

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication concernée, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**Breyanzi 1,1 à  $70 \times 10^6$  cellules/mL / 1,1 à  $70 \times 10^6$  cellules/mL, dispersion pour perfusion**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### 2.1 Description générale

Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) est un médicament anti-CD19 à base de cellules autologues génétiquement modifiées, constitué de lymphocytes T CD8+ et CD4+ purifiés, de composition définie, transduits séparément ex vivo à l'aide d'un vecteur lentiviral non réplicatif exprimant un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19 composé d'un domaine de liaison du fragment variable monocaténaire [scFv]) dérivé d'un anticorps monoclonal murin dirigé spécifiquement contre le CD19 (Acm ; FMC63), d'une partie de l'endodomaine de costimulation 4-1BB, des domaines de signalisation de la chaîne zêta ( $\zeta$ ) du CD3 et d'un récepteur tronqué du facteur de croissance épidermique (EGFRt) non fonctionnel.

#### 2.2 Composition qualitative et quantitative

Breyanzi contient des lymphocytes T viables CAR positifs, avec une composition définie de composants cellulaires CD8+ et CD4+ :

##### **Composant cellulaire CD8+**

Chaque flacon contient du lisocabtagene maraleucel à une concentration spécifique au lot de lymphocytes T autologues génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (lymphocytes T viables CAR positifs). Le médicament est conditionné en un ou plusieurs flacon(s) contenant une dispersion cellulaire de  $5,1$  à  $322 \times 10^6$  lymphocytes T viables CAR positifs ( $1,1$  à  $70 \times 10^6$  lymphocytes T viables CAR positifs/mL) en suspension dans une solution cryoconservée.

Chaque flacon contient 4,6 mL de composant cellulaire CD8+.

##### **Composant cellulaire CD4+**

Chaque flacon contient du lisocabtagene maraleucel à une concentration spécifique au lot de lymphocytes T autologues génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (lymphocytes T viables CAR positifs). Le médicament est conditionné en un ou plusieurs flacon(s) contenant une dispersion cellulaire de  $5,1$  à  $322 \times 10^6$  lymphocytes T viables CAR positifs ( $1,1$  à  $70 \times 10^6$  lymphocytes T viables CAR positifs/mL) en suspension dans une solution cryoconservée.

Chaque flacon contient 4,6 mL de composant cellulaire CD4+.

Il est possible que plusieurs flacons de chaque composant cellulaire CD8+ et/ou CD4+ soient nécessaires pour obtenir la dose de Breyanzi. Le volume total à administrer et le nombre de flacons nécessaires peuvent être différents pour chaque composant cellulaire.

Les informations quantitatives pour chaque composant cellulaire du médicament sont présentées dans le certificat de libération pour perfusion (certificat RfIC) correspondant situé à l'intérieur de la boîte d'expédition. Le certificat RfIC pour chaque composant comporte le volume total à administrer, le nombre de flacons nécessaires et le volume à administrer de chaque flacon, en fonction de la concentration en lymphocytes T viables CAR positifs cryopréservés.

### **Excipients à effet notoire**

Ce médicament contient 12,5 mg de sodium, 6,5 mg de potassium et 0,35 mL (7,5 % v/v) de diméthylsulfoxyde (DMSO) par flacon (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Dispersion pour perfusion (perfusion).

Dispersion légèrement opaque à opaque, incolore à jaune ou brun jaune.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1. Indications thérapeutiques**

Breyanzi est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) ou d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

### **4.2. Posologie et mode d'administration**

Breyanzi doit être administré dans un centre de traitement qualifié.

Le traitement doit être instauré sous la responsabilité et la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge des patients traités par Breyanzi.

Un minimum d'une dose de tocilizumab à utiliser en cas de syndrome de relargage des cytokines (SRC) et un équipement d'urgence doivent être disponibles par patient avant la perfusion de Breyanzi. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant l'administration de chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion.

### **Posologie**

Breyanzi est destiné à une utilisation autologue exclusivement (voir rubrique 4.4).

Le traitement consiste en une dose unique contenant une dispersion pour perfusion de lymphocytes T viables CAR positifs présentée en un ou plusieurs flacons.

La dose cible est de  $100 \times 10^6$  lymphocytes T viables CAR positifs (pour un ratio cible de 1:1 de composants cellulaires et CD4+ et CD8+) dans l'intervalle de 44 à  $120 \times 10^6$  lymphocytes T viables CAR positifs. Voir le certificat de libération pour perfusion (certificat RfIC) joint pour des informations supplémentaires concernant la dose.

La disponibilité de Breyanzi doit être confirmée avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive.

Une nouvelle évaluation clinique du patient doit être réalisée avant l'administration de la chimiothérapie lymphodéplétive et de Breyanzi pour s'assurer qu'il n'y a pas de raison de reporter le traitement (voir rubrique 4.4).

#### *Pré-traitement (chimiothérapie lymphodéplétive)*

Une chimiothérapie lymphodéplétive consistant en 300 mg/m<sup>2</sup>/jour de cyclophosphamide et 30 mg/m<sup>2</sup>/jour de fludarabine doit être administrée par voie intraveineuse pendant trois jours. Se reporter aux informations de prescription du cyclophosphamide et de la fludarabine pour toute information sur l'ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale.

Breyanzi doit être administré 2 à 7 jours après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive.

Si le délai entre la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion de Breyanzi est supérieur à deux semaines, le patient doit être re traité par une chimiothérapie lymphodéplétive avant de recevoir la perfusion (voir rubrique 4.4).

#### *Prémédication*

Afin de réduire au maximum le risque de réactions à la perfusion, une prémédication par paracétamol et diphenhydramine (25 à 50 mg par voie intraveineuse ou orale) ou par un autre antihistaminique H1 doit être administrée au patient environ 30 à 60 minutes avant la perfusion de Breyanzi.

Il convient d'éviter l'utilisation prophylactique de corticoïdes systémiques, qui sont susceptibles d'interférer avec l'activité de Breyanzi (voir rubrique 4.4).

#### *Surveillance après perfusion*

- Les signes et symptômes d'un éventuel syndrome de relargage des cytokines (SRC), d'événements neurologiques et d'autres toxicités doivent être surveillés chez les patients à 2 ou 3 reprises au cours de la première semaine suivant la perfusion. L'hospitalisation doit être envisagée dès les premiers signes ou symptômes de SRC et/ou d'événements neurologiques.
- Après la première semaine, la fréquence de surveillance du patient sera laissée à la discrétion du médecin, et sera maintenue pendant au moins 4 semaines après la perfusion.
- Il doit être demandé aux patients de rester à proximité de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

#### Populations particulières

*Patients présentant une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC)*

Il n'existe aucune expérience clinique chez les patients présentant une infection active par le VIH, le VHB ou le VHC.

Avant le recueil des cellules destinées à fabriquer le produit, un dépistage du VIH, du VHB actif et du VHC actif devra être effectué. Les prélèvements de leucaphérèse provenant de patients ayant une infection active par le VIH ou le VHC ne pourront être utilisés pour la fabrication (voir rubrique 4.4).

#### *Insuffisance rénale*

Il n'existe pas d'expérience clinique chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $\leq 30$  mL/min).

#### *Population âgée*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Breyanzi chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### **Mode d'administration**

Breyanzi est destiné à l'administration intraveineuse uniquement.

#### *Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament*

Pour les instructions détaillées concernant la préparation, l'exposition accidentelle et l'élimination de Breyanzi, voir la rubrique 6.6.

#### *Préparation de Breyanzi*

Avant de décongeler les flacons, il doit être confirmé que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur le shipper, sur l'emballage extérieur et sur le certificat de libération pour perfusion (certificat RfIC). Les flacons ne doivent pas être sortis des boîtes si les informations figurant sur l'étiquette spécifique du patient ne correspondent pas au patient devant être traité. En cas de non-concordance entre les étiquettes et les identifiants du patient, le laboratoire pharmaceutique devra être contacté immédiatement.

#### *Administration*

- Ne **PAS** utiliser de filtre anti-leucocytaire.
- Vérifier que du tocilizumab ou des alternatives appropriées, dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, et un équipement d'urgence sont disponibles avant la perfusion et pendant la période de récupération.
- Confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur l'étiquette de la seringue fournie avec le certificat de libération pour perfusion (certificat RfIC) correspondant.
- Lorsque tous les composants de Breyanzi ont été prélevés dans les seringues, procéder dès que possible à l'administration. La durée totale entre la sortie du lieu de stockage à l'état congelé et l'administration au patient ne doit pas dépasser 2 heures.

Pour des informations complètes sur le procédé d'administration, voir la rubrique 6.6

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les contre-indications de la chimiothérapie lymphodéplétive doivent être prises en compte.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Traçabilité**

Les obligations de traçabilité des médicaments de thérapie cellulaire innovants doivent s'appliquer. Afin d'assurer la traçabilité, le nom du produit, le numéro de lot et le nom du patient traité doivent être conservés pendant une durée de 30 ans après la date de péremption du produit.

##### **Usage autologue**

Breyanzi est destiné à un usage autologue exclusivement et ne doit en aucun cas être administré à d'autres patients. Breyanzi ne doit pas être administré si les identifiants du patient figurant sur les boîtes, les flacons et le certificat de libération pour perfusion (certificat RfIC) ne correspondent pas au patient devant être traité.

##### **Motifs de report du traitement**

En raison des risques associés au traitement par Breyanzi, la perfusion doit être reportée si un patient se trouve dans l'une des situations suivantes :

- Événements indésirables graves non résolus (en particulier événements pulmonaires, événements cardiaques ou hypotension artérielle) y compris ceux liés aux précédentes chimiothérapies.
- Infections actives non contrôlées ou troubles inflammatoires.
- Maladie active du greffon contre l'hôte (GVHD).

En cas de report de la perfusion de Breyanzi, voir la rubrique 4.2.

##### **Don de sang, d'organes, de tissus et de cellules**

Les patients traités par Breyanzi ne doivent pas effectuer de dons de sang, d'organes, de tissus ou de cellules pour greffe.

##### **Lymphome du système nerveux central (SNC)**

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Breyanzi chez les patients présentant un lymphome primitif du SNC. L'expérience clinique de l'utilisation de Breyanzi pour les lymphomes secondaires du SNC est limitée (voir rubrique 5.1).

##### **Administration antérieure d'une thérapie anti CD19**

L'expérience clinique de Breyanzi chez les patients ayant été exposés antérieurement à une thérapie anti-CD19 est limitée (voir rubrique 5.1).

##### **Syndrome de relargage des cytokines**

Des cas de SRC, y compris des réactions fatales ou engageant le pronostic vital, peuvent survenir après la perfusion de Breyanzi. Chez les patients ayant reçu une ligne antérieure de traitement, le délai médian d'apparition était de 5 jours (intervalle : de 1 à 63 jours). Moins de la moitié des patients traités par Breyanzi ont présenté, à des degrés divers, un SRC (voir rubrique 4.8).

Dans les études cliniques, une charge tumorale élevée présente avant la perfusion de Breyanzi a été associée à une incidence plus élevée de SRC.

Le tocilizumab et/ou un corticoïde ont été utilisés pour prendre en charge le SRC après la perfusion de Breyanzi (voir rubrique 4.8).

#### *Surveillance et prise en charge du SRC*

Le SRC doit être identifié à partir des manifestations cliniques. Les patients doivent être évalués et traités pour les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension artérielle.

Avant la perfusion de Breyanzi, au moins une dose de tocilizumab par patient doit être disponible sur place. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant l'administration de chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, le centre de traitement doit avoir accès à des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab. Les signes et symptômes de SRC doivent être surveillés chez les patients à 2 ou 3 reprises pendant la première semaine suivant la perfusion de Breyanzi dans l'établissement de santé qualifié. Après la première semaine, la fréquence de surveillance du patient sera laissée à la discrétion du médecin, et sera maintenue pendant au moins 4 semaines après la perfusion. Il doit être conseillé aux patients de consulter un médecin immédiatement en cas d'apparition, à n'importe quel moment, de signes ou symptômes du SRC afin d'être pris en charge sans délai.

Aux premiers signes de SRC, un traitement par soins de support, par tocilizumab ou tocilizumab associé aux corticoïdes doit être instauré, comme indiqué dans le tableau 1. Breyanzi poursuit son expansion après l'administration de tocilizumab et de corticoïdes (voir rubrique 5.2).

La fonction cardiaque et la fonction des autres organes des patients qui présentent un SRC doivent être étroitement surveillées jusqu'à la résolution des symptômes. En cas de SRC sévère ou engageant le pronostic vital, l'admission en unité de soins intensifs pour surveillance et administration de soins de support doit être envisagée.

Des investigations pour rechercher une lymphohistiocytose hémophagocytaire/ un syndrome d'activation macrophagique (LHH/SAM) doivent être envisagées chez les patients présentant un SRC sévère ou ne répondant pas aux traitements. Le traitement de la LHH/du SAM doit être administré conformément aux recommandations de l'établissement.

Si une toxicité neurologique concomitante est suspectée pendant un SRC, administrer :

- les corticoïdes correspondant à l'intervention la plus agressive pour les grades concernés du SRC et de la toxicité neurologique dans les tableaux 1 et 2 ;
- du tocilizumab selon le grade du SRC dans le tableau 1 ;
- des anticonvulsivants selon le grade de toxicité neurologique dans le tableau 2.

