

▼ 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 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1–70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Breyanzi (Lisocabtagen maraleucel) ist ein gegen CD19 gerichtetes, genetisch modifiziertes, 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 von einem murinen CD19-spezifischen monoklonalen Antikörper (monoclonal antibody, mAb; FMC63) abgeleiteten variablen Einzelkettenfragment (single-chain variable fragment, scFv) als Bindedomäne, sowie aus der kostimulatorischen Endodomäne 4-1BB, der CD3-zeta (ζ)-Kette als Signaldomäne und einem nicht funktionsfähigen, trunktierten epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFRt).

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

CD8+-Zellkomponente

Jede Durchstechflasche enthält Lisocabtagen maraleucel in einer chargenspezifischen Konzentration autologer T-Zellen, die genetisch modifiziert wurden, um einen Anti-CD19 chimären Antigenrezeptor (lebensfähige CAR+ T-Zellen) zu exprimieren. Das Arzneimittel ist in eine oder mehrere Durchstechflaschen mit einer Zelldispersion von 5,1–322 × 10⁶ lebensfähigen CAR+ T-Zellen (1,1–70 × 10⁶ lebensfähige CAR+ T-Zellen/ml) abgefüllt, die in einer kryokonservierten Lösung suspendiert sind.

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

CD4+-Zellkomponente

Jede Durchstechflasche enthält Lisocabtagen maraleucel in einer chargenspezifischen Konzentration autologer T-Zellen, die genetisch modifiziert wurden, um einen Anti-CD19 chimären Antigenrezeptor (lebensfähige CAR+ T-Zellen) zu exprimieren. Das Arzneimittel ist in eine oder mehrere Durchstechflaschen mit einer Zelldispersion von 5,1–322 × 10⁶ lebensfähigen CAR+ T-Zellen (1,1–70 × 10⁶ lebensfähige CAR+ T-Zellen/ml) abgefüllt, die in einer kryokonservierten Lösung suspendiert sind.

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 sind dem dazugehörigen Infusionsfreigabe-Zertifikat (release for infusion certificate, RfIC) zu entnehmen, welches im Versandbehälter innen angebracht ist. Auf Grundlage der Konzentration der kryokonservierten lebensfähigen CAR+ T-Zellen, beinhaltet das 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 des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

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 Patienten, die mit Breyanzi behandelt werden, geschult ist.

Vor der Infusion von Breyanzi muss pro Patient mindestens eine Dosis Tocilizumab zur Anwendung bei Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) sowie eine Notfallausrüstung verfügbar sein. 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,

müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung des CRS zur Verfügung stehen.

Dosierung

Breyanzi ist nur zur autologen Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, die eine Infusionsdispersion von lebensfähigen CAR+ T-Zellen aus einer oder mehreren Durchstechflaschen enthält.

Die Zieldosis beträgt 100 × 10⁶ lebensfähige CAR+ T-Zellen (bestehend aus einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von 44–120 × 10⁶ lebensfähigen CAR+ T-Zellen. Weitere Hinweise zur Dosierung sind dem beiliegenden Infusionsfreigabe-Zertifikat (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/m²/Tag und Fludarabin 30 mg/m²/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

Um das Risiko von Infusionsreaktionen zu minimieren, ist der Patient etwa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Breyanzi mit Paracetamol und Diphenhydramin (25–50 mg intravenös oder oral) oder einem anderen H1-Antihistaminikum vorzubehandeln.

Die prophylaktische Anwendung von systemischen Kortikosteroiden 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 4 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden.
- Die Patienten sollten angewiesen werden, für mindestens 4 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. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Breyanzi darf nur intravenös angewendet werden.

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

Für ausführliche Anweisungen bezüglich Zubereitung, versehentlicher Exposition und Entsorgung von Breyanzi siehe Abschnitt 6.6.

Zubereitung von Breyanzi

Vor dem Auftauen der Durchstechflaschen muss die Übereinstimmung der Identität des Patienten mit den Patientenidentifikatoren auf dem Versandbehälter, Umkarton und auf dem Infusionsfreigabe-Zertifikat (RfIC) bestätigt werden. Die Durchstechflaschen dürfen nicht aus den Umkartons entnommen werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen. 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 (shortage

catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist – geeignete alternative Behandlungen und die Notfallausrüstung vor der Infusion und während der Genesungsphase bereitstellen.

- Bestätigen Sie, dass die Identität des Patienten mit den Patientenidentifikatoren auf dem Spritzenetikett, das auf dem jeweiligen Infusionsfreigabe-Zertifikat (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.

Die vollständigen Einzelheiten des Verabreichungsvorgangs sind Abschnitt 6.6 zu entnehmen.

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

Die Vorschriften zur Rückverfolgbarkeit eines zellbasierten Arzneimittels für neuartige Therapien müssen angewendet werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des 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 zur autologen Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen bei anderen Patienten angewendet werden. Wenn die Patientenidentifikatoren auf den Umkartons, den Durchstechflaschen und dem Infusionsfreigabe-Zertifikat (RfIC) nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen, darf Breyanzi nicht angewendet werden.

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, nicht kontrollierte 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.

Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspenden

Mit Breyanzi behandelte Patienten sollen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen zur 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).

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Nach der Infusion von Breyanzi kann ein CRS, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Reaktionen, auftreten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5 Tage (Spanne: 1 bis 14 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 Tumormast vor der Breyanzi-Infusion mit einer höheren CRS-Inzidenz assoziiert.

Zur Behandlung eines CRS nach der Infusion von Breyanzi wurden Tocilizumab und/oder ein Kortikosteroid 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 (shortage 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 4 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten sollten, und sollten umgehend behandelt werden.

Bei dem ersten Anzeichen eines CRS sollte eine Behandlung mit supportiven Maßnahmen, Tocilizumab oder Tocilizumab und

Kortikosteroiden gemäß Tabelle 1 eingeleitet werden. Nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden 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 ansprechenden 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:

- Kortikosteroiden 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 auf, die schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können, einschließlich gleichzeitig mit einem CRS, nach dem Abklingen eines CRS oder ohne CRS. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses betrug 9 Tage (Spanne: 1 bis 66 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 4 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden,

unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizitäten auftreten sollten, und sollten umgehend behandelt werden.

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.

Bei Verdacht eines CRS zeitgleich mit dem Auftreten einer neurologischen Toxizität erfolgt die Gabe von:

- Kortikosteroiden 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 auf Seite 4

Tabelle 1. Einstufung und Behandlungsleitfaden bei CRS

CRS-Schweregrad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroide ^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 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.	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.
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. Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein oder zeigt sich eine rasche Progression des CRS, ist die Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden zu steigern wie bei Schweregrad 2.	Dexamethason 10 mg i. v. alle 12 Stunden verabreichen.
Schweregrad 4 Lebensbedrohliche Symptome. Maschinelle Beatmung oder kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) erforderlich oder Organtoxizität Grad 4 (ausgenommen Transaminasenanstieg).	Wie Schweregrad 2. Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein oder zeigt sich eine rasche Progression des CRS, ist die Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden zu steigern wie bei Schweregrad 2.	Dexamethason 20 mg i. v. alle 6 Stunden verabreichen.

^a Lee *et al.*, 2014.

^b Wenn eine Kortikosteroid-Behandlung begonnen wird, ist diese mit mindestens 3 Dosen fortzusetzen oder so lange, bis sich die Symptome vollständig zurückgebildet haben. Ein Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung ist zu erwägen.

Tabelle 2. Einstufung und Behandlungsleitfaden bei neurologischer Toxizität (NT)

Schweregrad der NT ^a	Kortikosteroide und Antikonvulsiva
Schweregrad 1	<p>Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten.</p> <p>Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion beobachten.</p> <p>Wenn weniger als 72 Stunden nach der Infusion, Dexamethason 10 mg i. v. alle 12 bis 24 Stunden für 2–3 Tage.</p>
Schweregrad 2	<p>Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten.</p> <p>Dexamethason 10 mg i. v. alle 12 Stunden für 2–3 Tage oder länger bei anhaltenden Symptomen. Bei einer Kortikosteroidexposition von insgesamt mehr als 3 Tagen ein Ausschleichen in Betracht ziehen.</p> <p>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.</p> <p>Wenn nach weiteren 24 Stunden noch keine Besserung eintritt, die Symptome rasch fortschreiten oder lebensbedrohliche Komplikationen auftreten, Verabreichung von Methylprednisolon (2 mg/kg Aufsattdosis, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf 4 Gaben pro Tag; innerhalb von 7 Tagen ausschleichen).</p>
Schweregrad 3	<p>Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten.</p> <p>Behandlung mit Dexamethason 10 bis 20 mg i. v. alle 8 bis 12 Stunden. Kortikosteroide werden bei isolierten Kopfschmerzen Grad 3 nicht empfohlen.</p> <p>Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlimmert, auf Methylprednisolon eskalieren (Dosis und Häufigkeit wie bei Schweregrad 2).</p> <p>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/m² geben.</p>
Schweregrad 4	<p>Behandlung mit nicht sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten.</p> <p>Dexamethason 20 mg i. v. alle 6 Stunden.</p> <p>Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlimmert, auf Methylprednisolon eskalieren (Dosierung und Häufigkeit wie bei Schweregrad 2).</p> <p>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/m² geben.</p>

^a Kriterien der NCI CTCAE V 4.03 zur Einstufung von neurologischen Toxizitäten.

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 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.

Virusreaktivierung

Bei immunsupprimierten Patienten kann es zur Virusreaktivierung (z. B. HBV, humanes Herpesvirus 6 [HHV-6]) 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 Suppressions-therapie empfohlen, um eine HBV-Reakti-

vierung während und nach der Breyanzi-Therapie zu verhindern (siehe Abschnitt 5.1).

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, Antibiotikaphylaxe und/oder Immunglobulin-Substitutionstherapie.

Sekundäre Malignome

Patienten, die mit Breyanzi behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. 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.

Wechselwirkungen mit serologischen Tests

HIV und der zur Herstellung von Breyanzi verwendete lentivirale Vektor weisen wenige, kurze Abschnitte von identischem Erbmateriale (RNA) auf. Daher können einige kommerzielle HIV-Nukleinsäuretests bei Patienten, die Breyanzi erhalten haben, zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Patienten, die eine Breyanzi-Therapie erhalten haben, sollten nicht mit einem PCR-basierten Assay auf HIV getestet werden.

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

Es wird erwartet, dass die Patienten in ein Register aufgenommen werden und über das Register an einer Nachbeobachtung teilnehmen, um weitere Erkenntnisse über die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Breyanzi zu ermöglichen.

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-EGFR-mAbs)

Die langfristige Persistenz von CAR-T-Zellen könnte durch die anschließende Anwendung von Anti-EGFR-mAbs beeinflusst werden, doch liegen derzeit keine klinischen Daten vor.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Breyanzi-Behandlung wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen wird für mindestens 6 Wochen vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Behandlung und bis zur Erholung des Immunsystems nach der Behandlung 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 8 Wochen lang vom Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen absehen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade waren Neutropenie (67 %), Anämie (48 %), CRS (39 %), Ermüdung (38 %) und Thrombozytopenie (37 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren CRS (17 %), Enzephalopathie (11 %), Infektion mit einem nicht spezifizierten Erreger (6 %), Neutropenie (4 %), Thrombozytopenie (4 %), Aphasie (4 %), Fieber (4 %), bakterielle Infektionen (4 %), Delirium (4 %), Tremor (4 %), febrile Neutropenie (3 %) und Hypotonie (3 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher waren Neutropenie (63 %), Anämie (35 %), Thrombozytopenie (29 %), Leukopenie (21 %), Infektion mit einem nicht spezifizierten Erreger (9 %) und febrile Neutropenie (8 %).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf den gepoolten Daten von 4 klinischen Studien (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] und OUTREACH [017007]) an 314 erwachsenen Patienten mit rezidiviertem/refraktärem (r/r) großzelligem B-Zell-Lymphom, definiert als DLBCL, PMBCL und FL3B, die eine Dosis Lisocabtagen maraleucel innerhalb des Dosisbereichs von 44–120 × 10⁶ lebensfähigen CAR+ T-Zellen erhielten. 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 bis < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere geordnet.

Siehe Tabelle 3

Tabelle 3. Nebenwirkungen, die bei Breyanzi beobachtet wurden

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^a	Sehr häufig	Infektionen – Erreger nicht spezifiziert Bakterielle Infektionen
	Häufig	Virusinfektionen Pilzinfektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie Anämie Thrombozytopenie Leukopenie
	Häufig	Febrile Neutropenie Lymphopenie Hypofibrinogenämie Panzytopenie

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig	Zytokin-Freisetzungssyndrom Hypogammaglobulinämie
	Gelegentlich	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypophosphatämie
	Gelegentlich	Tumorlysesyndrom
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit Delirium ^b
	Häufig	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 Zerebrovaskuläre Erkrankung ^m Krampfanfall ⁿ
	Gelegentlich	Gesichtslähmung Hirnödem
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Tachykardie
	Häufig	Arrhythmie ^o Kardiomyopathie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypotonie Hypertonie
	Häufig	Thrombose ^p
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten Dyspnoe ^q
	Häufig	Pleuraerguss Hypoxie Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit Obstipation Diarrhoe Abdominalschmerz Erbrechen
	Häufig	Gastrointestinalblutung ^r
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Akute Nierenschädigung ^s
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung Fieber Ödem ^t
	Häufig	Schüttelfrost
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

- ^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, Sinuskopfschmerzen.
- ^d Enzephalopathie umfasst Amnesie, kognitive Störungen, Verwirrheitszustand, Depersonalisations-/Derealisationsstörung, getrübtter Bewusstseinszustand, Aufmerksamkeitsstörungen, Enzephalopathie, flacher Affekt, Lethargie, Leukenzephalopathie, Bewusstseinsverlust, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, geistige Beeinträchtigung, veränderter Gemütszustand, Paranoia, Somnolenz, Stupor.
- ^e Schwindelgefühl umfasst Schwindelgefühl, Präsynkope, Synkope.
- ^f Tremor umfasst essentieller Tremor, Intentionstremor, Ruhetremor, Tremor.
- ^g Aphasie umfasst Aphasie, desorganisierte Sprache, Dysarthrie, Dysphonie, langsame Sprache.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Ein CRS trat bei 39 % der Patienten auf, 3 % davon hatten ein CRS von Grad 3 oder 4 (schwer oder lebensbedrohlich). Es kam zu keinen tödlichen Verläufen. 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 5 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 (37 %), Hypotonie (18 %), Tachykardie (13 %), Schüttelfrost (10 %) und Hypoxie (9 %). Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

In den klinischen Studien erhielten 57 von 314 Patienten (18 %) Tocilizumab und/oder ein Kortikosteroid zur Behandlung eines CRS nach der Infusion von Breyanzi. Dreiunddreißig Patienten (11 %) erhielten nur Tocilizumab, 21 (7 %) erhielten Tocilizumab und ein Kortikosteroid und 3 (1 %) erhielten nur Kortikosteroide.

Neurologische Nebenwirkungen

CAR-T-Zell-assoziierte neurologische Toxizitäten traten nach der Beurteilung des Prüfärztes bei 26 % der Patienten auf, die Breyanzi erhielten, darunter auch Ereignisse von Grad 3 oder 4 bei 10 % der Patienten (keine Ereignisse mit tödlichem Verlauf). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses betrug 9 Tage (Spanne: 1 bis 66 Tage); 99 % aller neurologischen Toxizitäten traten in den ersten 8 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 (17 %), Tremor (10 %), Aphasie (9 %), Delirium (6 %), Ataxie (4 %), Schwindelgefühl (3 %) und Kopfschmerzen (3 %). Krampfanfälle (1 %) und Zerebralödem (0,3 %) traten bei mit Breyanzi behandelten Patienten ebenfalls auf. Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung von neurologischen Toxizitäten.

Febrile Neutropenie und Infektionen

Febrile Neutropenie wurde bei 9 % der Patienten nach Behandlung mit Breyanzi beobachtet. Zu Infektionen (aller Schweregrade) kam es bei 39 % der Patienten. Infektionen von Grad 3 oder höher traten bei 12 % der Patienten auf. Infektionen Grad 3 oder höher mit einem nicht spezifizierten Erreger traten bei 9 % der Patienten auf, bakterielle Infektionen bei 4 % der Patienten, Pilzinfektionen traten bei 1 % der Patienten auf und Virusinfektionen bei 0,6 % der Patienten.

Opportunistische Infektionen (alle Schweregrade) wurden bei 4 % der 314 mit Breyanzi behandelten Patienten in den gepoolten DLBCL-Studien beobachtet, wobei opportunistische Infektionen von Grad 3 oder höher bei 2 % der Patienten auftraten.

Von den 314 Patienten, die in den gepoolten DLBCL-Studien mit Breyanzi behandelt wurden, wurde von 4 tödlich verlaufenen Infektionen berichtet. Eine davon wurde als tödlich verlaufene opportunistische Infektion

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

- ^h Periphere Neuropathie umfasst Hyperästhesie, Hypästhesie, Hyporeflexie, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Sinnesempfindungsverlust.
- 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 Venenthrombose, intrakranielle Blutung, transitorische ischämische Attacke.
- ⁿ Krampfanfall umfasst Krampfanfall, Status epilepticus.
- ^o Arrhythmie umfasst Arrhythmie, Vorhofflimmern, kompletter atrioventrikulärer Block, atrioventrikulärer Block zweiten Grades, supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie.
- ^p Thrombose umfasst tiefe Venenthrombose, Embolie, Lungenembolie, Thrombose, Thrombose der Vena cava, Venenthrombose einer Extremität.
- ^q Dyspnoe umfasst akute respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, respiratorische Insuffizienz.
- ^r Gastrointestinalblutung umfasst Blutung eines gastrointestinalen Ulkus, Gastrointestinalblutung, Hämatochezie, Meläna, Rektalblutung, Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich.
- ^s Akute Nierenschädigung umfasst akute Nierenschädigung, erhöhtes Kreatinin im Blut, verminderte glomeruläre Filtrationsrate, Nierenversagen, Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Nierenschädigung.
- ^t Ödem umfasst generalisiertes Ödem, lokalisiertes Ödem, Ödem, Ödem im Genitalbereich, peripheres Ödem, periphere Schwellung, Skrotumödem, Schwellung.

gemeldet. Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

Länger andauernde Zytopenien

Zytopenien von Grad 3 oder höher, die an Tag 29 nach der Gabe von Breyanzi vorlagen, traten bei 39 % der Patienten auf und umfassten Thrombozytopenie (31 %), Neutropenie (20 %) und Anämie (6 %). Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

Von den insgesamt 275 Patienten, die in den Studien TRANSCEND und TRANSCEND WORLD (Kohorte 1 und Kohorte 3) behandelt wurden und deren Laborbefunde an Tag 29 eine Thrombozytopenie Grad 3–4 (n = 88), eine Neutropenie Grad 3–4 (n = 60) oder eine Anämie Grad 3–4 (n = 18) 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, beobachtet: Thrombozytopenie 41 Tage (5, 328); Neutropenie 29 Tage (2, 336) und Anämie 33 Tage (3, 150).

Hypogammaglobulinämie

Eine Hypogammaglobulinämie trat bei 12 % der Patienten auf. Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

Immunogenität

Breyanzi hat das Potenzial Antikörper gegen dieses Arzneimittel zu induzieren. In der TRANSCEND- und der TRANSCEND-WORLD-Studie wurde die humorale Immunogenität von Breyanzi mittels Bestimmung von Anti-CAR-Antikörpern vor und nach der Verabreichung gemessen. In den gepoolten Studien wurden bei 9 % (29/309) der Patienten vorbestehende antitherapeutische Antikörper (ATA) nachgewiesen und behandlungsinduzierte oder durch die Behandlung verstärkte ATA wurden bei 15 % (46/304) der Patienten nachgewiesen. Der Zusammenhang zwischen dem ATA-Status und der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik ist aufgrund der 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 6 10 37 70 Fax: +49 61 03 77 12 34 Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zur Überdosierung von Breyanzi aus klinischen Studien vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: noch nicht zugewiesen.

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 von murinen monoklonalen Antikörper FMC63 abgeleiteten variablen Einzelkettenfragment (single-chain variable fragment, scFv), einer IgG4-Hinge-Region, einer CD28-Transmembran-domäne, 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 auch 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

TRANSCEND

Die Antitumor-Aktivität und die Sicherheit von Breyanzi wurden in einer offenen, multi-zentrischen, einarmigen klinischen Studie, TRANSCEND (017001), bei Patienten mit rezidivierendem 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 (not otherwise specified, NOS) r/r DLBCL, einschließlich einem aus indolentem Lymphom entstandenen DLBCL (transformiert aus einem follikulären Lymphom, Marginal-zonenlymphom, 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) 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 Eastern Cooperative Oncology Group (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 4 für die demographischen und krankheitsbezogenen Baseline-Merkmale.

Die Behandlung bestand in 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. Bei den Patienten, deren Behandlung innerhalb des Bereichs von 44–120 × 10⁶ lebensfähigen CAR+ T-Zellen lag, betrug die mediane Dosis Breyanzi 87 × 10⁶ lebensfähige CAR+ T-Zellen.

Eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Bridging-Therapie) zwischen der Apherese und der Lymphozytendepletion war erlaubt. Von den 229 mit Breyanzi behandelten Patienten erhielten 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 × 10⁶ lebensfähigen CAR+ T-Zellen hergestellt wurde, erhielten 229 Breyanzi und 69 nicht. Bei 27 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 Patienten wurden nicht mit Breyanzi behandelt. Die häufigsten Gründe dafür waren Tod des Patienten (n = 29) oder Krankheitskomplikationen (n = 6).

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 Kontrolle der Erkrankung keine PET-positive Erkrankung durch die unabhängige Prüfungskommission (Independent Review Committee, IRC) bestätigt wurde, sowie 3 Patienten aus anderen Gründen.

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

Siehe Tabelle 4

Die Bewertung der Wirksamkeit erfolgte basierend auf dem primären Endpunkt, der Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR), und den sekundären Endpunkten, die die Rate des kompletten Ansprechens (CR) und die Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) beinhalteten, welche durch eine unabhängige Prüfungskommission bestimmt wurden (Tabelle 5 und Abbildung 1). Die mediane Nachbeobachtungsdauer im Rahmen der Studie betrug 19,9 Monate (Spanne 0,2 bis 45,2 Monate).

Siehe Tabelle 5

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

Tabelle 4: Demographische und krankheitsbezogene Baseline-Merkmale für TRANSCEND

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 (%)		
Autologe HSZT	106 (35,6)	87 (38,0)
Allogene HSZT	11 (3,7)	8 (3,5)
ECOG Performance Status		
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)
Rezidiert ^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 rezidiert, wenn der Patient ein komplettes Ansprechen (CR) bei der letzten Vortherapie erreichte.

Tabelle 5: TRANSCEND-Studie: Ansprechrates, Dauer des Ansprechens (Beurteilung durch die IRC)

	Alle leukapheresierten Patienten (N = 298)	Analyseset für die Wirksamkeit (N = 216)
Gesamtansprechrates^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	20,2
[95 %-KI] ^c	[8,0; NR]	[8,2; NR]
Spanne	0,0; 27,4	0,0; 27,4
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; 27,4	0,0; 27,4

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-seitige 95 % KIs verwendet.

+ Laufend.

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

Im Analyseset für die Wirksamkeit betragen 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 Morbus Waldenström (Waldenstrom macroglobulinemia, WM) transformierte (t), 86 % (38/44 Patienten), 43 % (3/7 Patienten), 50 % (2/4 Patienten) bzw. 50 % (1/2 Patienten). Die CR-Raten betragen 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.

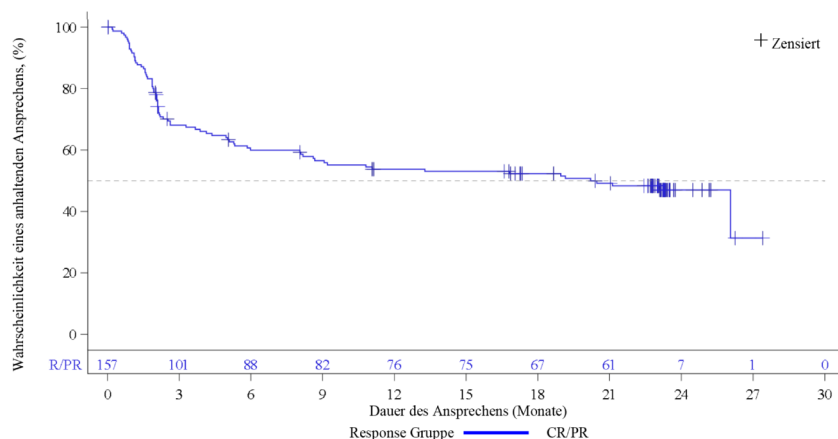
Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Breyanzi bei Patienten mit einem ECOG Performance-Status von 2 vor der Apherese (4 Patienten) und bei Patienten mit vorangegangener allogener HSZT (8 Patienten) vor.

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 72 (63 %) eine Remission von mindestens 12 Monaten Dauer.

Siehe Abbildung 1

Abbildung 1: 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.

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 Suppressions-therapie 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 6 unten dargestellt.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 10

Zum Zeitpunkt des jüngsten Datenschnitts (04. Januar 2021) waren 45 Patienten in Kohorte 1 leukapheresiert und 36 Patienten mit Breyanzi behandelt worden. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 11,6 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.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Breyanzi eine Zurückstellung von der Ver-

pflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 6 kg 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

In der TRANSCEND-Studie zeigte Breyanzi nach der Infusion zunächst eine Expansion, gefolgt von einem bi-exponentiellen Rückgang. Die mediane Zeit zur maximalen Expansion im peripheren Blut lag bei 11 Tagen nach der ersten Infusion. Breyanzi war für bis zu 2 Jahre im peripheren Blut nachweisbar.

Responder (N = 150) hatten 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).

Patienten < 65 Jahre (N = 145) hatten 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}.

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.

Tabelle 6: Demographische und krankheitsbezogene Merkmale in der TRANSCEND WORLD-Studie zur Baseline (Kohorte 1)

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Cryosor 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 Flüssigstickstoff 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 muss in der Dampfphase von Flüssigstickstoff (≤ -130 °C) tiefgekühlt aufbewahrt und transportiert werden und tiefgekühlt bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Behandlung des Patienten zur Verfügung stehen. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

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

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 der Handhabung oder Anwendung des Arzneimittels

- Breyanzi muss innerhalb des Behandlungszentrums in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältern transportiert werden.
- Dieses Arzneimittel enthält humane Blutzellen. Das medizinische Fachpersonal sollte beim Umgang mit Breyanzi angemessene Vorsichtsmaßnahmen (Tragen von Handschuhen, Schutzkleidung und eines Augenschutzes) treffen, 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 lebensfähigen CAR+ T-Zellen, die als getrennte CD8+- und CD4+-Zellkomponenten formuliert sind. Für jede Zellkomponente gibt es ein separates Infusionsfreigabe-Zertifikat (RfIC). Lesen Sie das 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 dem 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 lebensfähigen CAR+ T-Zellen (CD8+- und CD4+-Zellkomponenten) aus der Tiefkühlung entnommen wurden, muss man sie vollständig auftauen lassen und die Zellen innerhalb von 2 Stunden verwenden.

Auftauen der Durchstechflaschen

- Überprüfen Sie die Identität des Patienten durch Abgleich mit den Patientenidentifikatoren auf dem Umkarton und dem Infusionsfreigabe-Zertifikat (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, legen 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 lebensfähiger CAR+ T-Zellen in jeder Komponente kann jeweils mehr als eine Durchstechflasche der CD8+- und der CD4+-Zell-

komponente 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 dem Infusionsfreigabe-Zertifikat (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.

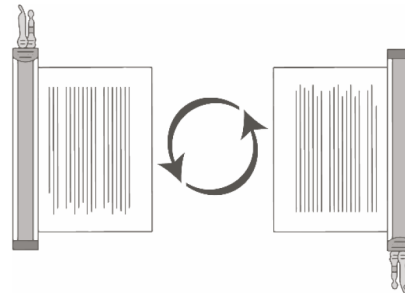
- Wiederholen Sie diesen Vorgang für die CD4+-Zellkomponente.

Hinweis: Es ist wichtig zu prüfen, dass das für jede Zellkomponente aufgezogene Volumen mit dem Volumen übereinstimmt, das auf dem jeweiligen Infusionsfreigabe-Zertifikat (RfIC) angegeben ist.

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

Siehe Anleitung unten

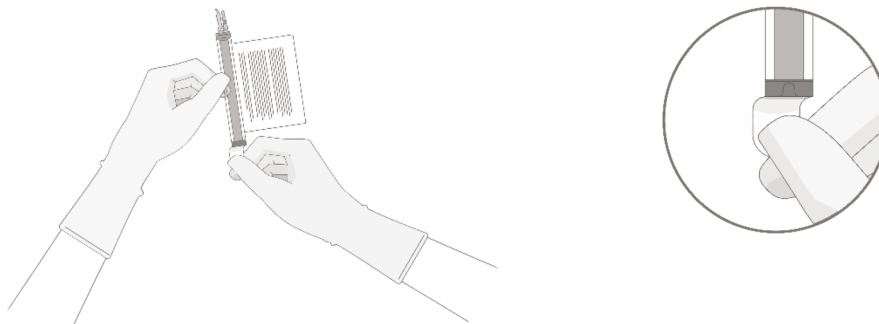
1. Halten Sie die aufgetaute(n) Durchstechflasche(n) aufrecht und drehen Sie die Durchstechflasche(n) vorsichtig um, damit sich das Zellprodukt mischt. Wenn Verklumpungen zu sehen sind, drehen Sie die Durchstechflasche(n) so lange um, bis sich die Verklumpungen aufgelöst haben und die Zellen gleichmäßig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



Durchstechflasche aufrecht Durchstechflasche umgedreht

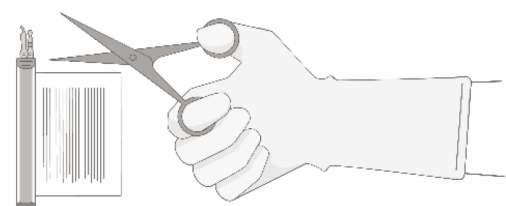
2. Prüfen Sie die aufgetaute(n) Durchstechflasche(n) visuell auf Schäden oder Undichtigkeit. Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn sie beschädigt ist oder sich darin enthaltene Verklumpungen nicht auflösen; wenden Sie sich bitte an das Unternehmen. Die Flüssigkeit in den Durchstechflaschen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



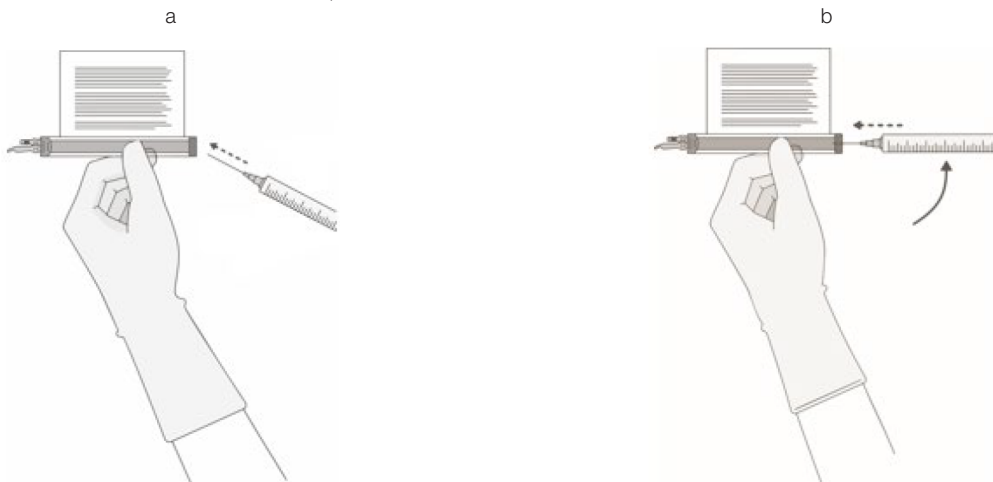
4. Stellen Sie die Durchstechflasche(n) aufrecht hin und schneiden Sie die Versiegelung entlang der Linie am Schlauch auf der Oberseite der Durchstechflasche direkt über dem Filter auf, um die Entlüftung der Durchstechflasche zu öffnen.

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

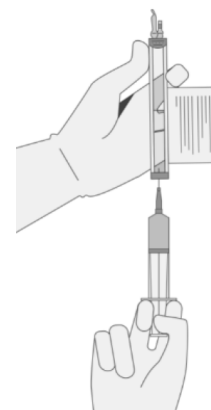


Fortsetzung der Anleitung

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.



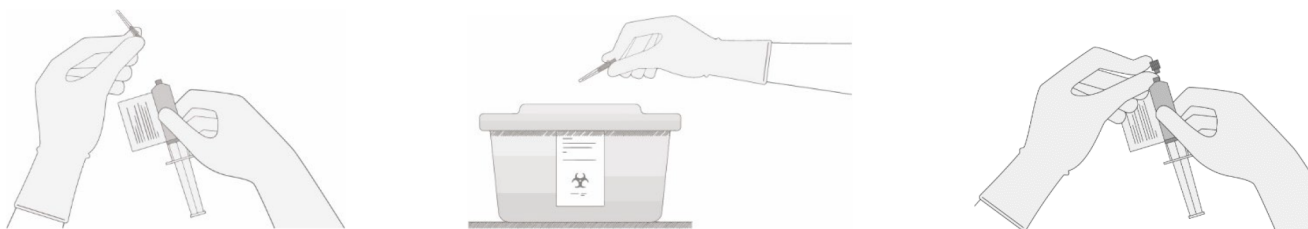
6. Ziehen Sie langsam das Zielvolumen (wie es im Infusionsfreigabe-Zertifikat [RfIC] angegeben ist) OHNE Luft in die Spritze auf.



7. Kontrollieren Sie die Spritze sorgfältig auf Anzeichen von Verunreinigungen, bevor Sie fortfahren. Wenn Verunreinigungen vorhanden sind, wenden Sie sich an das Unternehmen.
8. Überprüfen Sie, dass das Volumen der CD8+/CD4+-Zellkomponente mit dem für die relevante Komponente im Infusionsfreigabe-Zertifikat (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.

Anwendung

Weitere Hinweise zur Anwendung sind Abschnitt 4.2 zu entnehmen.

- 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.

Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und alle Materialien, die mit Breyanzi in Berührung gekommen sind (Fest- und Flüssigabfall), sind als potenziell infektiöse Abfälle entsprechend den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Material humanen Ursprungs zu handhaben und zu entsorgen.

Versehentliche Exposition

Bei einer versehentlichen Exposition sind die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Material humanen Ursprungs zu beachten. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Breyanzi in Berührung gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

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

April 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt