und 25 Patienten, die mit einem Prüfpräparat behandelt wurden, das die Freigabespezifikationen nicht erfüllte. Weitere 42 (61 %) Patienten wurden nicht mit Breyanzi behandelt. Die häufigsten Gründe dafür waren Tod des Patienten (n = 29) oder Krankheitskomplikationen (n = 6). Bei den Patienten, deren Behandlung innerhalb des Bereichs von 44 – 120 × 10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen lag, betrug die mediane Dosis von Breyanzi 87 × 10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen.

Für die Wirksamkeit waren 216 Patienten auswertbar (Analyseset für die Wirksamkeit). Nicht auswertbar für die Wirksamkeit waren 13 Patienten, darunter 10 Patienten, die zu Studienbeginn keine PET (Positronenemissionstomographie)-positive Erkrankung aufwiesen oder bei denen nach der Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle keine PET-positive Erkrankung durch die IRC bestätigt wurde, sowie 3 Patienten aus anderen Gründen.

Tabelle 6 fasst die Patienten- und Krankheitsmerkmale zur Baseline der TRANSCEND-Studie zusammen.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 13

Die Bewertung der Wirksamkeit erfolgte basierend auf dem primären Endpunkt, der Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR), und den sekundären Endpunkten, welche die CR-Rate und die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR) beinhalteten, durch eine IRC bestimmt (Ta-

belle 7 und Abbildung 2). Die mediane Nachbeobachtungsdauer im Rahmen der Studie betrug 20,5 Monate (Spanne 0,2 bis 60,9 Monate).

Siehe Tabelle 7

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen (CR oder partielles Ansprechen [*partial response*, PR]) betrug 1,0 Monate (Spanne: 0,7 bis 8,9 Monate). Die mediane Zeit bis zum CR betrug 1,0 Monate (Spanne: 0,8 bis 12,5 Monate). Die Dauer des Ansprechens war bei Patienten, die eine CR erreichten, länger als bei Patienten, deren bestes Ansprechen eine PR war.

In der TRANSCEND-Studie wurden sechs Patienten mit einem sekundären ZNS-Lymphom behandelt und waren im Hinblick auf die Wirksamkeit auswertbar. Drei dieser sechs Patienten erzielten ein CR; 2 von 3 Patienten hatten ein dauerhaftes Ansprechen über 23 Monate, das bei Abschluss der Studie noch anhielt. Das Sicherheitsprofil dieser Patienten mit sekundärem ZNS-Lymphom entsprach dem in der Gesamtpopulation beobachteten.

Im Analyseset für die Wirksamkeit betrugen die ORR-Ergebnisse bei PMBCL und FL3B 79 % (11/14 Patienten) bzw. 100 % (4/4 Patienten). Die CR-Raten betrugen 50 % für PMBCL und 100 % für FL3B. Das Sicherheitsprofil war über diese Subtypen hinweg konsistent.

Im Analyseset für die Wirksamkeit betrugen die ORR-Ergebnisse bei Patienten mit DLBCL, das aus einem vorangegangenen indolenten Lymphom eines follikulären Lymphoms (FL), eines Marginalzonenlymphoms (MZL), einer chronischen lymphatischen Leukämie / einem kleinzelligen lymphozytischen Lymphom (CLL/SLL) und Waldenströms Makroglobulinämie (Waldenstrom's macroglobulinaemia, WM) transformierte (t), 86 % (38/44 Patienten), 43 % (3/7 Patienten), 50 % (2/4 Patienten) bzw. 50 % (1/2 Patienten). Die CR-Raten betrugen 61,4 % für tFL, 29 % für tMZL, 25 % für tCLL/SLL (Richter-Transformation) und 0 % für tWM. Das Sicherheitsprofil war über diese Subtypen hinweg konsistent. Dauerhaftes Ansprechen (d. h. DOR ≥ 12 Monate) wurde bei Patienten mit tFL und tMZL beobachtet, es liegen jedoch nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit tCLL/SLL (4 Patienten) und tWM (2 Patienten) vor, bei denen maximale DORs von 2 bzw. 5,3 Monaten beobachtet wurden. Das Sicherheitsprofil war über diese Subtypen hinweg konsistent.

In der klinischen Studie zu Breyanzi waren 89 (39 %) der 229 Patienten in der TRANSCEND-Studie 65 Jahre oder älter und 19 (8 %) waren 75 Jahre oder älter. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Breyanzi, die bei diesen Patienten beobachtet wurde, war ähnlich wie bei jüngeren Patienten.

Elf Patienten waren mit einer gegen CD19 gerichteten Therapie vorbehandelt und zeigten ähnliche Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse wie die Gesamtpopulation. Alle Patienten wiesen vor der Breyanzi-Infusion eine CD19-Expression auf.

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Breyanzi bei Patienten mit

Tabelle 6: Demographische und krankheitsbezogene Merkmale für TRANSCEND zur Baseline

Merkmal	Alle leukapheresierten Patienten (N = 298)	Mit Breyanzi behandelte Patienten (N = 229)
Medianes Alter, Jahre (Spanne)	62,0 (18, 82)	62,0 (18, 82)
≥ 65 Jahre, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 Jahre, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	197 (66,1)	153 (66,8)
Weiblich	101 (33,9)	76 (33,2)
Vorangegangene HSZT, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Autologe HSZT	100 (33,6)	84 (36,7)
Allogene HSZT	11 (3,7)	8 (3,5)
ECOG Performance-Status (bei Screening)		
ECOG 0 – 1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
Histologischer Subtyp der Erkrankung, n (%)		
DLBCL, NOS	142 (47,7)	117 (51,1)
DLBCL transformiert aus indolentem Lymphom	87 (29,2)	60 (26,2)
Hochmalignes B-Zell-Lymphom[a]	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Mediane Anzahl an Vortherapien (Spanne)	3 (1 – 12)	3 (1 – 8)
Chemorefraktär[b], n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Refraktär[c], n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Rezidiviert[d], n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Sekundäres ZNS-Lymphom zum Zeitpunkt der Breyanzi-Infusion, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Unter Vortherapien nie ein CR erreicht, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

[a] MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie.
[b] Chemorefraktär ist definiert als stabile Erkrankung (SD) oder Krankheitsprogression (PD) nach dem letzten Behandlungsregime mit Chemotherapie oder Rezidiv < 12 Monate nach einer autologen Stammzelltransplantation.
[c] Der Status lautete refraktär, wenn der Patient kein komplettes Ansprechen (*complete remission*, CR) bei der letzten Vortherapie erreichte.
[d] Der Status lautete rezidiviert, wenn der Patient ein komplettes Ansprechen (CR) bei der letzten Vortherapie erreichte.