**Tableau 1. Détermination du grade de SRC et recommandations de prise en charge**

| Grade du SRC <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tocilizumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Corticoïdes <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grade 1</b><br>Fièvre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>En cas d'apparition 72 heures ou plus après la perfusion, traiter de façon symptomatique.</p> <p>En cas d'apparition moins de 72 heures après la perfusion, envisager l'administration du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>En cas d'apparition 72 heures ou plus après la perfusion, traiter de façon symptomatique.</p> <p>En cas d'apparition moins de 72 heures après la perfusion, envisager l'administration de 10 mg IV de dexaméthasone toutes les 24 heures.</p>                                       |
| <b>Grade 2</b><br>Symptômes nécessitant une intervention modérée et répondant à cette intervention.<br><br>Fièvre, besoins en oxygène inférieurs à 40 % de la fraction inspirée en oxygène (FiO <sub>2</sub> ), ou hypotension artérielle répondant à un remplissage vasculaire ou à un vasopresseur à faible dose, ou toxicité d'organe de Grade 2. | Administrer du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (sans dépasser 800 mg).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>En cas d'apparition 72 heures ou plus après la perfusion, envisager l'administration de 10 mg IV de dexaméthasone toutes les 12 à 24 heures.</p> <p>En cas d'apparition moins de 72 heures après la perfusion, administrer 10 mg IV de dexaméthasone toutes les 12 à 24 heures.</p> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide, répéter l'administration de tocilizumab et augmenter la dose et la fréquence de la dexaméthasone (10 à 20 mg IV toutes les 6 à 12 heures).</p> <p>En l'absence d'amélioration ou en cas de persistance de la progression rapide, augmenter la dexaméthasone, passer à la méthylprednisolone à haute dose soit 2 mg/kg si nécessaire. Après 2 doses de tocilizumab, envisager des immunosuppresseurs alternatifs. Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Grade 3</b><br>Symptômes nécessitant une intervention agressive et répondant à cette intervention.<br><br>Fièvre, besoins en oxygène supérieurs ou égaux à 40 % FiO <sub>2</sub> ou hypotension nécessitant un vasopresseur à forte dose ou plusieurs vasopresseurs, ou toxicité d'organe de Grade 3, ou élévation des transaminases de Grade 4.  | Identique au Grade 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Administrer 10 mg de dexaméthasone IV toutes les 12 heures.                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide du SRC, augmenter le tocilizumab et les corticoïdes conformément au Grade 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Grade 4</b><br>Symptômes engageant le pronostic vital.                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Identique au Grade 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Administrer 20 mg de dexaméthasone IV toutes les 6 heures.                                                                                                                                                                                                                             |

| Grade du SRC <sup>a</sup>                                                                                                                                                   | Tocilizumab                                                                                                                                                 | Corticoïdes <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Besoin d'une assistance respiratoire ou d'une hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD) ou toxicité d'organe de Grade 4 (à l'exception de l'élévation des transaminases). | En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide du SRC, augmenter le tocilizumab et les corticoïdes conformément au Grade 2. |                          |

<sup>a</sup>Lee *et al.* 2014.

<sup>b</sup> Si les corticoïdes sont instaurés, continuer pendant au moins 3 doses ou jusqu'à disparition complète des symptômes avant d'envisager de réduire progressivement la dose.

### **Effets indésirables neurologiques**

Des toxicités neurologiques, pouvant être sévères ou engager le pronostic vital, sont survenues après le traitement par Breyanzi, y compris de façon concomitante à un SRC, après résolution d'un SRC ou en l'absence de SRC. Chez les patients ayant reçu une ligne antérieure de traitement, le délai médian d'apparition du premier événement était de 11 jours (intervalle : de 8 à 14 jours). Les symptômes neurologiques les plus fréquents étaient l'encéphalopathie, les tremblements, l'aphasie, le délire, les vertiges et les céphalées (voir rubrique 4.8).

#### *Surveillance et prise en charge des toxicités neurologiques*

Les signes et symptômes de toxicités neurologiques doivent être surveillés chez les patients à 2 ou 3 reprises pendant la première semaine suivant la perfusion dans l'établissement de santé qualifié. Après la première semaine, la fréquence de surveillance du patient sera définie à la discrétion du médecin, et sera maintenue pendant au moins 4 semaines après la perfusion. Il doit être conseillé aux patients de consulter un médecin immédiatement en cas d'apparition, à n'importe quel moment, de signes et symptômes de toxicités neurologiques afin d'être pris en charge sans délai.

Si une toxicité neurologique est suspectée, elle doit être prise en charge conformément aux recommandations du tableau 2. Les autres causes de symptômes neurologiques, incluant les événements vasculaires, doivent être écartées. Des soins de support dispensés en unité de soins intensifs doivent être nécessaire en cas de toxicités neurologiques sévères ou engageant le pronostic vital.

Si un SRC concomitant est suspecté pendant la toxicité neurologique, administrer :

- les corticoïdes correspondant à l'intervention la plus agressive pour les grades concernés du SRC et de la toxicité neurologique dans les tableaux 1 et 2 ;
- du tocilizumab selon le grade du SRC dans le tableau 1 ;
- des anticonvulsivants selon le grade de toxicité neurologique dans le tableau 2.

**Tableau 2. Détermination du grade de toxicité neurologique et recommandations de prise en charge**

| Grade de toxicité neurologique <sup>a</sup> | Corticoïdes et anticonvulsivants                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grade 1</b>                              | <p>Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions.</p> <p>Si 72 heures ou plus après la perfusion, surveiller.</p> <p>Si moins de 72 heures après la perfusion, administrer 10 mg de dexaméthasone en IV toutes les 12 à 24 heures pendant 2 à 3 jours.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Grade 2</b>                              | <p>Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions.</p> <p>Administer la dexaméthasone 10 mg IV toutes les 12 heures pendant 2 à 3 jours ou plus en cas de symptômes persistants. Envisager une réduction progressive en cas d'exposition cumulée aux corticoïdes supérieure à 3 jours.</p> <p>En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, augmenter la dose et/ou la fréquence de la dexaméthasone jusqu'à un maximum de 20 mg IV toutes les 6 heures.</p> <p>En l'absence d'amélioration après 24 heures supplémentaires, en cas de progression rapide des symptômes ou de complications engageant le pronostic vital, administrer de la méthylprednisolone (dose de charge de 2 mg/kg, suivie de 2 mg/kg répartis en 4 administrations par jour ; diminuer progressivement sur 7 jours).</p> |
| <b>Grade 3</b>                              | <p>Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions.</p> <p>Administer de la dexaméthasone 10 à 20 mg IV toutes les 8 à 12 heures. Les corticoïdes ne sont pas recommandés pour des céphalées isolées de Grade 3.</p> <p>En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, passer à la méthylprednisolone (dose et fréquence identiques au Grade 2).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Grade de toxicité neurologique <sup>a</sup> | Corticoïdes et anticonvulsivants                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                             | Si un œdème cérébral est suspecté, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g, à renouveler toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique) et du cyclophosphamide à la dose de 1,5 g/m <sup>2</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Grade 4</b>                              | <p>Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions.</p> <p>Administrer de la dexaméthasone 20 mg IV toutes les 6 heures.</p> <p>En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, passer à la méthylprednisolone (dose et fréquence identiques au grade 2).</p> <p>Si un œdème cérébral est suspecté, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g, à renouveler toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique) et du cyclophosphamide à la dose de 1,5 g/m<sup>2</sup>.</p> |

<sup>a</sup> Critères NCI CTCAE v.4.03 de la classification des toxicités neurologiques.

### **Infections et neutropénie fébrile**

Breyanzi ne doit pas être administré aux patients présentant une infection active cliniquement significative ou un trouble inflammatoire. Des infections sévères, y compris des infections ayant engagé le pronostic vital ou ayant été fatales, ont été observées chez des patients après la perfusion de ce médicament (voir rubrique 4.8). Les signes et symptômes d'infection doivent être recherchés chez les patients avant et après l'administration et doivent être traités de manière appropriée. Des traitements antimicrobiens à visée prophylactique doivent être administrés conformément aux lignes directrices de l'établissement.

Une neutropénie fébrile a été observée chez des patients après le traitement par Breyanzi (voir rubrique 4.8) et peut survenir de manière concomitante avec un SRC. En cas de neutropénie fébrile, l'infection doit être évaluée et traitée par des antibiotiques à large spectre, des solutés de remplissage et d'autres soins de support selon les indications médicales.

### **Réactivation virale**

Une réactivation virale (par exemple VHB, herpès virus humain de type 6 [HHV6]) peut se produire chez les patients immunodéprimés.

Les manifestations de la réactivation virale peuvent compliquer et retarder le diagnostic et le traitement approprié des événements indésirables liés aux lymphocytes T CAR. Des examens diagnostiques

appropriés doivent être réalisés afin d'aider à distinguer ces manifestations des événements indésirables liés aux lymphocytes CAR-T.

Une réactivation du VHB, entraînant dans certains cas une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès, peut se produire chez les patients traités par des médicaments dirigés contre les lymphocytes B. Chez les patients ayant des antécédents d'infection par le VHB, un traitement prophylactique antiviral suppressif est recommandé pour prévenir la réactivation du VHB pendant et après le traitement par Breyanzi (voir rubrique 5.1).

### **Tests sérologiques**

Un dépistage du VHB, du VHC et du VIH doit être réalisé avant le prélèvement des cellules destinées à la production (voir rubrique 4.2).

### **Cytopénies prolongées**

Les patients peuvent présenter des cytopénies pendant plusieurs semaines après la chimiothérapie lymphodéplétive et le traitement par Breyanzi (voir rubrique 4.8). Une numération sanguine doit être contrôlée avant et après l'administration de Breyanzi. Les cytopénies prolongées doivent être traitées conformément aux recommandations cliniques.

### **Hypogammaglobulinémie**

Une aplasie des lymphocytes B entraînant une hypogammaglobulinémie peut survenir chez les patients recevant un traitement par Breyanzi. L'hypogammaglobulinémie est très fréquemment observée chez les patients traités par Breyanzi (voir rubrique 4.8). Les taux d'immunoglobulines doivent faire l'objet d'une surveillance après le traitement et toute diminution doit être prise en charge conformément aux recommandations cliniques, qui incluent des précautions pour prévenir les infections, une prophylaxie antibiotique et/ou un traitement substitutif par immunoglobulines.

### **Tumeurs malignes secondaires**

Les patients traités par Breyanzi peuvent développer des tumeurs malignes secondaires. Les tumeurs malignes secondaires doivent être recherchées chez les patients tout au long de leur vie. En cas de survenue d'une tumeur maligne secondaire issue des lymphocytes T, il convient de contacter le laboratoire pharmaceutique afin d'obtenir des instructions sur le prélèvement des échantillons tumoraux pour analyse.

### **Syndrome de lyse tumorale (SLT)**

Un SLT peut survenir chez les patients traités par des thérapies CAR-T. Pour limiter le risque de SLT, de l'allopurinol ou un autre traitement prophylactique doit être administré avant la perfusion de Breyanzi aux patients présentant un taux d'acide urique élevé ou une charge tumorale élevée. Les signes et symptômes de SLT doivent être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques.

### **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions allergiques peuvent se produire avec la perfusion de Breyanzi. Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris des réactions anaphylactiques, peuvent être dues au diméthylsulfoxyde (DMSO).

### **Interférence avec les tests sérologiques**

Le VIH et le lentivirus utilisé pour fabriquer Breyanzi possèdent des séquences courtes et limitées de matériel génétique (ARN) identique. Par conséquent, certains tests commerciaux de dépistage du VIH utilisant les acides nucléiques peuvent conduire à des résultats faussement positifs chez les patients ayant reçu Breyanzi. Chez les patients ayant reçu le traitement par Breyanzi, le dépistage du VIH ne doit pas être effectué à l'aide d'un test PCR.

### **Antécédents de greffe de cellules souches**

L'administration du traitement aux patients ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches et qui présentent une GvH aiguë ou chronique active n'est pas recommandée en raison du risque potentiel d'aggravation de la GvH par Breyanzi.

### **Suivi à long terme**

Les patients doivent être inclus dans un registre et feront l'objet d'un suivi à partir de ce registre, ce qui permettra de mieux comprendre la sécurité et l'efficacité à long terme de Breyanzi.

### **Excipients**

Ce médicament contient 12,5 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 0,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 0,2 mmol (ou 6,5 mg) de potassium par flacon. À prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'humain.

### **Anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (anticorps monoclonaux anti-EGFR)**

La persistance à long terme des lymphocytes CAR-T peut être affectée par l'administration ultérieure d'anticorps monoclonaux anti-EGFR, mais il n'existe pas actuellement de données cliniques.

### **Vaccins vivants**

La sécurité de l'immunisation par des vaccins viraux vivants pendant ou après le traitement par Breyanzi n'a pas été étudiée. La vaccination par des vaccins vivants n'est pas recommandée pendant au moins 6 semaines avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive, pendant le traitement, et jusqu'à la récupération immunitaire après le traitement.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes**

Chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse doit être réalisé avant le début du traitement par Breyanzi.

Se reporter aux informations concernant les modalités de prescription du cyclophosphamide et de la fludarabine pour en savoir plus sur la nécessité d'une contraception efficace chez les patients recevant une chimiothérapie lymphodéplétive.

Les données d'exposition sont insuffisantes pour permettre une recommandation sur la durée de contraception après un traitement par Breyanzi.

### **Grossesse**

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du lisocabtagene maraleucel chez la femme enceinte. Il n'a pas été conduit d'études de toxicité sur la reproduction et le développement chez l'animal permettant d'évaluer la survenue d'effets délétères chez le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse (voir rubrique 5.3).

Le risque de transmission du lisocabtagene maraleucel au fœtus n'est pas connu. En se basant sur le mécanisme d'action, si les cellules transduites traversent le placenta, elles peuvent causer une toxicité fœtale, notamment une lymphopénie à lymphocytes B. Par conséquent, Breyanzi n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes enceintes doivent être informées des risques pour le fœtus. Une grossesse après traitement par Breyanzi doit être discutée avec le médecin traitant.

L'évaluation des taux d'immunoglobulines et de lymphocytes B chez les nouveau-nés dont la mère a été traitée par Breyanzi doit être envisagée.

### **Allaitement**

L'excrétion du lisocabtagene maraleucel dans le lait maternel ou sa transmission à l'enfant allaité n'est pas connue. Les femmes qui allaitent doivent être averties du risque potentiel pour l'enfant allaité.

### **Fertilité**

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet du lisocabtagene maraleucel sur la fertilité.

## **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Breyanzi peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

En raison des événements neurologiques potentiels, incluant une altération de l'état mental ou des crises convulsives sous Breyanzi, les patients recevant Breyanzi doivent éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant au moins 8 semaines après la perfusion de Breyanzi.

## **4.8. Effets indésirables**

### **Résumé du profil de sécurité**

Patients ayant reçu une ligne antérieure de traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, étaient : neutropénie (76 %), anémie (57 %), thrombopénie (53 %), SRC (49 %) et céphalées (32 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient : SRC (14 %), neutropénie (7 %), pyrexie (5 %), infection bactérienne (4 %), infection par un agent pathogène non spécifié (4 %), thrombopénie (3 %), neutropénie fébrile (3 %), aphasie (2 %), encéphalopathie (1 %) et tremblements (1 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents comprenaient : neutropénie (74 %), anémie (45 %), thrombopénie (45 %), leucopénie (12 %), infection par un agent pathogène non spécifié (6 %) et neutropénie fébrile (7 %).

### **Tableau récapitulatif des effets indésirables**

Les fréquences des effets indésirables sont estimées sur la base d'une seule étude (TRANSFORM [BCM-003]) menée auprès de 89 patients adultes ayant reçu une ligne antérieure de traitement et présentant un lymphome à grandes cellules B en rechute/réfractaire (RR) défini comme un LDGCB, un LMPGCB ou un LF3B, ayant reçu le lisocabtagene maraleucel à la dose de 44 à 120 × 10<sup>6</sup> lymphocytes T viables CAR positifs. Les fréquences des effets indésirables issus d'études cliniques reposent sur des fréquences d'événements indésirables toutes causes confondues, pour lesquels une partie des événements pour un effet indésirable peuvent avoir d'autres causes.

Les effets indésirables signalés sont présentés ci-dessous par classes de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 3. Effets indésirables identifiés avec Breyanzi**

| <b>Classe de systèmes d'organes (SOC)</b>           | <b>Effet indésirable</b>                  | <b>Fréquence</b> |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------|
| Infections et infestations <sup>a</sup>             | Infections – agent pathogène non spécifié | Très fréquent    |
|                                                     | Troubles infectieux bactériens            | Très fréquent    |
|                                                     | Troubles infectieux viraux                | Fréquent         |
|                                                     | Troubles infectieux fongiques             | Fréquent         |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie                               | Très fréquent    |
|                                                     | Anémie                                    | Très fréquent    |
|                                                     | Thrombopénie                              | Très fréquent    |
|                                                     | Leucopénie                                | Très fréquent    |
|                                                     | Neutropénie fébrile                       | Très fréquent    |
|                                                     | Lymphopénie                               | Très fréquent    |
|                                                     | Hypofibrinogénémie                        | Très fréquent    |

| Classe de systèmes d'organes (SOC)                     | Effet indésirable                        | Fréquence     |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------|
| Affections du système immunitaire                      | Syndrome de relargage des cytokines      | Très fréquent |
|                                                        | Hypogammaglobulinémie                    | Fréquent      |
|                                                        | Lymphohistiocytose hémophagocytaire      | Peu fréquent  |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition             | Hypophosphatémie                         | Fréquent      |
| Affections psychiatriques                              | Insomnie                                 | Très fréquent |
|                                                        | Délire <sup>b</sup>                      | Peu fréquent  |
|                                                        | Anxiété                                  | Fréquent      |
| Affections du système nerveux                          | Céphalées <sup>c</sup>                   | Très fréquent |
|                                                        | Encéphalopathie <sup>d</sup>             | Fréquent      |
|                                                        | Sensations vertigineuses <sup>e</sup>    | Très fréquent |
|                                                        | Tremblements <sup>f</sup>                | Très fréquent |
|                                                        | Aphasie <sup>g</sup>                     | Fréquent      |
|                                                        | Neuropathie périphérique <sup>h</sup>    | Fréquent      |
|                                                        | Troubles visuels <sup>i</sup>            | Fréquent      |
|                                                        | Ataxie <sup>j</sup>                      | Fréquent      |
|                                                        | Troubles du goût <sup>k</sup>            | Fréquent      |
|                                                        | Syndrome cérébelleux <sup>l</sup>        | Fréquent      |
|                                                        | Troubles cérébrovasculaires <sup>m</sup> | Fréquent      |
| Affections cardiaques                                  | Tachycardie                              | Très fréquent |
|                                                        | Arythmie <sup>n</sup>                    | Fréquent      |
| Affections vasculaires                                 | Hypotension                              | Très fréquent |
|                                                        | Hypertension                             | Fréquent      |
|                                                        | Thrombose <sup>o</sup>                   | Fréquent      |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Toux                                     | Très fréquent |
|                                                        | Dyspnée <sup>p</sup>                     | Fréquent      |
|                                                        | Épanchement pleural                      | Fréquent      |

| Classe de systèmes d'organes (SOC)                           | Effet indésirable                                                                                                         | Fréquence                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Affections gastro-intestinales                               | Nausées<br>Constipation<br>Diarrhée<br>Douleurs abdominales<br>Vomissements<br>Hémorragie gastro-intestinale <sup>a</sup> | Très fréquent<br>Très fréquent<br>Très fréquent<br>Très fréquent<br>Très fréquent<br>Fréquent |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané                | Éruption cutanée                                                                                                          | Très fréquent                                                                                 |
| Affections du rein et des voies urinaires                    | Insuffisance rénale aiguë <sup>r</sup>                                                                                    | Fréquent                                                                                      |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration      | Fatigue<br>Pyrexie<br>Œdème <sup>s</sup><br>Frissons                                                                      | Très fréquent<br>Très fréquent<br>Fréquent<br>Fréquent                                        |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | Réaction liée à la perfusion                                                                                              | Peu fréquent                                                                                  |

<sup>a</sup> Les infections et infestations sont regroupées par groupe de termes de haut niveau (HLGT) MedDRA.

<sup>b</sup> Le délire inclut l'agitation, le délire, les idées délirantes, la désorientation, l'hallucination, l'hallucination visuelle, l'irritabilité, les impatiences.

<sup>c</sup> Les céphalées incluent les céphalées, la migraine, la céphalée sinusale.

<sup>d</sup> L'encéphalopathie inclut l'amnésie, les troubles cognitifs, l'état confusionnel, les troubles de dépersonnalisation/déréalisation, la diminution du niveau de conscience, les troubles de l'attention, l'encéphalopathie, l'affect émoussé, la léthargie, la leucoencéphalopathie, la perte de conscience, les troubles de la mémoire, les troubles mentaux, les changements de l'état mental, la paranoïa, la somnolence, la stupeur.

<sup>e</sup> Les vertiges incluent les vertiges, la pré-syncope, la syncope.

<sup>f</sup> Les tremblements incluent le tremblement essentiel, le tremblement d'intention, le tremblement de repos, le tremblement.

<sup>g</sup> L'aphasie inclut l'aphasie, la parole désorganisée, la dysarthrie, la dysphonie, la lenteur d'élocution.

<sup>h</sup> La neuropathie périphérique inclut l'hyperesthésie, l'hypoesthésie, l'hyporéflexie, la neuropathie périphérique, la paresthésie, la neuropathie périphérique motrice, la neuropathie périphérique sensitive, le déficit sensoriel.

<sup>i</sup> Les troubles visuels incluent la cécité, la cécité unilatérale, la paralysie du regard, la mydriase, le nystagmus, la vision trouble, le défaut du champ visuel, la déficience visuelle.

<sup>j</sup> L'ataxie inclut l'ataxie, les troubles de la démarche.

<sup>k</sup> Les troubles du goût incluent la dysgueusie, les troubles du goût.

<sup>l</sup> Le syndrome cérébelleux inclut le trouble de l'équilibre, la dysdiadococinésie, la dyskinésie, la dysmétrie, l'altération de la coordination main-œil.

<sup>m</sup> Les troubles cérébrovasculaires incluent l'infarctus cérébral, la thrombose veineuse cérébrale, l'hémorragie intracrânienne, l'accident ischémique transitoire.

<sup>n</sup> L'arythmie inclut l'arythmie, la fibrillation atriale, le bloc auriculoventriculaire complet, le bloc auriculoventriculaire du deuxième degré, la tachycardie supraventriculaire, la tachycardie ventriculaire.

<sup>o</sup> La thrombose inclut la thrombose veineuse profonde, l'embolie, l'embolie pulmonaire, la thrombose, la thrombose de la veine cave, la thrombose veineuse d'un membre.

<sup>p</sup> La dyspnée inclut l'insuffisance respiratoire aiguë, la dyspnée, la dyspnée d'effort, l'insuffisance respiratoire.

<sup>q</sup> L'hémorragie gastro-intestinale inclut l'ulcère gastrique hémorragique, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hématochézie, le méléna, l'hémorragie rectale, l'hémorragie gastro-intestinale haute.

<sup>r</sup> L'insuffisance rénale aiguë inclut l'insuffisance rénale aiguë, l'augmentation de la créatinine sérique, la diminution du taux de filtration glomérulaire, l'insuffisance rénale, l'atteinte de la fonction rénale, la lésion rénale.

<sup>s</sup> L'œdème inclut l'œdème généralisé, l'œdème localisé, l'œdème, l'œdème génital, l'œdème périphérique, le gonflement périphérique, l'œdème du scrotum, le gonflement.

### **Description d'effets indésirables spécifiques**

#### *Syndrome de relargage des cytokines*

Chez les patients ayant reçu une ligne antérieure de traitement, le SRC est survenu chez 50 % des patients, parmi lesquels 1 % ont présenté un SRC de grade 3 (sans événement fatal). Le délai médian d'apparition était de 5 jours (intervalle : de 1 à 63 jours) et la durée médiane du SRC était de 4 jours (intervalle : de 1 à 16 jours).

Les manifestations les plus fréquentes du SRC comprenaient la pyrexie (48 %), l'hypotension (10 %), les frissons (5 %), les céphalées (5 %), l'hypoxie (2 %), la tachycardie (2 %) et la fatigue (1 %). Voir rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

Dans l'étude clinique, 19 patients sur 89 (21 %) ont reçu du tocilizumab et/ou un corticoïde pour un SRC après la perfusion de Breyanzi. Neuf patients (10 %) ont reçu du tocilizumab seul, 10 (11 %) ont reçu du tocilizumab et un corticoïde et aucun patient n'a reçu que des corticoïdes.

#### *Effets indésirables neurologiques*

Chez les patients ayant reçu une ligne antérieure de traitement, des toxicités neurologiques associées aux lymphocytes T CAR, identifiées par les investigateurs, sont survenues chez 10 % des patients recevant Breyanzi ; elles étaient de grade 3 chez 5 % des patients (sans événement fatal). Le délai médian d'apparition du premier événement était de 11 jours (intervalle : 8 à 14 jours) ; toutes les toxicités neurologiques sont survenues dans les 9 premières semaines après la perfusion de Breyanzi. La durée médiane des toxicités neurologiques était de 6 jours (intervalle : 1 à 30 jours).

Les toxicités neurologiques les plus fréquentes comprenaient l'encéphalopathie (6 %), les tremblements (5 %), l'aphasie (5 %), les vertiges (2 %) et les céphalées (1 %). Voir rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

#### *Neutropénie fébrile et infections*

Une neutropénie fébrile a été observée chez 10 % des patients ayant reçu une ligne antérieure de traitement après administration de Breyanzi.

Chez les patients ayant reçu une ligne antérieure de traitement, des infections (tous grades confondus) sont survenues chez 32 % des patients. Des infections de grade 3 ou plus ont été rapportées chez 14 % des patients. Des infections par un agent pathogène non spécifié de grade 3 ou plus sont survenues chez 6 % des patients, des infections bactériennes chez 6 % des patients et des infections virales et fongiques chez respectivement 2 % et aucun des patients.

Des infections opportunistes (uniquement de Grade 1 et 2) ont été observées chez 2 % des 89 patients traités par Breyanzi et ayant reçu une ligne antérieure de traitement dans l'étude TRANSFORM.

Aucune infection fatale n'a été rapportée chez les 89 patients traités par Breyanzi ayant reçu une ligne antérieure de traitement dans l'étude TRANSFORM. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

#### *Cytopénies prolongées*

Chez les patients ayant reçu une ligne antérieure de traitement, des cytopénies de grade 3 ou plus présentes au 35e jour après l'administration de Breyanzi sont survenues chez 44 % des patients, et comprenaient une thrombopénie (37 %), une neutropénie (30 %) et une anémie (11 %). Voir rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

Sur les 89 patients au total traités dans l'étude TRANSFORM dont les résultats biologiques au 35e jour montraient une thrombopénie de grade 3 ou 4 (n = 33) ou une neutropénie de grade 3 ou 4 (n = 27) ou une anémie de grade 3 ou 4 (n = 10), pour lesquels des résultats biologiques de suivi de la cytopénie étaient disponibles, le délai médian (min, max) avant résolution (résolution d'une cytopénie au grade 2 ou moins) était le suivant en jours : thrombopénie, 26 jours (26, 309) ; neutropénie, 29 jours (17, 198) ; et anémie, 23 jours (17, 64).

#### *Hypogammaglobulinémie*

Chez les patients ayant reçu une ligne antérieure de traitement, des effets indésirables d'hypogammaglobulinémie sont survenus chez 7 % des patients. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

### **Immunogénicité**

Breyanzi peut induire la production d'anticorps dirigés contre le médicament. L'immunogénicité humorale de Breyanzi a été mesurée en déterminant des titres d'anticorps anti CAR avant et après administration. Chez les patients ayant reçu une ligne antérieure de traitement pour un LDGCB (TRANSFORM), la prévalence et l'incidence des anticorps anti-médicament (AAM) était de 1 % (1/89). Les liens entre le statut AAM et l'efficacité, la sécurité ou le profil pharmacocinétique n'étaient pas concluants en raison du nombre limité de patients présentant des AAM.

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

## **4.9. Surdosage**

Il n'existe pas de données d'études cliniques disponibles concernant un surdosage avec Breyanzi.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : autres antinéoplasiques, code ATC : non encore attribué.**

### **Mécanisme d'action**

Breyanzi est une immunothérapie cellulaire à base de cellules autologues génétiquement modifiées anti-CD19 administrée sous forme d'une composition définie visant à réduire la variabilité de la dose de lymphocytes T CD8+ et CD4+. Le CAR est constitué d'un fragment variable monocaténaire (scFv) dérivé d'un anticorps monoclonal murin FMC63, d'une région charnière IgG4, d'un domaine transmembranaire CD28, d'un domaine de costimulation 4-1BB (CD137) et d'un domaine d'activation CD3-zeta. La signalisation CD3-zeta est essentielle pour initier l'activation des lymphocytes T et l'activité antitumorale, tandis que la signalisation 4-1BB (CD137) améliore l'expansion et la persistance de Breyanzi (voir aussi rubrique 5.2).

La liaison du récepteur CAR aux CD19 exprimés à la surface des cellules B normales et tumorales induit l'activation et la prolifération des lymphocytes T CAR, la libération des cytokines pro-inflammatoires et la destruction cytotoxique des cellules cibles.

### **Efficacité et sécurité clinique**

#### *TRANSFORM*

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Breyanzi ont été comparées à celles du traitement standard dans une étude multicentrique de phase III, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, TRANSFORM (BCM-003), chez des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien à grandes cellules B primo-réfractaire ou en rechute dans les 12 mois suivant le traitement initial, candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Le traitement standard comprenait une immunochimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie à haute dose (CTHD) et d'une GCSH autologue. L'étude incluait des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) non spécifié, de novo ou issu d'un lymphome indolent, d'un lymphome de haut grade à cellules B avec des réarrangements de MYC et BCL2 et/ou BCL6 avec une histologie de type LDGCB (lymphome double/triple hit [DHL/THL]), d'un lymphome médiastinal primitif à grande cellules B (LMPGCB), d'un lymphome à grandes cellules B riche en cellules T/histiocytes (LGCB-CT/H) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B). L'étude incluait des patients avec un indice de performance ECOG  $\leq 1$  et avec une atteinte secondaire du lymphome dans le SNC. Les critères d'inclusion et d'exclusions ont été choisis pour assurer une fonction adéquate des organes et des numérations sanguines pour la GCSH. L'étude excluait les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 45 mL/minute, une alanine aminotransférase (ALAT)  $> 5$  fois la limite supérieure de la normale (LSN), une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)  $< 40\%$ , une numération absolue des neutrophiles (NAN)  $< 1,0 \times 10^9$  cellules/L et des plaquettes  $< 50 \times 10^9$  cellules/L en l'absence d'atteinte de la moelle osseuse.

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir Breyanzi ou le traitement standard. La randomisation était stratifiée selon la réponse au traitement de première ligne et l'indice international de pronostic secondaire ajusté selon l'âge (sAAPI) (0 à 1 versus 2 à 3). Les patients randomisés pour recevoir Breyanzi devaient recevoir une chimiothérapie de lymphodéplétion composée de fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup>/jour et de cyclophosphamide 300 mg/m<sup>2</sup>/jour de manière concomitante pendant 3 jours suivie par la perfusion de Breyanzi 2 à 7 jours après la fin de la chimiothérapie de lymphodéplétion. La dose médiane de Breyanzi était de  $99,9 \times 10^6$  lymphocytes T viables CAR positifs (plage : 97 à  $103 \times 10^6$  lymphocytes T viables CAR positifs). Dans le bras Breyanzi, une chimiothérapie d'attente était autorisée entre l'aphérèse et le début de la chimiothérapie de lymphodéplétion. Tous les patients randomisés dans le bras du traitement standard devaient recevoir 3 cycles d'immunochimiothérapie de rattrapage (rituximab, dexaméthasone, cytarabine et cisplatine [R-DHAP], rituximab, ifosfamide, carboplatine et étoposide [R-ICE] ou rituximab, gemcitabine, dexaméthasone et

cisplatine [R-GDP]). Les patients répondeurs (RC et RP) après 3 cycles devaient passer à une CTHD et à une GCSH autologue. Les patients recevant le traitement standard étaient autorisés à recevoir Breyanzi s'ils ne parvenaient pas à obtenir une RC ou une RP après 3 cycles d'immunochimiothérapie, s'ils présentaient une progression de la maladie à tout moment ou si le patient devait débiter un nouveau traitement en raison de problèmes d'efficacité.

Parmi les 92 patients ayant fait l'objet d'une leucaphérèse, 89 ont reçu Breyanzi et 1 patient a reçu un produit non conforme. Deux patients n'ont pas reçu Breyanzi. Parmi ces 2 patients, l'un n'a pas reçu Breyanzi en raison d'un problème de fabrication et l'autre a retiré son consentement avant le traitement. Dans le bras du traitement standard, 91 patients (98,9 %) ont débuté le traitement. Un patient (1,1 %) a retiré son consentement avant de débiter le traitement. Quarante-trois patients (47 %) ont terminé l'immunochimiothérapie et le traitement par CTHD. Quarante-huit patients (53 %) ont reçu une immunochimiothérapie de rattrapage mais n'ont pas poursuivi pour recevoir la CTHD et la GCSH.

Dans le bras Breyanzi, le délai médian entre la leucaphérèse et la disponibilité du produit était de 26 jours (intervalle : 19 à 84 jours) et le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion était de 36 jours (intervalle : 25 à 91 jours).

Le tableau 4 résume les caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'essai TRANSFORM.

**Tableau 4. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude TRANSFORM (Population ITT)**

| Caractéristique                             | Traitement standard<br>(N = 92) | Breyanzi<br>(N = 92) | Total<br>(N = 184) |
|---------------------------------------------|---------------------------------|----------------------|--------------------|
| Âge médian, ans (intervalle)                | 58,0 (29, 75)                   | 60,0 (20, 74)        | 59,0 (20, 75)      |
| ≥ 65 ans, n (%)                             | 23 (25,0)                       | 36 (39,1)            | 59 (32,1)          |
| ≥ 75 ans, n (%)                             | 2 (2,2)                         | 0                    | 2 (1,1)            |
| Sexe, n (%)                                 |                                 |                      |                    |
| Hommes                                      | 61 (66,3)                       | 44 (47,8)            | 105 (57,1)         |
| Femmes                                      | 31 (33,7)                       | 48 (52,2)            | 79 (42,9)          |
| Statut de performance ECOG                  |                                 |                      |                    |
| ECOG 0, n (%)                               | 49 (53,3)                       | 47 (51,1)            | 96 (52,2)          |
| ECOG 1, n (%)                               | 41 (44,6)                       | 44 (47,8)            | 85 (46,2)          |
| ECOG 2, n (%)                               | 2 (2,2)                         | 1 (1,1)              | 3 (1,6)            |
| Sous-type histologique de la maladie, n (%) |                                 |                      |                    |
| LDGCB non spécifié                          | 49 (53,3)                       | 53 (57,6)            | 102 (55,4)         |
| LDGCB issu d'un lymphome indolent           | 8 (8,7)                         | 7 (7,6)              | 15 (8,2)           |

| Caractéristique                                                         | Traitement standard<br>(N = 92) | Breyanzi<br>(N = 92) | Total<br>(N = 184) |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------|--------------------|
| Lymphome de haut grade à cellules B                                     | 21 (22,8)                       | 22 (23,9)            | 43 (23,4)          |
| LMPGCB                                                                  | 10 (10,9)                       | 8 (8,7)              | 18 (9,8)           |
| LF3B                                                                    | 0                               | 1 (1,1)              | 1 (0,5)            |
| Lymphome à grandes cellules B riche en cellules T/histiocytes           | 4 (4,3)                         | 1 (1,1)              | 5 (2,7)            |
| Maladie chimioréfractaire <sup>a</sup> , n (%)                          | 18 (19,6)                       | 25 (27,2)            | 43 (23,4)          |
| Maladie réfractaire <sup>b</sup> , n (%)                                | 68 (73,9)                       | 67 (72,8)            | 135 (73,4)         |
| Maladie en rechute <sup>c</sup> , n (%)                                 | 24 (26,1)                       | 25 (27,2)            | 49 (26,6)          |
| Atteinte confirmée du SNC, n (%)                                        | 3 (3,3)                         | 1 (1,1)              | 4 (2,2)            |
| Réponse complète jamais atteinte avec les traitements antérieurs, n (%) | 64 (69,6)                       | 62 (67,4)            | 126 (68,5)         |

- a. Chimioréfractaire se définit comme une maladie stable (MS) ou une progression de la maladie (PM) pendant le dernier schéma contenant une chimiothérapie.
- b. Le statut était réfractaire si le patient obtenait une MS, une PM, une RP ou une RP avec une rechute avant 3 mois.
- c. Le statut était en rechute si le patient obtenait une RC avec une rechute pendant ou après une durée d'au moins 3 mois, sans dépasser 12 mois.

L'étude a démontré des améliorations statistiquement significatives pour le critère d'évaluation principal de la survie sans événement (SSE) et pour les critères d'évaluation secondaires principaux du taux de réponse complète (TRC) et de la survie sans progression (SSP) chez les patients randomisés pour recevoir Breyanzi par rapport à ceux recevant le traitement standard. L'efficacité était basée sur la SSE, déterminée par un comité d'évaluation indépendant (CEI) à l'aide des critères de Lugano de 2014 (tableau 5, figure 1). La SSE était définie comme le délai entre la randomisation et le décès toutes causes confondues, la progression de la maladie, l'incapacité à obtenir une RC ou une RP dans les 9 semaines suivant la randomisation (après 3 cycles d'immuno-chimiothérapie de rattrapage et 5 semaines après la perfusion de Breyanzi) ou l'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique en raison de problèmes d'efficacité, selon la première éventualité.

La médiane de survie sans événement était de 10,1 mois (IC à 95 % : 6,1 à non évaluable) chez les patients recevant Breyanzi, par rapport à 2,3 mois (IC à 95 % : 2,2 à 4,3) chez les patients ayant reçu le traitement standard. Parmi les 92 patients du bras Breyanzi, 61 ont obtenu une RC, 22 avaient au départ une maladie stable (4 patients) ou une RP (18 patients).

**Tableau 5. Étude TRANSFORM : taux de réponse, durée de la réponse chez les patients atteints d'un LDGCB en rechute ou réfractaire (Population ITT)**

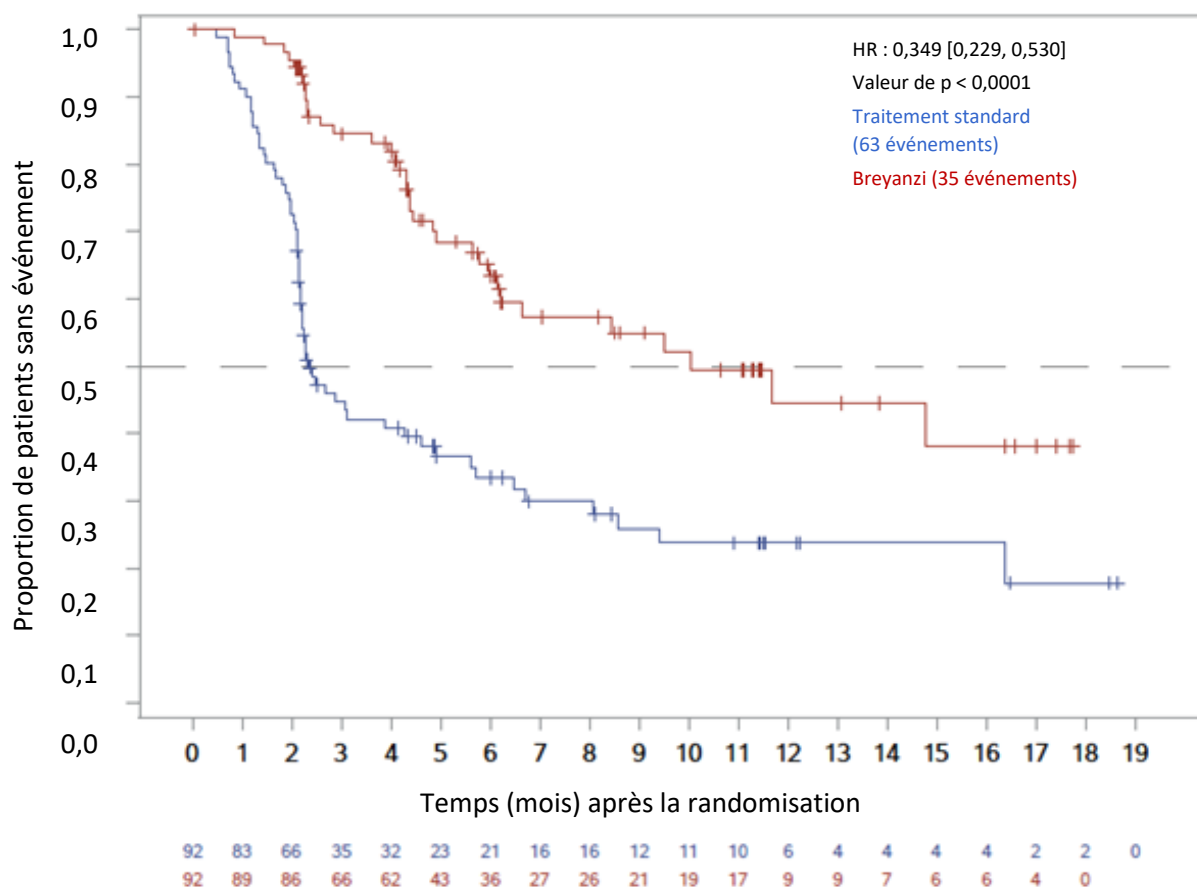
|                                                    | Traitement standard<br>(N = 92) | Breyanzi<br>(N = 92) |
|----------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| <b>Survie sans événement<sup>a</sup> (mois)</b>    |                                 |                      |
| Médiane (mois)                                     | 2,3                             | 10,1                 |
| [IC à 95 %]                                        | (2,2, 4,3)                      | (6,1, NE)            |
| Hazard ratio [IC à 95 %] <sup>b</sup>              | -                               | 0,349 [0,229, 0,530] |
| Valeur de p unilatérale                            | -                               | < 0,0001             |
| <b>Taux de réponse complète<sup>a</sup>, n (%)</b> | 36 (39,1 %)                     | 61 (66,3 %)          |
| Valeur de p unilatérale <sup>c</sup>               | -                               | < 0,0001             |
| [IC à 95 %] <sup>c</sup>                           | [29,1 %, 49,9 %]                | [55,7 %, 75,8 %]     |
| <b>Survie sans progression<sup>a</sup> (mois)</b>  |                                 |                      |
| Médiane (mois)                                     | 5,7                             | 14,8                 |
| [IC à 95 %]                                        | (3,9, 9,4)                      | (6,6, NE)            |
| Hazard ratio [IC à 95 %] <sup>b</sup>              | -                               | 0,406 [0,250, 0,659] |
| Valeur de p unilatérale                            | -                               | 0,0001               |
| <b>Survie globale (mois)</b>                       |                                 |                      |
| Médiane                                            | 16,4                            | NE                   |
| [IC à 95 %]                                        | (11, NE)                        | (15,8, NE)           |
| Hazard ratio [IC à 95 %] <sup>b</sup>              | -                               | 0,509 [0,258, 1,004] |
| Valeur de p unilatérale                            | -                               | 0,0257               |
| <b>Nombre de répondeurs</b>                        | 44                              | 79                   |
| <b>Durée de réponse (mois)</b>                     |                                 |                      |
| Médiane                                            | 14,5                            | 12,6                 |
| [IC à 95 %]                                        | [4,2 %, NE]                     | [5,7 %, NE]          |
| Censurés, n (%)                                    | 28 (30,4 %)                     | 57 (62,0 %)          |
| <b>Nombre de répondeurs</b>                        | 36                              | 61                   |
| <b>Durée de la réponse complète (mois)</b>         |                                 |                      |
| Médiane                                            | 14,5                            | NE                   |
| [IC à 95 %]                                        | [4,7 %, NE]                     | [6,8 %, NE]          |
| Censurés, n (%)                                    | 24 (26,1 %)                     | 47 (51,1 %)          |

NE = non évaluable ; IC = intervalle de confiance

a. Selon les critères de Lugano, évalué par un CEI

- b. D'après un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié
- c. Test de Cochran-Mantel-Haenszel

**Figure 1** Graphe de Kaplan-Meier de la survie sans événement d'après l'évaluation du CEI (Population ITT)



HR : hazard ratio (stratifié), valeur de p (unilatérale)

### **Population pédiatrique**

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études sur Breyanzi dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique chez les enfants pesant au moins 6 kg dans le traitement de néoplasmes à cellules B matures (voir rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'utilisation pédiatrique).

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Après la perfusion, Breyanzi a montré une expansion initiale, suivie d'un déclin bi-exponentiel. Breyanzi est resté présent dans le sang périphérique pendant 2 ans maximum.

Chez les patients ayant reçu une ligne antérieure de traitement pour un LDGCB (TRANSFORM), la Cmax médiane chez les patients répondeurs (N = 76) et non répondeurs (N = 7) était respectivement de 33 285 vs 95 618 copies/µg. L'ASC<sub>0-28j</sub> médiane chez les patients répondeurs et non répondeurs était respectivement de 268 887 vs 733 406 jours\*copies/µg.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Aucune étude de génotoxicité ou de cancérogénèse n'a été réalisée avec Breyanzi.

Les études d'expansion in vitro menées chez des donneurs sains et des patients n'ont révélé aucun signe de transformation et/ou d'immortalisation, ni d'intégration préférentielle près des gènes concernés dans les lymphocytes T de Breyanzi.

Compte tenu de la nature du produit, il n'a pas été conduit d'études non cliniques sur la fertilité, la reproduction et le développement.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Cryostor CS10  
Chlorure de sodium  
Gluconate de sodium  
Acétate de sodium trihydraté  
Chlorure de potassium  
Chlorure de magnésium  
Albumine humaine  
N acétyl-DL-tryptophane  
Acide caprylique  
Eau pour préparations injectables

### **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3. Durée de conservation**

Flacon non ouvert stocké dans la phase vapeur de l'azote liquide

13 mois.

Après décongélation

Le produit doit être administré immédiatement après décongélation. La durée de conservation après décongélation ne doit pas dépasser 2 heures à température ambiante (15 °C à 25 °C).

Ne pas recongeler.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Breyanzi doit être conservé et transporté congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide ( $\leq -130$  °C) et doit rester congelé jusqu'à ce que le patient soit prêt à recevoir le traitement afin de garantir que des cellules viables sont disponibles pour administration au patient. Ne pas recongeler après décongélation.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation, voir rubrique 6.3.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Breyanzi est fourni dans des flacons de cryoconservation composés de copolymère oléfine cyclique. Chaque flacon de 5 mL contient 4,6 mL de dispersion cellulaire.

Les lymphocytes T viables CAR positifs (composant cellulaire CD8+ ou CD4+) sont présentés dans des boîtes individuelles contenant jusqu'à 4 flacons de chaque composant, selon la concentration de lymphocytes T viables CAR positifs dans chaque médicament cryopréservé.

Les boîtes des composants cellulaires CD8+ et CD4+ sont emballées ensemble dans une seule boîte.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

### **Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament**

- Dans l'établissement de santé, Breyanzi doit être transporté dans des récipients fermés, résistants et étanches.
- Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de santé qui manipulent Breyanzi doivent prendre des précautions appropriées (port de gants, vêtements et lunettes de protection) afin d'éviter la transmission éventuelle de maladies infectieuses.

### **Préparation avant l'administration**

#### *Avant la décongélation des flacons*

- Confirmer l'identité du patient d'après les identifiants apposés sur l'emballage.
- Breyanzi est composé de lymphocytes T viables CAR positifs formulés en composants cellulaires CD8+ et CD4+ séparés ; un certificat de libération pour perfusion (certificat RfIC) distinct est disponible pour chaque composant cellulaire. Lire le certificat RfIC (placé à l'intérieur de l'emballage) pour de plus amples informations sur le nombre de seringues qu'il vous faudra et le volume de composants cellulaires CD8+ et CD4+ que vous devrez administrer (les étiquettes des seringues sont fournies avec le certificat RfIC).
- Confirmer l'heure de la perfusion à l'avance et déterminer le début de la décongélation de Breyanzi afin que le produit soit disponible pour perfusion au moment où le patient est prêt.

**Remarque :** une fois que les flacons de lymphocytes T viables CAR positifs (composants cellulaires CD8+ et CD4+) sont sortis du lieu de stockage à l'état congelé, la décongélation doit être menée à son terme et les cellules administrées dans les 2 heures.

#### *Décongélation des flacons*

- Confirmer l'identité du patient d'après les identifiants apposés sur la boîte extérieure et le certificat de libération pour perfusion (certificat RfIC).
- Sortir les boîtes de composants cellulaires CD8+ et CD4+ de la boîte extérieure.
- Ouvrir chaque boîte et inspecter visuellement le ou les flacons. En cas de détérioration, contacter le laboratoire pharmaceutique.
- Sortir avec précaution les flacons des boîtes, les placer sur un tapis de protection et les laisser décongeler à température ambiante. Décongeler tous les flacons en même temps. **Veiller à garder séparés les composants cellulaires CD8+ et CD4+.**

#### *Préparation de la dose*

- En fonction de la concentration des lymphocytes T viables CAR positifs pour chaque composant, il peut arriver que plusieurs flacons de chaque composant cellulaire CD8+ et CD4+ soient

nécessaires pour obtenir la dose complète. Une seringue distincte doit être préparée pour chaque flacon de composant cellulaire CD8+ ou CD4+ reçu.

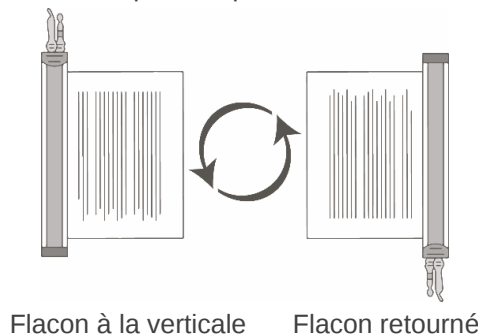
**Remarque : le volume à prélever et perfuser peut être différent pour chaque composant.**

- Chaque flacon de 5 mL contient un volume total extractible de 4,6 mL de lymphocytes T des composants cellulaires CD8+ ou CD4+. Le certificat de libération pour perfusion (certificat RfIC) de chaque composant indique le volume (mL) de cellules à prélever dans chaque seringue. Utiliser la plus petite seringue à embout Luer Lock nécessaire (1 mL à 5 mL) pour prélever le volume spécifié dans chaque flacon. L'utilisation d'une seringue de 5 mL pour les volumes inférieurs à 3 mL n'est pas recommandée.
- **Commencer par préparer la ou les seringues de composant cellulaire CD8+.** Confirmer que les identifiants du patient sur l'étiquette de la seringue du composant cellulaire CD8+ correspondent aux identifiants présents sur l'étiquette du flacon du composant cellulaire CD8+. Coller les étiquettes de la ou des seringues de composant cellulaire CD8+ sur la ou les seringues avant de prélever le volume requis dans la ou les seringues.
- Répéter la même procédure pour le composant cellulaire CD4+.

**Remarque :** il est important de confirmer que le volume prélevé pour chaque composant cellulaire correspond au volume spécifié dans les certificats de libération pour perfusion (certificats RfIC) respectifs.

Le prélèvement du volume de cellules requis de chaque flacon dans une seringue distincte doit être réalisé en suivant les instructions ci-après :

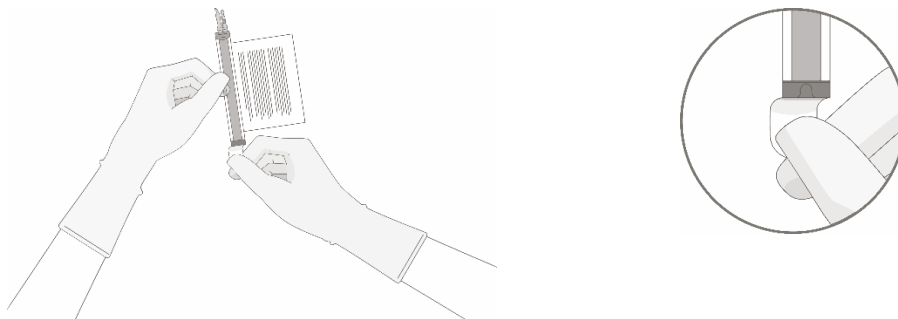
1. Maintenir le ou les flacons décongelés à la verticale et retourner doucement le ou les flacons pour mélanger le produit cellulaire. Si des agrégats sont visibles, continuer à retourner le ou les flacons jusqu'à ce que les agrégats aient disparu et que les cellules soient en suspension homogène.



2. Inspecter le ou les flacons décongelés pour écarter tout risque de fuite ou de dommages. Ne pas utiliser les flacons s'ils sont endommagés ou si les agrégats ne se dispersent pas ; contacter le laboratoire pharmaceutique. Le liquide des flacons doit être légèrement opaque à opaque, incolore à jaune ou brun-jaune.

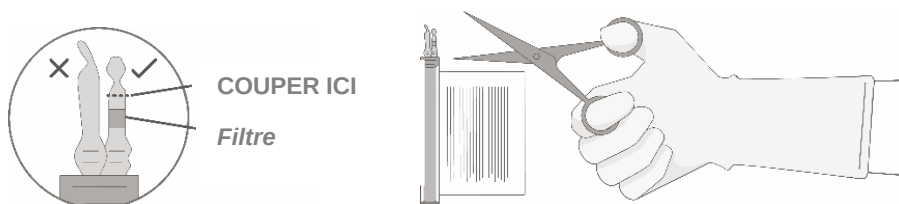
3. Retirer la protection en polyaluminium (si elle est présente) du fond du flacon et essuyer le septum avec une lingette alcoolisée. Laisser sécher à l'air libre avant de poursuivre.

**REMARQUE :** l'absence de la protection en polyaluminium n'a pas d'effet sur la stérilité du flacon.

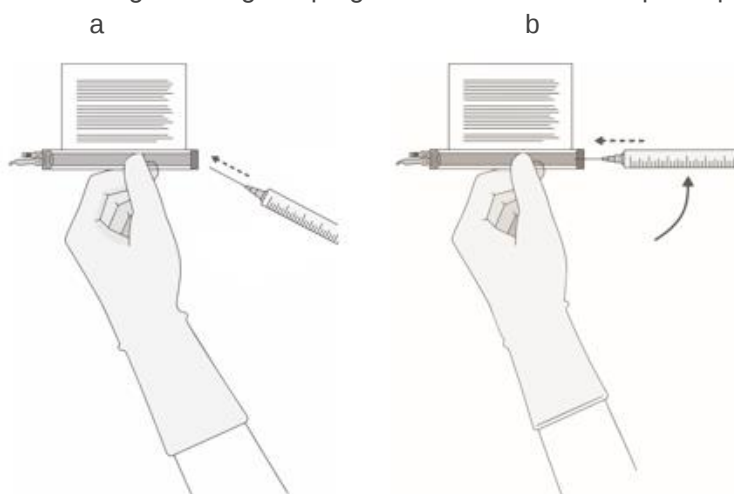


4. Maintenir le ou les flacons à la verticale, couper le sceau sur la tubulure sur la partie supérieure du flacon juste au-dessus du filtre pour ouvrir le trou d'aération du flacon.

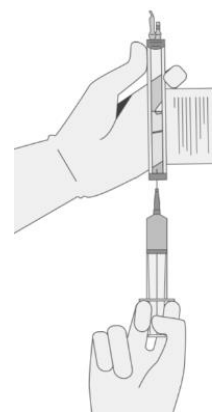
**REMARQUE :** attention à sélectionner la tubulure correcte dotée d'un filtre. Ne couper QUE la tubulure avec filtre.



5. Se munir d'une aiguille de 20 G, 1 à 1,5 po, avec le biseau de l'aiguille à distance du septum du port d'aspiration.
  - a. Insérer l'aiguille dans le septum en faisant un angle de 45° à 60° afin de transpercer le septum du port d'aspiration.
  - b. Augmenter l'angle de l'aiguille progressivement à mesure qu'elle pénètre dans le flacon.



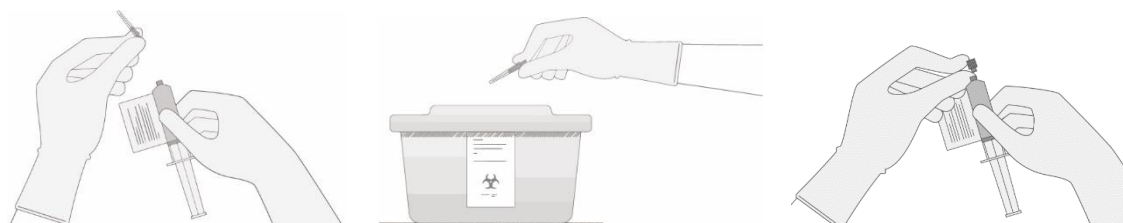
6. SANS aspirer d'air dans la seringue, prélever lentement le volume ciblé (précisé dans le certificat de libération pour perfusion [certificat RfIC]).



7. Inspecter soigneusement la seringue pour visualiser les résidus éventuels avant de poursuivre. Si des résidus sont présents, contacter le laboratoire pharmaceutique.
8. S'assurer que le volume de composant cellulaire CD8+/CD4+ correspond au volume indiqué pour le composant correspondant dans le certificat de libération pour perfusion (certificat RfIC).

Une fois le volume vérifié, placer le flacon et la seringue en position horizontale et sortir la seringue/aiguille du flacon.

Retirer avec précaution l'aiguille de la seringue par l'embase et placer un capuchon sur la seringue.



9. Maintenir le flacon à l'horizontale et le replacer dans la boîte pour éviter les fuites du flacon.
10. Éliminer toute portion résiduelle de Breyanzi non utilisée.

### **Administration**

Pour des informations supplémentaires sur l'administration, voir rubrique 4.2.

- Rincer l'intégralité de la tubulure avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant et après l'administration de chaque composant cellulaire CD8+ ou CD4+.
- Administrer le composant cellulaire CD8+ en premier. Tout le volume du composant cellulaire CD8+ est administré par voie intraveineuse à un débit de perfusion d'environ 0,5 mL/minute par l'intermédiaire du site d'injection en Y (perfuseur piggyback) ou du port le plus proche.
- Si plusieurs seringues sont nécessaires pour obtenir une dose complète du composant cellulaire CD8+, administrer le volume de chaque seringue à la suite sans pause entre le contenu des différentes seringues (sauf s'il existe une raison clinique justifiant de suspendre la dose, par exemple une réaction à la perfusion). Une fois le composant cellulaire CD8+ administré, rincer la tubulure avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
- Administrer le composant CD4+ immédiatement à la suite de l'administration du composant cellulaire CD8+, en suivant les mêmes étapes et en conservant le même débit de perfusion que

ceux décrits pour le composant cellulaire CD8+. Après l'administration du composant CD4+, perfuser une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) en quantité suffisante pour rincer la tubulure et toute la longueur du cathéter intraveineux (IV). La durée de perfusion est variable et sera généralement inférieure à 15 minutes pour chaque composant.

### **Précautions à suivre pour l'élimination du médicament**

Le médicament non utilisé et tous les matériels ayant été en contact avec Breyanzi (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés en tant que déchet potentiellement infectieux, conformément aux recommandations locales applicables aux déchets d'origine humaine.

### **Exposition accidentelle**

En cas d'exposition accidentelle, il convient de respecter les recommandations locales applicables à la manipulation des produits d'origine humaine. Les surfaces de travail et le matériel qui peuvent avoir été en contact avec Breyanzi doivent être décontaminés à l'aide d'un désinfectant approprié.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE**

**Bristol-Myers Squibb SAS**

3 rue Joseph Monier

92500 Rueil-Malmaison

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE**

34009 550 895 3 7

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I – Uniquement sur ordonnance

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

## ETIQUETAGE

### MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

#### BOÎTE EXTERIEURE

### NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**Breyanzi 1,1 à  $70 \times 10^6$  cellules/mL / 1,1 à  $70 \times 10^6$  cellules/mL, dispersion pour perfusion  
lisocabtagene maraleucel (lymphocytes T viables CAR positifs)**

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés avec un vecteur lentiviral codant un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19 consistant en composants cellulaires CD8+ et CD4+ au dosage de 1,1 à  $70 \times 10^6$  lymphocytes T viables CAR positifs pour chaque composant

Ce médicament contient des cellules d'origine humaine.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi : Cryostor CS10, chlorure de sodium, gluconate de sodium, acétate de sodium trihydraté, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, albumine humaine, N-acétyl-DL-tryptophane, acide caprylique, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

Contient :

1 à 4 flacons de composant cellulaire CD8+ et 1 à 4 flacons de composant cellulaire CD4+.

Contenu : 4,6 mL de dispersion cellulaire/flacon.

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

Ne pas irradier.

Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.

Lire la notice et le certificat de libération pour perfusion avant utilisation.

STOP. Vérifier l'identité du patient avant la perfusion.

**Administrar le composant cellulaire CD8+ en premier.**

#### 6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

## 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Pour utilisation autologue uniquement.

## 8. DATE DE PEREMPTION

|     | Composant cellulaire<br>CD8+ | Composant cellulaire<br>CD4+ |
|-----|------------------------------|------------------------------|
| EXP |                              |                              |

## 9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Stocker et transporter le produit congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide ( $\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Ne pas recongeler.

## 10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux recommandations locales relatives au traitement des déchets d'origine humaine.

## 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

**Bristol-Myers Squibb SAS**

3 rue Joseph Monier

92 500 Rueil-Malmaison

## 12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

34009 550 895 3 7

## 13. NUMERO DU LOT

Confirmer l'identité du patient

SEC :

Prénom :

Nom :

Date de naissance :

JOIN :

ID Aph/DIN :

|     | Composant cellulaire<br>CD8+ | Composant cellulaire<br>CD4+ |
|-----|------------------------------|------------------------------|
| Lot |                              |                              |

#### 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I – Uniquement sur ordonnance

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

#### 15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

#### 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

#### 17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

#### 18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

#### PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

[pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques]

Le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) peut être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

[pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire]

Le pictogramme mentionné au II de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets sur la capacité à conduire) peut être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA BOÎTE INTERIEURE

### BOÎTE (COMPOSANT CELLULAIRE CD8+)

## NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Breyanzi 1,1 à  $70 \times 10^6$  cellules/mL / 1,1 à  $70 \times 10^6$  cellules/mL, dispersion pour perfusion  
lisocabtagene maraleucel (lymphocytes T viables CAR positifs)

### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés avec un vecteur lentiviral codant un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19.

#### Composant cellulaire CD8+

Flacon contenant 5,1 à  $322 \times 10^6$  lymphocytes T viables CAR positifs dans 4,6 mL  
(1,1 à  $70 \times 10^6$  cellules/mL)

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi : Cryostor CS10, chlorure de sodium, gluconate de sodium, acétate de sodium trihydraté, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, albumine humaine, NacétylDLtryptophane, acide caprylique, eau pour préparations injectables. Voir la boîte extérieure et la notice pour plus d'informations.

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

1 à 4 flacons de lymphocytes T viables CAR positifs (**composant cellulaire CD8+**)

Contenu : 4,6 mL de dispersion cellulaire/flacon.

### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

Ne pas irradier.

Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.

Lire l'étiquette de la boîte extérieure, le certificat de libération pour perfusion et la notice avant utilisation.

**1. CD8+ : à administrer en premier**

### 6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Pour utilisation autologue uniquement.

## 8. DATE DE PEREMPTION

EXP

## 9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Stocker et transporter le produit congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide ( $\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Ne pas recongeler.

## 10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux recommandations locales relatives au traitement des déchets d'origine humaine.

## 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

**Bristol-Myers Squibb SAS**

3 rue Joseph Monier

92 500 Rueil-Malmaison

## 12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

34009 550 895 3 7

## 13. NUMERO DU LOT

Confirmer l'identité du patient

Prénom :

Nom :

Date de naissance :

JOIN :

ID Aph/DIN :

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Sans objet.

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

## 17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b> |
|------------------------------------------------------------------|

Sans objet.

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA BOITE INTERIEURE

### BOÎTE (COMPOSANT CELLULAIRE CD4+)

## NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Breyanzi 1,1 à  $70 \times 10^6$  cellules/mL / 1,1 à  $70 \times 10^6$  cellules/mL, dispersion pour perfusion  
lisocabtagene maraleucel (lymphocytes T viables CAR positifs)

### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés avec un vecteur lentiviral codant un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19.

#### Composant cellulaire CD4+

Flacon contenant 5,1 à  $322 \times 10^6$  lymphocytes T viables CAR positifs dans 4,6 mL  
(1,1 à  $70 \times 10^6$  cellules/mL)

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi : Cryostor CS10, chlorure de sodium, gluconate de sodium, acétate de sodium trihydraté, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, albumine humaine, N-acétyl-DL-tryptophane, acide caprylique, eau pour préparations injectables. Voir la boîte extérieure et la notice pour plus d'informations.

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

1 à 4 flacons de lymphocytes T viables CAR positifs (**composant cellulaire CD4+**)

Contenu : 4,6 mL de dispersion cellulaire/flacon.

### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

Ne pas irradier.

Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.

Lire l'étiquette de la boîte extérieure, le certificat de libération pour perfusion et la notice avant utilisation.

**2. CD4+ : à administrer en second**

### 6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Pour utilisation autologue uniquement.

### 8. DATE DE PEREMPTION

EXP

## 9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Stocker et transporter le produit congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide ( $\leq -130^{\circ}\text{C}$ ).  
Ne pas recongeler.

## 10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux recommandations locales relatives au traitement des déchets d'origine humaine.

## 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

**Bristol-Myers Squibb SAS**  
3 rue Joseph Monier  
92 500 Rueil-Malmaison

## 12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

34009 550 895 3 7

## 13. NUMERO DU LOT

Confirmer l'identité du patient  
Prénom :  
Nom :  
Date de naissance :  
JOIN :  
ID Aph/DIN :

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Sans objet.

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

## 17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

## 18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**ETIQUETTE DU FLACON (COMPOSANT CELLULAIRE CD8+)**

**NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Breyanzi 1,1 à  $70 \times 10^6$  cellules/mL / 1,1 à  $70 \times 10^6$  cellules/mL, perfusion

lisocabtagene maraleucel (lymphocytes T viables CAR positifs)

IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

1. CD8+ : à administrer en premier

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Confirmer l'identité du patient

Prénom :

Nom :

Date de naissance :

JOIN :

ID Aph/DIN :

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

**Composant cellulaire CD8+** 5,1 à  $322 \times 10^6$  cellules/4,6 mL

**6. AUTRE**

Pour usage autologue uniquement.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**ETIQUETTE DU FLACON (COMPOSANT CELLULAIRE CD4+)**

**NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Breyanzi 1,1 à  $70 \times 10^6$  cellules/mL / 1,1 à  $70 \times 10^6$  cellules/mL, perfusion

lisocabtagene maraleucel (lymphocytes T viables CAR positifs)

IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

2. CD4+ : à administrer en second

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Confirmer l'identité du patient

Prénom :

Nom :

Date de naissance :

JOIN :

ID Aph/DIN :

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

**Composant cellulaire CD4+** 5,1 à  $322 \times 10^6$  cellules/4,6 mL

**6. AUTRE**

Pour usage autologue uniquement.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CERTIFICAT DE LIBÉRATION POUR PERFUSION (CERTIFICAT RFIC) INCLUS AVEC CHAQUE ENVOI POUR UN SEUL PATIENT**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Breyanzi 1,1 à  $70 \times 10^6$  cellules/mL / 1,1 à  $70 \times 10^6$  cellules/mL, dispersion pour perfusion  
lisocabtagene maraleucel (lymphocytes T viables CAR positifs)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés avec un vecteur lentiviral codant un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19 consistant en composants cellulaires CD8+ et CD4+ au dosage de 1,1 à  $70 \times 10^6$  lymphocytes T viables CAR positifs pour chaque composant.

**3. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

Dispersion pour perfusion

1 à 4 flacons de lymphocytes T viables CAR positifs

Contenu : 4,6 mL de dispersion cellulaire/flacon.

**Composant cellulaire CD8+**

**Composant cellulaire CD4+**

Flacon contenant 5,1 à  $322 \times 10^6$  lymphocytes T viables CAR positifs dans 4,6 mL (1,1 à  $70 \times 10^6$  cellules/mL).

**Dose du médicament :**

Se reporter aux informations sur le produit pour connaître les instructions de dosage complètes. Une fiche de vérification de la dose est fournie à la fin de ce certificat de libération pour perfusion (certificat RfIC).

|                                                                                                                                         |                                                                      |                                                     |                  |                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Dose</b>                                                                                                                             | [champ variable] $\times 10^6$ lymphocytes T viables CAR positifs    |                                                     |                  |                                                     |
| <b>Concentration en lymphocytes T viables CAR positifs</b>                                                                              | [champ variable] $\times 10^6$ lymphocytes T viables CAR positifs/mL |                                                     |                  |                                                     |
| <b>Volume total à administrer</b>                                                                                                       | [champ variable] mL                                                  | Nombre de flacons nécessaires :                     |                  | [champ variable]                                    |
| <b>Volume à administrer à partir de chaque flacon</b>                                                                                   | Premier flacon                                                       | [champ variable] mL                                 | Troisième flacon | [champ variable] mL ou <input type="checkbox"/> S.O |
|                                                                                                                                         | Deuxième flacon                                                      | [champ variable] mL ou <input type="checkbox"/> S.O | Quatrième flacon | [champ variable] mL ou <input type="checkbox"/> S.O |
| <b>Important :</b> utiliser une seringue par flacon. S'assurer que seul le « volume à administrer à partir chaque flacon » est perfusé. |                                                                      |                                                     |                  |                                                     |

**Étiquette(s) de la/des seringue(s) incluse(s) dans cet emballage**

**Volumes de perfusion du composant cellulaire CD8+ par seringue et étiquettes de seringues**

## Volumes de perfusion du composant cellulaire CD4+ par seringue et étiquettes de seringues

Remarque : utiliser une seringue par flacon. S'assurer que seul le « volume à administrer à partir de chaque flacon » est perfusé.

|                                                                     |                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Volume de la première seringue<br>[champ variable] mL               | Coller ici l'étiquette de la seringue n° 1 du<br>composant cellulaire CD8+<br>Coller ici l'étiquette de la seringue n° 1 du<br>composant cellulaire CD4+<br>Soulever ici |
| Volume de la deuxième seringue<br>[champ variable] mL OU SUPPRIMER  | Coller ici l'étiquette de la seringue n° 2 du<br>composant cellulaire CD8+<br>Coller ici l'étiquette de la seringue n° 2 du<br>composant cellulaire CD4+<br>Soulever ici |
| Volume de la troisième seringue<br>[champ variable] mL OU SUPPRIMER | Coller ici l'étiquette de la seringue n° 3 du<br>composant cellulaire CD8+<br>Coller ici l'étiquette de la seringue n° 3 du<br>composant cellulaire CD4+<br>Soulever ici |
| Volume de la quatrième seringue<br>[champ variable] mL OU SUPPRIMER | Coller ici l'étiquette de la seringue no 4 du<br>composant cellulaire CD8+<br>Coller ici l'étiquette de la seringue n° 4 du<br>composant cellulaire CD4+<br>Soulever ici |

## 4. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire les informations sur le produit avant utilisation.

Voie intraveineuse.

Ne pas irradier.

Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.

Lire l'étiquette de la boîte extérieure, le certificat de libération pour perfusion (certificat RfIC) et la notice avant utilisation.

## 5. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

CONSERVER CE DOCUMENT ET L'AVOIR À DISPOSITION LORS DE LA PRÉPARATION POUR L'ADMINISTRATION DE BREYANZI.

En cas de doute ou de question, appeler :

Conserver une copie de ce document dans le dossier médical du patient.

Pour usage autologue uniquement.

## 6. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Stocker et transporter le produit congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide ( $\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).  
Ne pas recongeler.

## 7. DATE DE PÉREMPTION

Informations concernant le médicament

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Fabriqué par :        |  |
| Date de fabrication : |  |
| Date de péremption :  |  |

## 8. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux recommandations locales relatives au traitement des déchets d'origine humaine.

## 9. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Informations concernant le patient

|                     |  |              |  |
|---------------------|--|--------------|--|
| Prénom :            |  | Nom :        |  |
| Date de naissance : |  | Lot :        |  |
| JOIN :              |  | Aph ID/DIN : |  |
| SEC :               |  |              |  |

## 10. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE MARCHÉ

**Bristol-Myers Squibb SAS**  
3 rue Joseph Monier  
92 500 Rueil-Malmaison

## 11. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

34009 550 895 3 7

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### Dénomination du médicament

**Breyanzi 1,1 à 70 × 10<sup>6</sup> cellules/mL / 1,1 à 70 × 10<sup>6</sup> cellules/mL, dispersion pour perfusion**  
**lisocabtagene maraleucel (lymphocytes T viables CAR [récepteur antigénique chimérique] positifs)**

### Encadré

- **Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.**
- **Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra une carte patient. Lisez-la attentivement et suivez les instructions indiquées.
- Montrez toujours la carte patient à votre médecin ou à l'infirmier/ère lorsque vous le/la consultez ou si vous êtes hospitalisé(e).
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Breyanzi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Breyanzi
3. Comment est administré Breyanzi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Breyanzi
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

## 1. QU'EST-CE QUE BREYANZI ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

### Qu'est-ce que Breyanzi

Breyanzi contient la substance active lisocabtagene maraleucel, un type de traitement appelé « thérapie cellulaire avec des cellules génétiquement modifiées ».

Breyanzi est fabriqué à partir de vos propres globules blancs. Cela implique le prélèvement d'une certaine quantité de votre sang et la séparation des globules blancs, puis l'envoi des globules blancs à un laboratoire afin qu'ils puissent être modifiés pour la fabrication de Breyanzi.

### Dans quels cas Breyanzi est-il utilisé

Breyanzi est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un lymphome, un cancer du sang qui touche votre tissu lymphatique et entraîne la prolifération incontrôlée de vos globules blancs. Breyanzi est utilisé pour :

- Le lymphome diffus à grandes cellules B
- Le lymphome de haut grade à cellules B
- Le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B

• .

Ce traitement est utilisé dans l'année suivant un traitement antérieur lorsqu'il n'a pas fonctionné ou ne fonctionne plus et si vous êtes éligibles à recevoir une greffe de cellules souches sanguines.

### **Comment agit Breyanzi**

- Les cellules de Breyanzi ont été génétiquement modifiées pour reconnaître les cellules du lymphome dans votre corps.
- Lorsque ces cellules sont réintroduites dans votre sang, elles sont capables de reconnaître et d'attaquer les cellules du lymphome.

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE RECEVOIR BREYANZI**

### **Ne recevez jamais Breyanzi si :**

- vous êtes allergique à l'un des composants de ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez être allergique, demandez l'avis de votre médecin ;
- vous ne pouvez pas recevoir un traitement (appelé chimiothérapie lymphodéplétive) destiné à réduire le nombre de globules blancs dans votre sang (voir aussi rubrique 3, « Comment Breyanzi vous sera administré »).

### **Avertissements et précautions**

#### **Avant de recevoir Breyanzi, vous devez prévenir votre médecin si :**

- vous avez des problèmes pulmonaires ou cardiaques ;
- vous souffrez d'une tension artérielle basse ;
- vous avez une infection ou une autre affection inflammatoire. L'infection sera traitée avant que vous ne receviez Breyanzi ;
- vous avez subi une greffe de cellules souches provenant d'une autre personne au cours des 4 derniers mois. Les cellules greffées peuvent attaquer votre corps (maladie du greffon contre l'hôte), entraînant des symptômes tels qu'une éruption cutanée, des nausées, des vomissements, une diarrhée et des selles sanguinolentes ;
- vous remarquez que les symptômes de votre cancer s'aggravent. Ces symptômes comprennent une fièvre, une sensation de faiblesse, des sueurs nocturnes, une perte de poids soudaine ;
- vous avez eu une hépatite B ou C ou une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
- vous avez été vacciné(e) au cours des 6 semaines précédentes ou prévoyez de l'être au cours des prochains mois. Voir la section **Vaccins vivants** ci-dessous pour plus d'informations.

Si vous êtes concerné(e) par l'une des situations ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Breyanzi.

### **Examens et contrôles**

#### **Avant de recevoir Breyanzi, votre médecin :**

- contrôlera vos poumons, votre cœur et votre tension artérielle ;
- recherchera des signes d'infection ; toute infection sera traitée avant que vous ne receviez Breyanzi ;
- vérifiera l'absence de signes de maladie du greffon contre l'hôte, pouvant survenir après une greffe de cellules souches provenant d'une autre personne ;

- vérifiera le taux d'acide urique dans votre sang et la quantité de cellules cancéreuses dans votre sang. Ceci montrera la probabilité que vous développiez une maladie appelée syndrome de lyse tumorale. Vous pourrez recevoir des médicaments pour aider à prévenir cette maladie ;
- contrôlera si votre cancer s'aggrave ;
- recherchera une hépatite B ou C ou une infection par le VIH.

#### **Après avoir reçu Breyanzi**

- Si vous présentez certains effets indésirables graves, vous devrez informer immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère, car vous pourrez avoir besoin d'un traitement. Voir rubrique 4, Effets indésirables graves.
- Votre médecin vérifiera régulièrement votre numération sanguine car le nombre de cellules sanguines peut diminuer.
- Restez à proximité du centre de traitement où vous avez reçu Breyanzi pendant au moins 4 semaines. Voir rubriques 3 et 4.
- Ne donnez pas votre sang, vos organes, vos tissus ou vos cellules pour greffe.

Il vous sera proposé d'être inclus(e) dans un registre pendant au moins 15 ans afin de mieux comprendre les effets à long terme de Breyanzi.

#### **Enfants et adolescents**

Breyanzi ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 18 ans.

#### **Autres médicaments et Breyanzi**

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament pris sans ordonnance.

Se reporter à la rubrique 3 pour plus d'informations sur les médicaments que vous recevrez avant Breyanzi.

#### **Médicaments affectant votre système immunitaire**

Avant de recevoir Breyanzi, informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, tels que :

- Corticoïdes.

En effet, ces médicaments peuvent diminuer l'effet de Breyanzi.

#### **Autres médicaments utilisés dans le traitement du cancer**

Certains médicaments anticancéreux peuvent diminuer l'effet de Breyanzi. Votre médecin évaluera si vous avez besoin d'autres traitements contre le cancer.

#### **Vaccins vivants**

Vous ne devez pas recevoir certains vaccins appelés vaccins vivants :

- dans les 6 semaines qui précèdent la cure de chimiothérapie de courte durée (appelée chimiothérapie lymphodéplétive) pour préparer votre organisme à recevoir Breyanzi ;
- au cours du traitement par Breyanzi ;

- après le traitement, pendant la restauration de votre système immunitaire.

Si vous devez être vacciné(e), parlez-en à votre médecin.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament ou la chimiothérapie lymphodéplétive. Les effets de Breyanzi chez la femme enceinte ou allaitante ne sont pas connus, et Breyanzi pourrait être dangereux pour le fœtus ou pour votre enfant allaité.

- Si vous êtes ou pensez être enceinte après le traitement par Breyanzi, parlez-en immédiatement à votre médecin.
- Vous devez réaliser un test de grossesse avant le début du traitement. Breyanzi ne devrait être donné que si le résultat indique que vous n'êtes pas enceinte.

Parlez de la nécessité d'une contraception avec votre médecin.

Parlez de la grossesse avec votre médecin si vous avez reçu Breyanzi.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines, et n'effectuez pas d'activités nécessitant une vigilance particulière pendant au moins 8 semaines après avoir reçu le traitement. Breyanzi peut provoquer des somnolences, une diminution de l'état de conscience, une confusion et des convulsions (crises d'épilepsie).

### **Breyanzi contient du sodium, du potassium et du diméthylsulfoxyde (DMSO)**

Ce médicament contient jusqu'à 12,5 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/de table) par flacon. Cela équivaut à 0,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. Pour une dose, jusqu'à 8 flacons peuvent être utilisés, contenant au total 100 mg de sodium ou 5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Ce médicament contient jusqu'à 0,2 mmol (ou 6,5 mg) de potassium par dose. Votre médecin prendra en compte cette teneur en potassium si vos reins ne fonctionnent pas correctement ou si vous suivez un régime à teneur contrôlée en potassium.

Ce médicament contient également du DMSO qui peut provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères.

## **3. COMMENT BREYANZI VOUS SERA ADMINISTRÉ**

### **Carte patient**

- Votre médecin vous remettra une carte patient. Lisez-la attentivement et suivez les instructions indiquées.
- Montrez toujours la carte patient à votre médecin ou à l'infirmier/ère lorsque vous le/la consultez ou si vous êtes hospitalisé(e).

### **Don de sang pour la préparation de Breyanzi à partir de vos globules blancs**

Breyanzi est préparé à partir de vos propres globules blancs.

- Votre médecin prélèvera une certaine quantité de votre sang à l'aide d'un tube (cathéter) placé dans votre veine. Certains de vos globules blancs seront séparés de votre sang. Le reste de votre sang est réinjecté dans vos veines. Ceci est appelé la « leucaphérèse » et peut durer de 3 à 6 heures. Cette procédure peut nécessiter d'être répétée.
- Vos globules blancs sont ensuite envoyés en vue de la préparation de Breyanzi.

#### **Autres médicaments donnés avant le traitement par Breyanzi**

- Quelques jours avant le traitement par Breyanzi, vous recevrez une chimiothérapie courte, afin d'éliminer vos globules blancs existants.
- Peu de temps avant de recevoir Breyanzi, vous recevrez du paracétamol et un antihistaminique afin de prévenir le risque de réactions à la perfusion et de fièvre.

#### **Comment Breyanzi vous est-il administré**

- Votre médecin vérifiera que Breyanzi a été préparé à partir de votre propre sang en vérifiant que les informations permettant d'identifier le patient sur les étiquettes du médicament correspondent à vos coordonnées.
- Breyanzi est administré en perfusion (goutte-à-goutte) à travers un tube placé dans votre veine.
- Vous recevrez des perfusions de cellules CD8+, suivies immédiatement de perfusions de cellules CD4+. La durée de perfusion est variable, mais sera généralement inférieure à 15 minutes pour chacun des deux types de cellules.

#### **Après avoir reçu Breyanzi**

- Restez à proximité du centre de traitement où vous avez reçu Breyanzi pendant au moins 4 semaines.
- Pendant la première semaine qui suit le traitement, vous devrez retourner 2 ou 3 fois dans le centre de traitement afin que votre médecin puisse vérifier que votre traitement fonctionne et vous aider en cas d'effets indésirables. Voir rubriques 2 et 4.

#### **Si vous manquez un rendez-vous**

Appelez votre médecin ou le centre de traitement dès que possible pour prendre un autre rendez-vous.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

#### **Effets indésirables graves**

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants après la perfusion de Breyanzi :

- De la fièvre, des frissons ou tremblements, une sensation de fatigue, des battements de cœur rapides ou irréguliers, une sensation d'étourdissement et d'essoufflement ; ces signes peuvent être les symptômes d'un problème grave appelé syndrome de relargage des cytokines.
- Une confusion, une altération de la vigilance (diminution de l'état de conscience), des difficultés à parler ou des bafouillements, des tremblements, une sensation d'anxiété, des vertiges et des maux de tête ; ces signes peuvent indiquer des problèmes au niveau de votre système nerveux.
- Une sensation de chaleur, de la fièvre, des frissons ou des tremblements ; ceux-ci peuvent être le signe d'une infection.

Les infections peuvent être dues aux :

- faibles taux de globules blancs, qui aident à combattre les infections, ou
- faibles taux d'anticorps appelés immunoglobulines.
- Une sensation de grande fatigue, de faiblesse et d'essoufflement, qui peuvent être le signe d'un faible taux de globules rouges (anémie).
- Des saignements ou des bleus survenant plus facilement, qui peuvent être un signe de faibles taux de cellules sanguines appelées plaquettes.

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables ci-dessus après avoir reçu Breyanzi car vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent.

### **Autres effets indésirables possibles**

#### **Très fréquents : pouvant toucher plus d'une personne sur 10**

- difficultés à dormir
- tension artérielle haute ou basse, se manifestant par des signes tels que maux de tête intenses ou vertiges sévères, évanouissement ou modifications de la vision
- toux
- nausées ou vomissements
- diarrhée ou constipation
- maux d'estomac
- éruption cutanée
- volume d'urine moins important
- gonflement des chevilles, des bras, des jambes et du visage

#### **Fréquents : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10**

- troubles de l'équilibre ou de la marche
- modifications de la vision
- modifications du goût
- accident vasculaire cérébral ou accidents ischémiques transitoires
- engourdissement et picotements dans les pieds ou les mains
- convulsions ou crises d'épilepsie
- faiblesse cardiaque, provoquant un essoufflement et un gonflement des chevilles
- présence de liquide autour des poumons
- caillots sanguins ou troubles de la coagulation
- saignement des intestins
- réactions liées à la perfusion : étourdissements, fièvre et essoufflement
- taux faible de phosphates dans le sang
- taux faible d'oxygène dans le sang

#### **Peu fréquents : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100**

- destruction rapide des cellules cancéreuses, entraînant la libération de déchets toxiques dans la circulation sanguine ; pouvant se manifester par des urines foncées avec des symptômes tels que nausées ou douleur sur le côté de l'abdomen
- état inflammatoire sévère : peut se manifester par de la fièvre, une éruption cutanée, un grossissement du foie, de la rate et des ganglions lymphatiques
- faiblesse des muscles du visage
- gonflement du cerveau (œdème cérébral)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. COMMENT CONSERVER BREYANZI**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette des boîtes et du flacon après EXP.

Conserver ce produit congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide ( $\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

## **6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS**

### **Ce que contient Breyanzi**

- La substance active est le lisocabtagene maraleucel. Chaque flacon de 4,6 mL contient une dispersion de lymphocytes T viables CAR positifs (composant cellulaire CD8+ ou composant cellulaire CD4+) au dosage de  $1,1 \times 10^6$  à  $70 \times 10^6$  lymphocytes T viables CAR positifs/mL pour chaque composant cellulaire. Les boîtes peuvent contenir jusqu'à 4 flacons de chaque composant cellulaire CD8+ ou CD4+, selon la concentration du médicament cryopréservé.
- Les autres composants (excipients) sont : Cryostor CS10 (contient du diméthylsulfoxyde ou DMSO), chlorure de sodium, gluconate de sodium, acétate de sodium trihydraté, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, albumine humaine, N-acétyl-DL-tryptophane, acide caprylique, eau pour préparation injectable. Voir rubrique 2, Breyanzi contient du sodium, du potassium et du diméthylsulfoxyde (DMSO).

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées.

### **Comment se présente Breyanzi et contenu de l'emballage extérieur**

Breyanzi est une dispersion cellulaire pour perfusion. Il est fourni dans des flacons contenant une dispersion légèrement opaque à opaque, incolore à jaune ou brun-jaune. Chaque flacon contient 4,6 mL de dispersion cellulaire du composant CD8+ ou CD4+.

### **Titulaire de l'autorisation d'accès précoce**

#### **Bristol-Myers Squibb SAS**

3 rue Joseph Monier

92 500 Rueil-Malmaison

France

## Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

### Bristol-Myers Squibb SAS

3 rue Joseph Monier  
92 500 Rueil-Malmaison  
France

## Fabricant

### CELGENE DISTRIBUTION B.V.

Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht  
Pays-Bas

## La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

-----

## Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

### Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

- Au sein de l'établissement de santé, Breyanzi doit être transporté dans des récipients fermés, résistants et étanches.
- Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de santé qui manipulent Breyanzi doivent prendre des précautions appropriées (port de gants, vêtements et lunettes de protection) afin d'éviter la transmission éventuelle de maladies infectieuses.

### Préparation avant l'administration

#### **Avant** décongélation des flacons

- Confirmer l'identité du patient d'après les identifiants apposés sur l'emballage.
- Breyanzi se compose de lymphocytes T viables CAR positifs formulés en composants cellulaires CD8+ et CD4+ séparés ; un certificat de libération pour perfusion (certificat RfIC) distinct est disponible pour chaque composant cellulaire. Lire le certificat RfIC (placé à l'intérieur de l'emballage) pour de plus amples informations sur le nombre de seringues qu'il vous faudra et le volume de composants cellulaires CD8+ et CD4+ que vous devrez administrer (les étiquettes des seringues sont fournies avec le certificat RfIC).
- Confirmer l'heure de la perfusion à l'avance et déterminer le début de la décongélation de Breyanzi afin qu'il soit disponible pour la perfusion au moment où le patient est prêt.

**Remarque** : une fois que les flacons de lymphocytes T viables CAR-positifs (composants cellulaires CD8+ et CD4+) sont sortis du lieu de stockage à l'état congelé, la décongélation doit être menée à son terme et les cellules administrées dans les 2 heures.

#### Décongélation des flacons

- Confirmer l'identité du patient d'après les identifiants apposés sur la boîte extérieure et sur le certificat de libération pour perfusion (certificat RfIC).
- Sortir les boîtes de composants cellulaires CD8+ et CD4+ de la boîte extérieure.
- Ouvrir chaque boîte et inspecter visuellement le ou les flacons. En cas de flacon(s) endommagé(s), contacter le laboratoire pharmaceutique.
- Sortir avec précaution les flacons des boîtes, les placer sur un champ de soin et les laisser décongeler à température ambiante. Décongeler tous les flacons en même temps. **Veiller à garder séparés les composants cellulaires CD8+ et CD4+.**

#### *Préparation de la dose*

- En fonction de la concentration des lymphocytes T viables CAR positifs pour chaque composant, il peut arriver que plusieurs flacons de chaque composant cellulaire CD8+ et CD4+ soient nécessaires pour obtenir une dose complète. Une seringue distincte doit être préparée pour chaque flacon de composant cellulaire CD8+ ou CD4+ reçu.

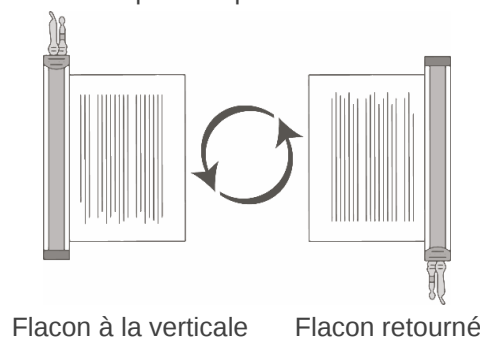
**Remarque : le volume à prélever et perfuser peut être différent pour chaque composant.**

- Chaque flacon de 5 mL contient un volume total extractible de 4,6 mL de lymphocytes T des composants cellulaires CD8+ ou CD4+. Le certificat RfIC de chaque composant indique le volume (mL) de cellules à prélever dans chaque seringue. Utiliser la plus petite seringue à embout Luer Lock nécessaire (1 mL à 5 mL) pour prélever le volume spécifié dans chaque flacon. L'utilisation d'une seringue de 5 mL pour les volumes inférieurs à 3 mL n'est pas recommandée.
- **Commencer par préparer la ou les seringues de composant cellulaire CD8+.** Confirmer que les identifiants du patient sur l'étiquette de la seringue du composant cellulaire CD8+ correspondent aux identifiants présents sur l'étiquette du flacon du composant cellulaire CD8+. Coller les étiquettes de la ou des seringues de composant cellulaire CD8+ sur la ou les seringues prévues à cet effet avant de prélever le volume requis dans la ou les seringues.
- Répéter la même procédure pour le composant cellulaire CD4+.

**Remarque :** il est important de confirmer que le volume prélevé pour chaque composant cellulaire correspond au volume spécifié dans les certificats de libération pour perfusion (certificats RfIC) respectifs.

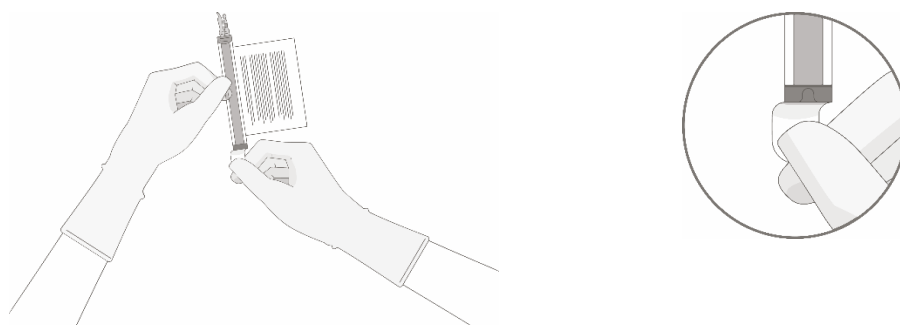
Le prélèvement du volume de cellules requis de chaque flacon dans une seringue distincte doit être réalisé en suivant les instructions ci-après :

1. Maintenir le ou les flacons décongelés à la verticale et retourner doucement le ou les flacons pour mélanger le produit cellulaire. Si des agrégats sont visibles, continuer à retourner le ou les flacons jusqu'à ce que les agrégats aient disparu et que les cellules soient en suspension homogène.



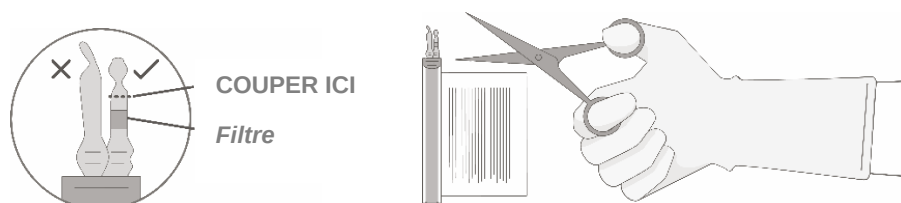
2. Inspecter le ou les flacons décongelés pour écarter tout risque de fuite ou de dommage. Ne pas utiliser les flacons s'ils sont endommagés ou si les agrégats ne se dispersent pas ; contacter le laboratoire pharmaceutique. Le liquide des flacons doit être légèrement opaque à opaque, incolore à jaune ou brun jaune.
3. Retirer la protection en polyaluminium (si elle est présente) du fond du flacon et essuyer le septum avec une lingette alcoolisée. Laisser sécher à l'air libre avant de poursuivre.

**REMARQUE** : l'absence de la protection en polyaluminium n'a pas d'effet sur la stérilité du flacon.

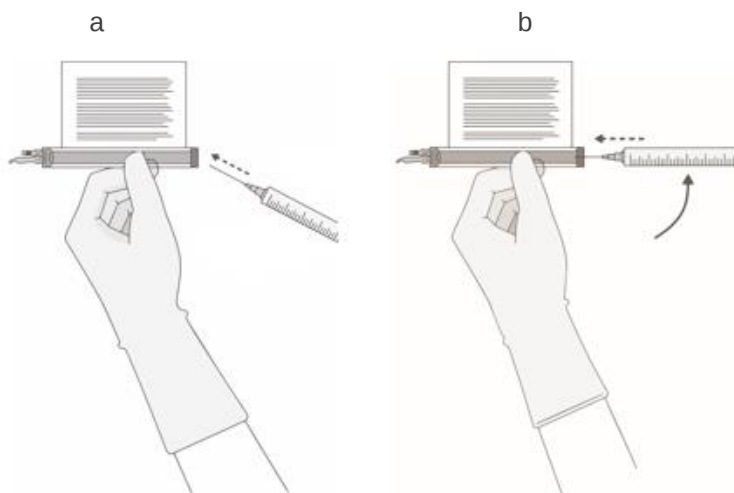


4. Maintenir le ou les flacons à la verticale, couper le sceau sur la tubulure sur la partie supérieure du flacon juste au-dessus du filtre pour ouvrir le trou d'aération du flacon.

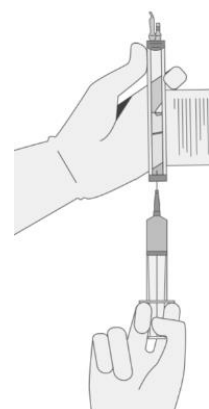
**REMARQUE** : attention à sélectionner la tubulure correcte dotée d'un filtre. Ne couper QUE la tubulure avec filtre.



5. Se munir d'une aiguille de 20 G, 1 à 1,5 po, avec le biseau de l'aiguille à distance du septum du port d'aspiration.
- Insérer l'aiguille dans le septum en faisant un angle de  $45^\circ$  à  $60^\circ$  afin de transpercer le septum du port d'aspiration.
  - Augmenter l'angle de l'aiguille progressivement à mesure qu'elle pénètre dans le flacon.



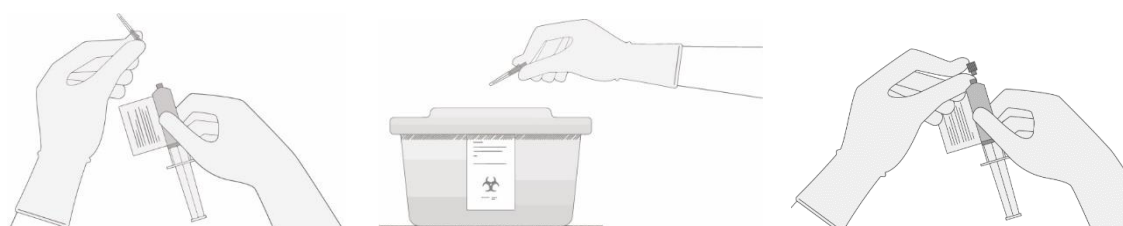
6. SANS aspirer d'air dans la seringue, prélever lentement le volume ciblé (précisé dans le certificat de libération pour perfusion [certificat RfIC]).



7. Inspecter soigneusement la seringue pour visualiser d'éventuels résidus avant de poursuivre. Si des résidus sont présents, contacter le laboratoire pharmaceutique.
8. S'assurer que le volume de composant cellulaire CD8+/CD4+ correspond au volume indiqué pour le composant correspondant dans le certificat de libération pour perfusion (certificat RfIC).

Une fois le volume vérifié, placer la seringue et le flacon en position horizontale et sortir la seringue/aiguille du flacon.

Retirer avec précaution l'aiguille de la seringue par l'embase et placer un capuchon sur la seringue.



9. Maintenir le flacon à l'horizontale et le replacer dans la boîte pour éviter les fuites du flacon.
10. Éliminer toute portion résiduelle de Breyanzi non utilisée.

#### Administration

- Ne **PAS** utiliser de filtre anti-leucocytaire.
- Vérifier que du tocilizumab et un équipement d'urgence sont disponibles avant la perfusion et pendant la période de récupération. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant sur la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, s'assurer que des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab sont disponibles sur site.
- Confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur l'étiquette de la seringue fournie avec le certificat RfIC correspondant.
- Lorsque tous les composants de Breyanzi ont été prélevés dans les seringues, procéder dès que possible à l'administration. La durée totale entre la sortie du lieu de stockage à l'état congelé et l'administration au patient ne doit pas dépasser 2 heures.
- Rincer l'intégralité de la tubulure du set de perfusion avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant et après l'administration de chaque composant cellulaire CD8+ ou CD4+.
- Administrer le composant cellulaire CD8+ en premier. Tout le volume du composant cellulaire CD8+ est administré par voie intraveineuse à un débit de perfusion d'environ 0,5 mL/minute, par l'intermédiaire du site d'injection en Y (perfuseur piggyback) ou du port le plus proche.
- Si plusieurs seringues sont nécessaires pour obtenir une dose complète du composant cellulaire CD8+, administrer le volume de chaque seringue à la suite sans pause entre les contenus des différentes seringues (sauf raison clinique justifiant de suspendre la dose, par ex. une réaction à la perfusion). Une fois le composant cellulaire CD8+ administré, rincer la tubulure à l'aide de la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
- Administrer le composant cellulaire CD4+ immédiatement à la suite de l'administration du composant cellulaire CD8+, en suivant les mêmes étapes et en conservant le même débit de perfusion que ceux décrits pour le composant cellulaire CD8+. Après l'administration du composant cellulaire CD4+, rincer la tubulure avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) en quantité suffisante pour rincer la tubulure et toute la longueur du cathéter IV. La perfusion, de durée variable, ne dépassera normalement pas 15 minutes par composant.

#### Précautions à prendre pour l'élimination de Breyanzi

Le médicament non utilisé et tous les matériels ayant été en contact avec Breyanzi (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés en tant que déchet potentiellement infectieux, conformément aux recommandations locales applicables au traitement des déchets d'origine humaine.

#### Exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, il convient de respecter les recommandations locales applicables à la manipulation des produits d'origine humaine. Les surfaces de travail et le matériel pouvant avoir été en contact avec Breyanzi doivent être décontaminés à l'aide d'un désinfectant approprié.