Tabelle 7: TRANSCEND-Studie: Ansprechrate, Dauer des Ansprechens (Beurteilung durch die IRC)

	Alle leukapheresierten Patienten (N = 298)	Analyseset für die Wirksamkeit (N = 216)
Gesamtansprechrate[a], n (%)	179 (60,1)	157 (72,7)
[95 %-KI]	[54,3; 65,7]	[66,2; 78,5]
Komplettes Ansprechen, n (%)	128 (43,0)	115 (53,2)
[95 %-KI]	[37,3; 48,8]	[46,4; 60,0]
Partielles Ansprechen, n (%)	51 (17,1)	42 (19,4)
[95 %-KI]	[13,0; 21,9]	[14,4; 25,4]
Dauer des Ansprechens (DOR)[a,b] (Monate)	n = 179	n = 157
Median	16,8	20,5
[95 %-KI][c]	[8,0; NR]	[8,2; NR]
Spanne	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+
DOR bei CR[a,b] als bestes Ansprechen (Monate)	n = 128	n = 115
Median	26,1	26,1
[95 %-KI][c]	[23,1; NR]	[23,1; NR]
Spanne	0,0; 34,3+	0,0; 34;3+

KI = Konfidenzintervall; CR = komplettes Ansprechen; IRC = unabhängige Prüfungskommission; KM = Kaplan-Meier; NR = nicht erreicht
[a] Nach den Lugano-Kriterien von 2014, bewertet durch die IRC.
[b] Todesfälle nach Einleitung der Krebstherapie wurden als Ereignisse betrachtet.
[c] KM-Methode für 2-seitiges 95 % KI verwendet.
[+] Laufend.

einem ECOG Performance-Status von 2 vor der Apherese (4 Patienten) und bei Patienten mit vorangegangener allogener HSZT (8 Patienten) vor.

Von den 229 mit Breyanzi behandelten Patienten erhielten die meisten Patienten (n = 209) Breyanzi im empfohlenen CD4:CD8-Verhältnis von 0,8 bis 1,2. Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Breyanzi außerhalb dieser Spanne des CD4:CD8-Verhältnisses vor (n = 19 über 1,2; n = 1 unter 0,8), was daher die Interpretation der Daten in dieser Subgruppe einschränkt.

Von den 115 Patienten, die eine CR erreichten, hatten 82 (71 %) eine Remission von mindestens 6 Monaten Dauer und 74 (64 %) eine Remission von mindestens 12 Monaten Dauer.

Siehe Abbildung 2

Elf Patienten mit anamnestisch bekannter Hepatitis B oder Hepatitis C wurden mit Breyanzi behandelt, ohne dass es zu einer Reaktivierung der Hepatitis kam. Diese Patienten erhielten eine antivirale Suppressionstherapie entsprechend den klinischen Leitlinien (siehe Abschnitt 4.4).

TRANSCEND WORLD

TRANSCEND WORLD ist eine noch laufende, einarmige, multizentrische Phase 2-Studie. Der Zweck ihrer Kohorte 1 besteht darin, klinische Erfahrung mit Breyanzi in Europa bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom ab der dritten Therapielinie (3L+) zu sammeln, definiert als r/r DLBCL (DLBCL NOS [de novo], transformiertes FL), hochmalignes B-Zell-Lymphom mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie und FL3B gemäß WHO-Klassifikation 2016. Patienten, die mit einer gegen CD19 gerichteten Therapie vorbehandelt waren, wurden ausgeschlossen. Die demographischen und krankheitsbezogenen Baseline-Merkmale sind in Tabelle 8 dargestellt.

Siehe Tabelle 8

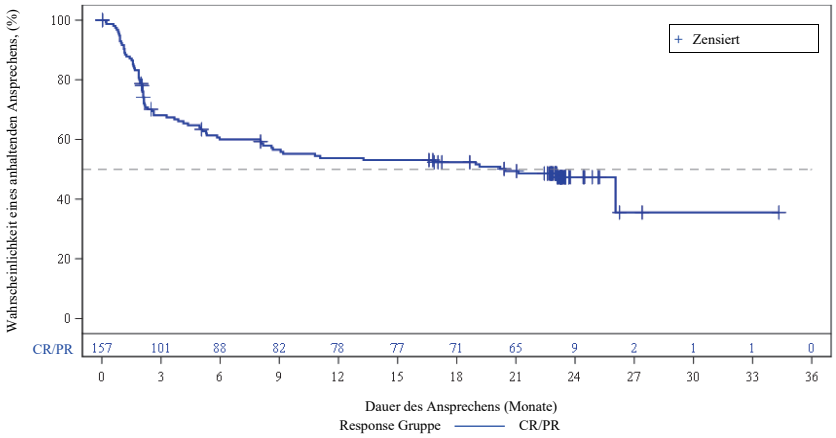
Zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse waren 45 Patienten in Kohorte 1 leukapheresiert und 36 Patienten mit Breyanzi behandelt worden. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 15,8 Monate. Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Verfügbarkeit des Produkts betrug 29 Tage (Spanne: 24 bis 38 Tage). In der mit Breyanzi behandelten Gruppe betrug die ORR 61,1 % (95 %-KI: 43,5 – 76,9) und die CR-Rate betrug 33,3 % (95 %-KI: 18,6 – 51,0). Die Krankheitslast und die demographischen Daten zur Baseline deuteten auf eine fortgeschrittene, aggressive Krankheit hin. Das Sicherheitsprofil von Breyanzi entsprach dem der gesamten gepoolten Sicherheitspopulation. Siehe Abschnitt 4.8 zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Lisocabtagen maraleucel.

TRANSCEND-FL

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Breyanzi wurden in einer offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-2-Studie (TRANSCEND-FL) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL vom Grad 1, 2 oder 3A nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie untersucht. Die Studie schloss Patienten mit ECOG Performance-Status ≤ 1 ein. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min, einem Alanin-Aminotransferase-Wert > 5-fach der Obergrenze des Normalbereichs oder einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 40 % wurden von der Studie ausgeschlossen. In Bezug auf das Blutbild gab es keine vordefinierten Grenzwerte. Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn ihre Knochenmarkfunktion nach Einschätzung des Prüfarztes für eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion ausreichend war.

Die Behandlung bestand aus einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LD), Fludarabin 30 mg/m^2/Tag und Cyclophosphamid 300 mg/m^2/Tag für 3 Tage, gefolgt von Breyanzi 2 bis 7 Tage später. Die mediane Dosis Breyanzi betrug 100 × 10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen (Spanne: 93,4 – 109,2 × 10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen).

Abbildung 2: Dauer des Ansprechens von Respondern, beurteilt durch die IRC, TRANSCEND Analyseset für die Wirksamkeit



CR = komplettes Ansprechen; PR = partielles Ansprechen.
Todesfälle nach Einleitung der Krebsbehandlung wurden als Ereignisse betrachtet.

Tabelle 8: Demographische und krankheitsbezogene Merkmale in der TRANSCEND WORLD-Studie zur Baseline (Kohorte 1)

Merkmal	Alle leukapheresierten Patienten (N = 45)	Mit Breyanzi behandelte Patienten (N = 36)
Medianes Alter, Jahre (Spanne) ≥ 65 Jahre, n (%) ≥ 75 Jahre, n (%)	64,0 (26; 73) 19 (42,2) 0	61,5 (26,0; 72,0) 14 (38,9) 0
Geschlecht, n (%) Männlich Weiblich	 30 (66,7) 15 (33,3)	 25 (69,4) 11 (30,6)
Vorangegangene HSZT, n (%) Autologe HSZT Allogene HSZT	14 (31,1) 14 (31,1) 0	12 (33,3) 12 (33,3) 0
ECOG Performance-Status (beim Screening) ECOG 0, n (%) ECOG 1, n (%) ECOG 2, n (%)	 26 (57,8) 18 (40,0) 1 (2,2)	 19 (52,8) 16 (44,4) 1 (2,8)
Histologischer Subtyp der Erkrankung, n (%) DLBCL, NOS Hochmalignes B-Zell-Lymphom[a] PMBCL FL3B	 36 (80,0) 7 (15,6) 0 2 (4,4)	 31 (86,1) 4 (11,1) 0 1 (2,8)
Chemorefraktär[b], n (%)	37 (82,2)	29 (80,6)
Refraktär[c], n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Rezidiviert[d], n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

[a] MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie.
[b] Chemorefraktär ist definiert als stabile Erkrankung (SD) oder Krankheitsprogression (PD) nach dem letzten Behandlungsregime mit Chemotherapie oder Rezidiv < 12 Monate nach einer autologen Stammzelltransplantation.
[c] Der Status lautete refraktär, wenn der Patient weniger als ein komplettes Ansprechen (CR) bei der letzten Vortherapie erreichte.
[d] Der Status lautete rezidiviert, wenn der Patient ein komplettes Ansprechen (CR) bei der letzten Vortherapie erreichte.

Eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Bridging-Therapie) zwischen der Apherese und der Lymphozytendepletion war erlaubt. Von den 107 mit Breyanzi behandelten Patienten erhielten 44 (41 %) eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle nach Ermessen des Prüfarztes.

Von den 114 Patienten, die leukapheresiert wurden, erhielten 107 (93,8 %) Patienten Breyanzi und 4 (3,5 %) ein nicht konformes Präparat. Drei (2,7 %) Patienten erhielten Breyanzi aus den folgenden Gründen nicht: 1 (0,9 %) Patient hatte ein unerwünschtes Ereignis, 1 (0,9 %) Patient erfüllte die Studienkriterien nicht und bei 1 (0,9 %) Patienten lagen andere Gründe vor.

Für die Wirksamkeit waren 103 Patienten auswertbar (Analyseset für die Wirksamkeit). Nicht auswertbar für die Wirksamkeit waren 4 Patienten, die zu Studienbeginn keine PET-positive Erkrankung aufwiesen oder bei denen nach der Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle keine PET-positive Erkrankung durch die IRC bestätigt wurde.

Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Verfügbarkeit des Produkts betrug 29 Tage (Spanne: 20 bis 55 Tage). Zudem betrug die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion des Produkts 50 Tage (Spanne: 31 bis 313 Tage).

Siehe Tabelle 9

Die Wirksamkeit basierte auf der Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR), definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einem kompletten Ansprechen (*complete response*, CR) oder partiellen Ansprechen (*partial response*, PR) als bestes Gesamtansprechen (*best overall response*, BOR) nach der Infusion von Breyanzi, bestimmt durch eine IRC (Tabelle 10). Die mediane Nachbeobachtungsdauer im Rahmen der Studie betrug 30,0 Monate (Spanne: 0,3 bis 39,6 Monate).

Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen (CR oder PR) und die mediane Zeit bis zum ersten CR betrug 0,95 Monate (Spanne: 0,6 bis 3,3 Monate).

Siehe Tabelle 10 und Abbildung 3 auf Seite 16

TRANSCEND-MCL-Kohorte

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Breyanzi wurden in einer offenen, multizentrischen, einarmigen Studie (TRANSCEND-MCL-Kohorte) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die mindestens 2 vorangegangene Therapielinien, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors, eines Alkylans und eines Anti-CD20-Antikörpers erhalten hatten, untersucht. Die Studie schloss Patienten mit einem ECOG Performance-Status ≤ 2, vorangegangener autologer und/oder allogener HSZT und sekundärer ZNS-Beteiligung des Lymphoms ein. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min, einem Alanin-Aminotransferase-Wert > 5-fach der Obergrenze des Normalbereichs oder einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) < 40 % wurden von der Studie ausgeschlossen. In Bezug auf das Blutbild gab es keine vordefinierten Grenzwerte. Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn ihre Knochenmarkfunktion nach Einschätzung des Prüfarztes für eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion ausreichend war.

Die Behandlung bestand aus einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LD), Fludarabin 30 mg/m²/Tag und Cyclophosphamid 300 mg/m²/Tag für 3 Tage, gefolgt von Breyanzi 2 bis 7 Tage später.

Eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Bridging-Therapie) zwischen der Apherese und der Lymphozytendepletion war erlaubt. Von den 88 mit Breyanzi behandelten Patienten erhielten 58 (65,9 %) eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle nach Ermessen des Prüfarztes.

Von den 104 Patienten, die leukapheresiert wurden, erhielten 88 (84,6 %) Patienten Breyanzi; die mediane Dosis von Breyanzi betrug 99,5 × 10⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (Spanne: 46 – 103 × 10⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen). Vier (3,8 %) Pa-

Tabelle 9: Demographische und krankheitsbezogene Merkmale für TRANSCEND-FL zur Baseline

Merkmal	Alle leukapheresierten Patienten (N = 114)	Mit Breyanzi behandelte Patienten (N = 107)
Medianes Alter, Jahre (Spanne)	62,0 (23, 80)	62,0 (23, 80)
≥ 65 bis < 75 Jahre, n (%)	36 (31,6)	32 (29,9)
≥ 75 Jahre, n (%)	10 (8,8)	10 (9,3)
Männliches Geschlecht, n (%)	72 (63,2)	66 (61,7)
Vorangegangene HSZT, n (%)		
Autologe HSZT	34 (29,8)	33 (30,8)
Hoher FLIPI-Score (3 – 5), n (%)	66 (57,9)	61 (57,0)
Erkrankung Stadium III – IV bei Screening, n (%)	102 (89,4)	95 (88,7)
ECOG Performance-Status (bei Screening)		
ECOG 0, n (%)	68 (59,6)	65 (60,7)
ECOG 1, n (%)	46 (40,4)	42 (39,3)
Doppelt refraktär, n (%)	74 (64,9)	69 (64,5)
Progression innerhalb von 24 Monaten nach einer Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper und einem Alkylanz, n (%)		
Ja	63 (55,3)	58 (54,2)
Nein	50 (43,9)	48 (44,9)
Nicht abschätzbar	1 (0,9)	1 (0,9)
Mediane Anzahl an systemischen Vortherapien (Spanne)	3 (2; 10)	3 (2; 10)

Tabelle 10: TRANSCEND-FL-Studie: Ansprechrate, Dauer des Ansprechens (Beurteilung durch die IRC)

	Alle leukapheresierten Patienten (N = 114)	Analyseset für die Wirksamkeit (N = 103)
Gesamtansprechrate[a], n (%) [95 %-KI][b]	106 (93,0) [86,6; 96,9]	100 (97,1) [91,7; 99,4]
Komplettes Ansprechen, n (%) [95 %-KI][b]	103 (90,4) [83,4; 95,1]	97 (94,2) [87,8; 97,8]
Partielles Ansprechen, n (%) [95 %-KI][b]	3 (2,6) [0,5; 7,5]	3 (2,9) [0,6; 8,3]
Dauer des Ansprechens (DOR) (Monate)		
Median [95 %-KI][c]	NR [30,85; NR]	NR [30,85; NR]
Spanne	1,9; 35,0+	1,9; 35,0+
Rate anhaltender Remissionen[d], % [95 %-KI]		
Nach 18 Monaten	76,1 (66,7; 83,2)	75,7 (66,0; 83,0)

KI = Konfidenzintervall; CR = komplettes Ansprechen; NR = nicht erreicht

„+" verweist auf einen zensierten Wert

[a] Nach den Lugano-Kriterien von 2014, bewertet von einer IRC

[b] Zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall, basierend auf der exakten Clopper-Pearson-Methode

[c] Median, Q1 und Q3 wurden anhand des Produkt-Grenzwert-Schätzers (KM-Schätzers) geschätzt

[d] Basierend auf den KM-Schätzern bezüglich der Dauer des Ansprechens

tienten erhielten ein nicht konformes Präparat. Zwölf (11,5 %) Patienten erhielten Breyanzi aus den folgenden Gründen nicht: 8 (7,6 %) Patienten verstarben, 1 (0,9 %) Patient erfüllte die Studienkriterien nicht mehr und bei 3 (2,8 %) Patienten lagen andere Gründe vor.

Von den 88 Patienten, die Breyanzi erhielten, waren 81 Patienten für die Wirksamkeit auswertbar und erhielten mindestens 2 vorangegangene Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines BTK-Inhibitors. Diese wurden in das Analyseset für die Wirksamkeit eingeschlossen: Fünf Patienten waren für die Wirksamkeit nicht auswertbar, da diese Patienten zu Studienbeginn keine PET-positive Erkrankung aufwiesen oder da bei ihnen nach der Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle keine PET-positive Erkrankung durch die IRC bestätigt wurde. 1 Patient erhielt nicht mindestens 2 vorangegangene Linien einer systemischen Therapie und einen BTK-Inhibitor, und 1 Patient erhielt keinen vorangegangenen BTK-Inhibitor.
Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Verfügbarkeit des Produkts betrug 24,5 Tage (Spanne: 17 bis 80 Tage). Zudem betrug die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion des Produkts 39 Tage (Spanne: 28 bis 489 Tage).

Siehe Tabelle 11

Die Wirksamkeit basierte auf der Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR), definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einem kompletten Ansprechen (*complete response*, CR) oder partiellen Ansprechen (*partial response*, PR) als bestes Gesamtansprechen (*best overall response*, BOR) nach der Infusion von Breyanzi, bestimmt durch eine IRC (Tabelle 12). Die mediane Nachbeobachtungsdauer im Rahmen der Studie betrug 19,5 Monate (Spanne 0,4 bis 72 Monate).

Bei den 81 im Analyseset für die Wirksamkeit eingeschlossenen Patienten betrug die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen (CR oder PR) 0,95 Monate (Spanne: 0,7 bis 3,0 Monate), und die mediane Zeit bis zum ersten CR betrug 0,95 Monate (Spanne: 0,7 bis 4,9 Monate). Die Dauer des Ansprechens war bei Patienten, die ein CR als BOR erreichten, länger als bei Patienten mit einem PR als BOR.

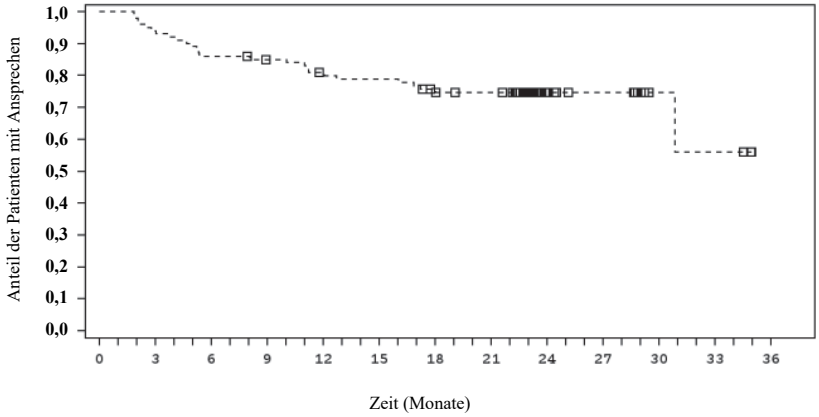
Siehe Tabelle 12 und Abbildung 4 auf Seite 17

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Breyanzi eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von reifen B-Zell-Neoplasien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Infusion zeigte Breyanzi zunächst eine Expansion, gefolgt von einem bi-exponentiellen Rückgang.

Abbildung 3: Dauer des Ansprechens, beurteilt durch die IRC, TRANSCEND-FL Analyseset für die Wirksamkeit



Anzahl der Patienten unter Risiko (zensiert)

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)

Tabelle 11: Demographische und krankheitsbezogene Merkmale für die TRANSCEND-MCL-Kohorte zur Baseline

Merkmal	Alle leukapheresierten Patienten (N = 104)	Mit Breyanzi behandelte Patienten (N = 88)
Medianes Alter, Jahre (Spanne)	68,0 (36; 86)	68,5 (36; 86)
≥ 65, n (%)	71 (68,3)	64 (72,7)
≥ 75 Jahre, n (%)	22 (21,2)	18 (20,5)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	81 (77,9)	67 (76,1)
Weiblich	23 (22,1)	21 (23,9)
Vorangegangene HSZT, n (%)		
Autologe HSZT	33 (31,7)	26 (29,5)
Allogene HSZT	8 (7,7)	6 (6,8)
ECOG Performance-Status (bei Screening)		
ECOG 0, n (%)	56 (53,8)	48 (54,5)
ECOG 1, n (%)	47 (45,2)	40 (45,5)
ECOG 2, n (%)	1 (1,0)	0
Hochrisiko-Merkmale, n (%)		
Ki-67-Proliferationsfraktion ≥ 30 %	82 (78,8)	66 (75,0)
TP53-Mutation	25 (24,0)	20 (22,7)
Morphologie des Blastoids	30 (28,8)	27 (30,7)
Komplexer Karyotyp	30 (28,8)	26 (29,5)
Sekundäres ZNS-Lymphom zum Zeitpunkt der Breyanzi-Infusion, n (%)	7 (6,7)	7 (8,0)
Mediane Anzahl an systemischen Vortherapien (Spanne)	3 (1; 11)	3 (1; 11)
Refraktär oder rezidiviert bei der letzten Vortherapie, n (%)		
Refraktär[a]	70 (67,3)	58 (65,9)
Rezidiviert[b]	34 (32,7)	30 (34,1)

[a] Der Status lautete refraktär, wenn der Patient kein komplettes Ansprechen (*complete remission*, CR) bei der letzten Vortherapie erreichte.
[b] Der Status lautete rezidiviert, wenn der Patient ein komplettes Ansprechen (CR) bei der letzten Vortherapie erreichte.

LBCL

In der TRANSCEND-LBCL-Kohorte wurde bei Patienten mit zwei oder mehr vorangegangenen Therapielinien zur Behandlung eines LBCL die mediane Zeit zur maximalen Expansion im peripheren Blut 11 Tage nach der ersten Infusion erreicht. Breyanzi war für bis zu 2 Jahre im peripheren Blut nachweisbar.

Bei Patienten, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL (TRANSFORM) erhielten, lag die mediane C_{max} bei Respondern (N = 76) und Non-Respondern (N = 7) bei 33 285 bzw. 95 618 Kopien/µg. Die mediane AUC_{0-28d} bei Respondern und Non-Respondern lag bei 268 887 bzw. 733 406 Tag*Kopien/µg.

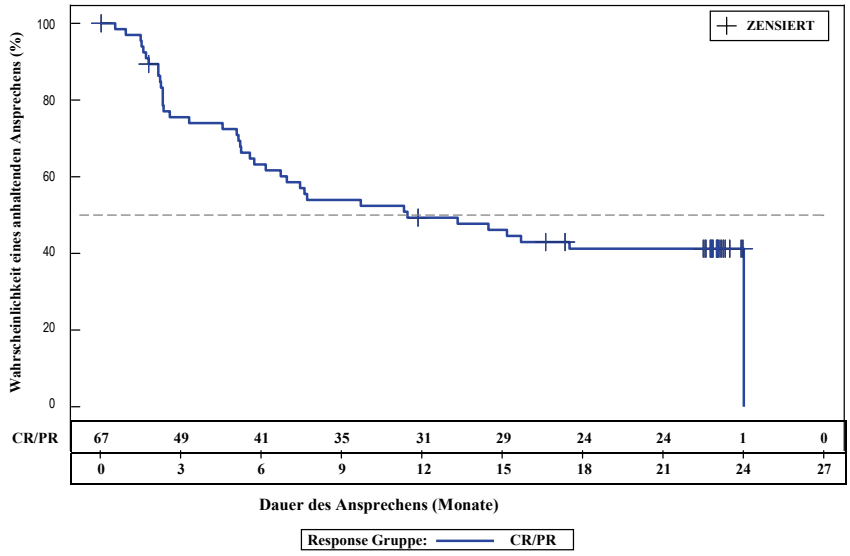
In der TRANSCEND-Studie hatten Responder (N = 150) eine 2,85-fach höhere mediane C_{max} als Non-Responder (N = 45) (33 766,0 vs. 11 846,0 Kopien/µg). Responder hatten eine 2,22-fach höhere mediane AUC_{0-28d} als Non-Responder (257 769,0 vs. 116 237,3 Tag*Kopien/µg).

Tabelle 12: TRANSCEND-MCL-Kohorte: Ansprechrate, Dauer des Ansprechens (Beurteilung durch die IRC)

	Alle leukapheresierten Patienten (N = 104)	Analyseset für die Wirksamkeit (N = 81)
Gesamtansprechrate[a], n (%) [95 %-KI]	73 (70,2) [60,4; 78,8]	67 (82,7) [72,7; 90,2]
Komplettes Ansprechen, n (%) [95 %-KI][b]	64 (61,5) [51,5; 70,9]	58 (71,6) [60,5; 81,1]
Partielles Ansprechen, n (%) [95 %-KI][b]	9 (8,7) [4,0; 15,8]	9 (11,1) [5,2; 20,0]
Anzahl Responder		
Dauer des Ansprechens (DOR) (Monate)		
Median [95 %-KI][c]	15,2 [7,0; 24,0]	11,5 [6,2; 24,0]
Spanne	0,0+; 24,0	0,0+; 24,0
Rate anhaltender Remissionen[d], % [95 %-KI]		
Nach 24 Monaten	44,8 (32,9; 55,9)	41,2 (29,2; 52,9)
Mediane Nachbeobachtungsdauer für die DOR (Monate)		
Median [95 %-KI]	23,0 [22,8; 23,1]	22,9 [22,8; 23,0]
Spanne	0,0+; 24,0	0,0+; 24,0

KI = Konfidenzintervall; CR = komplettes Ansprechen; NR = nicht erreicht
„+" verweist auf einen zensierten Wert
[a] Nach den Lugano-Kriterien von 2014, bewertet von einer IRC
[b] Zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall, basierend auf der exakten Clopper-Pearson-Methode.
[c] Median, Q1 und Q3 wurden anhand des Produkt-Grenzwert-Schätzers (KM-Schätzers) geschätzt
[d] Basierend auf den KM-Schätzern bezüglich der Dauer des Ansprechens

Abbildung 4 Dauer des Ansprechens, beurteilt durch die IRC, TRANSCEND-MCL-Kohorte Analyseset für die Wirksamkeit



CR = komplettes Ansprechen; PR = partielles Ansprechen.
PD/Todesfälle nach Einleitung der Krebsbehandlung wurden als Ereignisse betrachtet.

In der TRANSCEND-Studie hatten Patienten < 65 Jahre (N = 145) eine 2,93-fach höhere mediane C_{max} und 2,35-fach höhere AUC_{0-28d} als Patienten ≥ 65 Jahre (N = 102, darunter 77 Patienten im Alter von 65 – 74 Jahren, 24 im Alter von 75 – 84 Jahren und 1 im Alter von ≥ 85 Jahren). Geschlecht und Körpergewicht standen in keinem eindeutigen Zusammenhang mit der C_{max} und der AUC_{0-28d}.

FL

In der TRANSCEND-FL-Studie wurde bei Patienten mit zwei oder mehr vorangegangenen Therapielinien zur Behandlung eines FL die mediane Zeit zur maximalen Expansion im peripheren Blut 10 Tage nach der ersten Infusion erreicht. Breyanzi war für bis zu 3 Jahre im peripheren Blut nachweisbar.

Bei Patienten, die Breyanzi zur Behandlung eines FL (TRANSCEND-FL) erhielten, lag die mediane C_{max} bei Respondern (N = 100) und Non-Respondern (N = 2) bei 31 336 bzw. 15 568 Kopien/µg. Die mediane AUC_{0-28d} bei Respondern (N = 96) und Non-Respondern (N = 2) lag bei 245 730 bzw. 161 935 Tag*Kopien/µg.

MCL

In der TRANSCEND-MCL-Kohorte wurde bei Patienten mit zwei oder mehr vorangegangenen Therapielinien zur Behandlung eines MCL die mediane Zeit zur maximalen Expansion im peripheren Blut 10 Tage nach der ersten Infusion erreicht. Breyanzi war für bis zu 2 Jahre im peripheren Blut nachweisbar.

Bei Patienten, die Breyanzi zur Behandlung eines MCL (TRANSCEND-MCL-Kohorte) erhielten, lag die mediane C_{max} bei Respondern (N = 67) und Non-Respondern (N = 8) bei 31 631 bzw. 12 444 Kopien/µg. Die mediane AUC_{0-28d} bei Respondern (N = 67) und Non-Respondern (N = 8) lag bei 309 578 bzw. 142 462 Tag*Kopien/µg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Genotoxizitäts-Assays und Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

In-vitro-Expansionsstudien mit gesunden Spendern und Patienten ergaben keine Hinweise auf Transformation und/oder Immortalisierung sowie keine bevorzugte Integration in der Nähe wichtiger Gene in Breyanzi-T-Zellen.

Angesichts der Art des Produkts wurden keine nicht-klinischen Studien in Bezug auf Fertilität, Reproduktion und Entwicklung durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cryostor CS10
Natriumchlorid
Natriumgluconat
Natriumacetat-Trihydrat
Kaliumchlorid
Magnesiumchlorid
Humanalbumin
N-Acetyl-DL-Tryptophan
Octansäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der ungeöffneten Durchstechflasche, wenn es in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff aufbewahrt wird

13 Monate.

Nach dem Auftauen

Das Arzneimittel sollte nach dem Auftauen sofort angewendet werden. Die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen während des Gebrauchs sollten 2 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C – 25 °C) nicht überschreiten.

Nicht wieder einfrieren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Breyanzi ist in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff (≤ –130 °C) tiefgekühlt zu lagern und zu transportieren und muss im gefrorenen Zustand bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Gabe an den Patienten zur Verfügung stehen. Aufgetautes

Arzneimittel darf nicht wieder eingefroren werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Breyanzi wird in Durchstechflaschen aus Cyclo-Olefin-Copolymer zur Kryokonservierung bereitgestellt. Jede 5-ml-Durchstechflasche enthält 4,6 ml der Zelldispersion.

Die CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (CD8+-Zellkomponente oder CD4+-Zellkomponente) werden je nach Konzentration der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen im kryokonservierten Zellprodukt in Einzelkartons mit bis zu 4 Durchstechflaschen von jeder Komponente bereitgestellt.

Die Kartons mit der CD8+-Zellkomponente und der CD4+-Zellkomponente sind in einem einzelnen Umkarton enthalten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

- Breyanzi muss innerhalb des Behandlungszentrums in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältern transportiert werden.
- Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige der Gesundheitsberufe müssen daher bei der Handhabung von Breyanzi angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Schutzhandschuhe, Schutzkleidung und Augenschutz tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung vor der Anwendung

***Vor** dem Auftauen der Durchstechflaschen*

- Überprüfen Sie die Identität des Patienten durch Abgleich mit den Patientenidentifikatoren auf dem Versandbehälter.
- Breyanzi besteht aus CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen, die als getrennte CD8+- und CD4+-Zellkomponenten formuliert sind. Für jede Zellkomponente gibt es eine separate Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC). Lesen Sie die RfIC (im Versandbehälter innen angebracht) mit den Hinweisen zur Anzahl der benötigten Spritzen und zu dem zu verabreichenden Volumen der CD8+- und CD4+-Zellkomponenten (mit der RfIC werden Spritzenetiketten bereitgestellt).
- Bestätigen Sie den Infusionstermin im Voraus und legen Sie den Beginn des Auftauens von Breyanzi so, dass Breyanzi zur Infusion zur Verfügung steht, wenn der Patient bereit ist.

  Hinweis: Sobald die Durchstechflaschen mit den CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (CD8+- und CD4+-Zellkomponenten) aus der Gefrierlagerung entnommen wurden, muss man sie vollständig auftauen lassen und die Zellen innerhalb von 2 Stunden verabreichen.

Auftauen der Durchstechflaschen

- Überprüfen Sie die Identität des Patienten durch Abgleich mit den Patientenidentifikatoren auf dem Umkarton und der beigefügten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC).
- Nehmen Sie den Karton mit der CD8+-Zellkomponente und den Karton mit der CD4+-Zellkomponente aus dem Umkarton.
- Öffnen Sie jeden inneren Karton und prüfen Sie die Durchstechflasche(n) visuell auf Schäden. Sollten Durchstechflaschen beschädigt sein, setzen Sie sich mit dem Unternehmen in Verbindung.
- Nehmen Sie die Durchstechflaschen vorsichtig aus den Kartons heraus, platzieren Sie sie auf eine Schutzunterlage und lassen Sie sie bei Raumtemperatur auftauen. Tauen Sie alle Durchstechflaschen gleichzeitig auf. **Achten Sie darauf, die CD8+- und die CD4+-Zellkomponenten getrennt zu halten.**

Zubereitung der Dosis

- Abhängig von der Konzentration CAR-positiver lebensfähiger T-Zellen in jeder Komponente kann jeweils mehr als eine Durchstechflasche der CD8+- und der CD4+-Zellkomponente erforderlich sein, um eine Dosis herzustellen. Für jede gelieferte Durchstechflasche mit CD8+- oder CD4+-Zellkomponente soll eine separate Spritze vorbereitet werden.

  Hinweis: Das aufzuziehende und zu infundierende Volumen kann für jede Komponente verschieden sein.

- Jede 5-ml-Durchstechflasche enthält ein extrahierbares Gesamtvolumen von 4,6 ml an T-Zellen der CD8+- oder CD4+-Zellkomponente. Auf der beigefügten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) für jede Komponente ist das Volumen (ml) der Zellen angegeben, das in die Spritze aufgezogen werden muss. Verwenden Sie die kleinste erforderliche Spritze mit Luer-Lock-Spitze (1 ml bis 5 ml), um das spezifische Volumen aus jeder Durchstechflasche aufzuziehen. Eine 5-ml-Spritze sollte nicht für Volumina unter 3 ml verwendet werden.
- **Bereiten Sie zuerst die Spritze(n) für die CD8+-Zellkomponente vor.** Überprüfen Sie, dass die Patientenidentifikatoren auf dem Etikett der Spritze für die CD8+-Zellkomponente mit den Patientenidentifikatoren auf dem Etikett der Durchstechflasche der CD8+-Zellkomponente übereinstimmen. Kleben Sie die Spritzenetiketten für die CD8+-Zellkomponente auf die Spritze(n), bevor Sie das erforderliche Volumen in die Spritze(n) aufziehen.
- Wiederholen Sie diesen Vorgang für die CD4+-Zellkomponente.

  Hinweis: Es ist wichtig zu prüfen, dass das für jede Zellkomponente aufgezogene Volumen mit dem Volumen übereinstimmt, das auf der beigefügten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) angegeben ist.

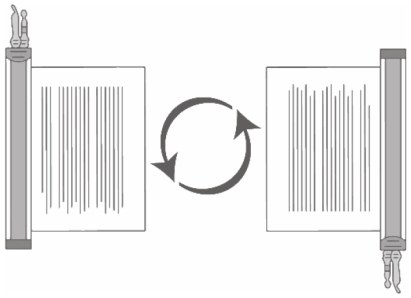
Beim Aufziehen des erforderlichen Volumens der Zellen aus jeder Durchstechflasche in eine separate Spritze sind folgende Anweisungen zu beachten:

Siehe Anleitung

Anwendung

Weitere Hinweise zur Anwendung sind Abschnitt 4.2 zu entnehmen.

1. Halten Sie die aufgetaute(n) Durchstechflasche(n) aufrecht und drehen Sie die Durchstechflasche(n) vorsichtig um, damit sich das Zellprodukt mischt. Wenn Verklumpungen zu sehen sind, drehen Sie die Durchstechflasche(n) so lange um, bis sich die Verklumpungen aufgelöst haben und die Zellen gleichmäßig resuspendiert sind.



Durchstechflasche aufrecht Durchstechflasche umgedreht

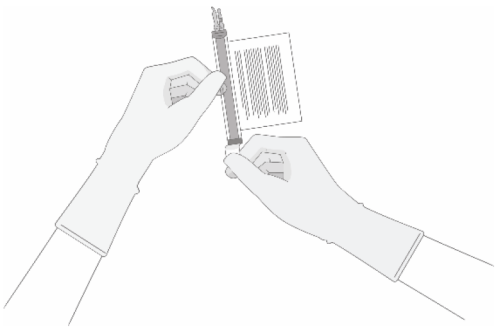
2. Prüfen Sie die aufgetaute(n) Durchstechflasche(n) visuell auf Schäden oder Undichtigkeit. Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn sie beschädigt ist oder sich darin enthaltene Verklumpungen nicht auflösen; wenden Sie sich bitte an das Unternehmen. Die Flüssigkeit in den Durchstechflaschen sollte leicht opak bis opak, farblos bis gelb oder bräunlich-gelb sein.

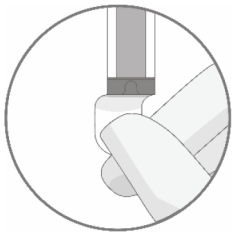
Fortsetzung der Anleitung auf Seite 19

Fortsetzung der Anleitung

3. Entfernen Sie die Polyaluminiumabdeckung (sofern vorhanden) von der Unterseite der Durchstechflasche und reinigen Sie das Septum der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie es an der Luft trocknen bevor Sie Fortfahren.

   HINWEIS: Das Fehlen der Polyaluminiumabdeckung beeinträchtigt die Sterilität der Durchstechflasche nicht.

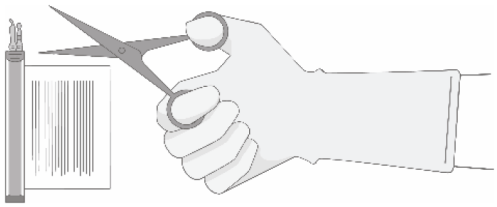




4. Halten Sie die Durchstechflasche(n) aufrecht und schneiden Sie die Versiegelung am Schlauch auf der Oberseite der Durchstechflasche direkt über dem Filter auf, um die Entlüftung der Durchstechflasche zu öffnen.

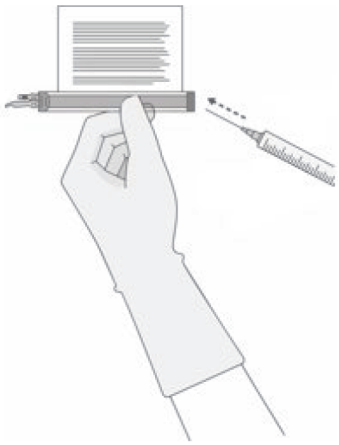
   HINWEIS: Achten Sie sorgfältig darauf, den korrekten Schlauch mit dem Filter zu wählen. Schneiden Sie NUR den Schlauch mit dem Filter auf.



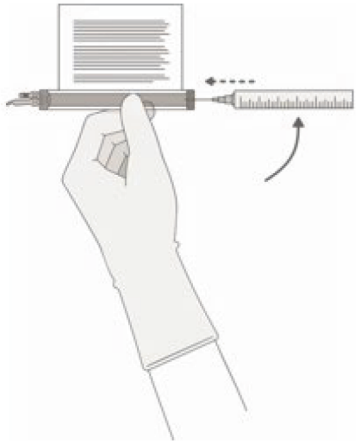


5. Halten Sie eine 20-Gauge-Nadel, 1 – 1½ Zoll, mit der Öffnung der Nadelspitze weg vom Septum des Entnahmeports.
   a. Führen Sie die Nadel in einem Winkel von 45°–60° in das Septum ein, um das Septum des Entnahmeports zu durchstoßen.
   b. Vergrößern Sie den Winkel der Nadel allmählich, während Sie die Nadel in die Durchstechflasche schieben.

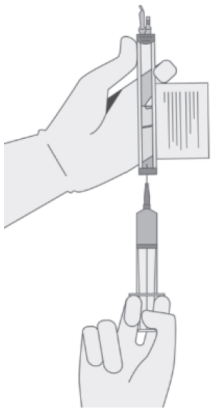
a



b



6. Ziehen Sie langsam das Zielvolumen (wie es in der beigefügten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) angegeben ist) OHNE Luft in die Spritze auf.



7. Kontrollieren Sie die Spritze visuell sorgfältig auf Anzeichen von Verunreinigungen, bevor Sie fortfahren. Wenn Verunreinigungen vorhanden sind, wenden Sie sich an das Unternehmen.

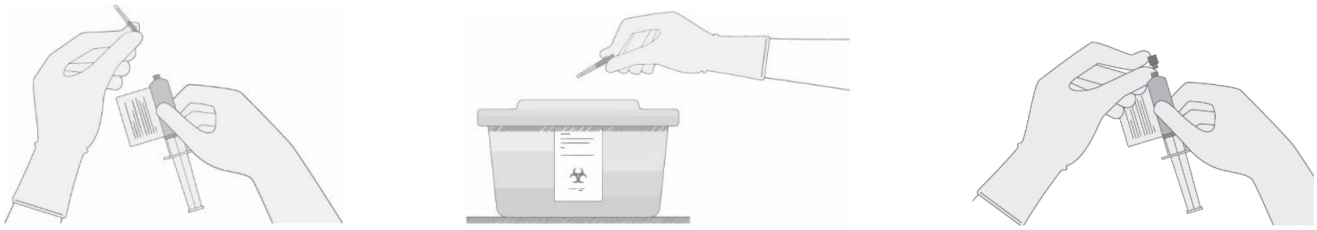
Fortsetzung der Anleitung auf Seite 20

Fortsetzung der Anleitung

8. Überprüfen Sie, dass das Volumen der CD8+/CD4+-Zellkomponente mit dem für die relevante Komponente in der beigefügten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) angegebenen Volumen übereinstimmt.

   Wenn Sie das Volumen überprüft haben, halten Sie Durchstechflasche und Spritze horizontal und ziehen Sie die Spritze/Nadel aus der Durchstechflasche heraus.

   Lösen Sie vorsichtig die Nadel von der Spritze und setzen Sie die Verschlusskappe auf die Spritze auf.



9. Halten Sie die Durchstechflasche weiterhin horizontal und legen Sie sie in den Karton zurück, damit keine Flüssigkeit aus der Durchstechflasche austritt.
10. Entsorgen Sie etwaige Reste von Breyanzi.

- Spülen Sie alle Infusionsleitungen vor und nach jeder Anwendung der CD8+- oder CD4+-Zellkomponenten mit intravenöser Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).
- Verabreichen Sie die CD8+-Zellkomponente zuerst. Das gesamte Volumen der CD8+-Zellkomponente wird intravenös mit einer Infusionsgeschwindigkeit von etwa 0,5 ml/Minute über den nächstgelegenen Infusionsleitungsanschluss oder den Y-Verbinder (Huckepack-Verbinder) gegeben.
- Wenn mehr als eine Spritze erforderlich ist, um die vollständige Dosis der CD8+-Zellkomponente zu erzielen, verabreichen Sie die Volumina der einzelnen Spritzen direkt nacheinander, ohne zwischen den Gaben der Spritzeninhalte zu pausieren (es sei denn, es liegt ein klinischer Grund vor, der eine Unterbrechung der Dosisgabe erfordert, z. B. eine Infusionsreaktion). Nach Verabreichung der CD8+-Zellkomponente ist die Infusionsleitung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zu spülen.
- Verabreichen Sie die CD4+-Zellkomponente sofort, nachdem die Gabe der CD8+-Zellkomponente beendet ist. Beachten Sie die gleichen Schritte und verwenden Sie die gleiche Infusionsgeschwindigkeit wie sie oben für die CD8+-Zellkomponente beschrieben sind. Spülen Sie nach der Anwendung der CD4+-Zellkomponente die Infusionsleitung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %). Verwenden Sie eine ausreichende Menge Natriumchlorid-Injektionslösung, um den Schlauch und den intravenösen Katheter in seiner ganzen Länge zu spülen. Die Dauer der Infusion kann variieren und beträgt in der Regel weniger als 15 Minuten pro Komponente.

Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition

- Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Breyanzi in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

- Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Breyanzi in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1631/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
04. April 2022

10. STAND DER INFORMATION

November 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29
80636 München

Medizinische Information
Telefon: 0800 0752002
e-Mail: medwiss.info@bms.com
www.bmsmedinfo.de

13. SCHULUNGSMATERIAL

Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zu diesem Arzneimittel ist durch Scannen des QR-Codes mit einem Smartphone verfügbar:

Die gleichen Informationen finden Sie auch unter der folgenden Internetadresse https://www.bms.com/de/our-medicines.html#breyanzi.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt