

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 × 10⁶ cellules/mL / 1,1 à 70 × 10⁶ 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 (ζ) 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 × 10⁶ lymphocytes T viables CAR positifs (1,1 à 70 × 10⁶ 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 × 10⁶ lymphocytes T viables CAR positifs (1,1 à 70 × 10⁶ 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 100×10^6 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 120×10^6 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/m²/jour de cyclophosphamide et 30 mg/m²/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 ≤ 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 ^a	Tocilizumab	Corticoïdes ^b
<p>Grade 1 Fièvre</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 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>
<p>Grade 2 Symptômes nécessitant une intervention modérée et répondant à cette intervention.</p> <p>Fièvre, besoins en oxygène inférieurs à 40 % de la fraction inspirée en oxygène (FiO₂), ou hypotension artérielle répondant à un remplissage vasculaire ou à un vasopresseur à faible dose, ou toxicité d'organe de Grade 2.</p>	<p>Administer du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (sans dépasser 800 mg).</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>	<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>Grade 3 Symptômes nécessitant une intervention agressive et répondant à cette intervention.</p> <p>Fièvre, besoins en oxygène supérieurs ou égaux à 40 % FiO₂ 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.</p>	<p>Identique au Grade 2.</p> <p>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.</p>	<p>Administer 10 mg de dexaméthasone IV toutes les 12 heures.</p>
<p>Grade 4 Symptômes engageant le pronostic vital.</p>	<p>Identique au Grade 2.</p>	<p>Administer 20 mg de dexaméthasone IV toutes les 6 heures.</p>

Grade du SRC ^a	Tocilizumab	Corticoïdes ^b
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.	

^aLee *et al.* 2014.

^b 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 ^a	Corticoïdes et anticonvulsivants
Grade 1	<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>
Grade 2	<p>Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions.</p> <p>Administrer 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>
Grade 3	<p>Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions.</p> <p>Administrer 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^a	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 ² .
Grade 4	<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/m².</p>

^a 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 × 10⁶ 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

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations ^a	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
	Hypofibrinogénémi	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 ^b	Peu fréquent
	Anxiété	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées ^c	Très fréquent
	Encéphalopathie ^d	Fréquent
	Sensations vertigineuses ^e	Très fréquent
	Tremblements ^f	Très fréquent
	Aphasie ^g	Fréquent
	Neuropathie périphérique ^h	Fréquent
	Troubles visuels ⁱ	Fréquent
	Ataxie ^j	Fréquent
	Troubles du goût ^k	Fréquent
	Syndrome cérébelleux ^l	Fréquent
Troubles cérébrovasculaires ^m	Fréquent	
Affections cardiaques	Tachycardie	Très fréquent
	Arythmie ⁿ	Fréquent
Affections vasculaires	Hypotension	Très fréquent
	Hypertension	Fréquent
	Thrombose ^o	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Très fréquent
	Dyspnée ^p	Fréquent
	Épanchement pleural	Fréquent

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

^a Les infections et infestations sont regroupées par groupe de termes de haut niveau (HLGT) MedDRA.

^b Le délire inclut l'agitation, le délire, les idées délirantes, la désorientation, l'hallucination, l'hallucination visuelle, l'irritabilité, les impatiences.

^c Les céphalées incluent les céphalées, la migraine, la céphalée sinusale.

^d 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.

^e Les vertiges incluent les vertiges, la pré-syncope, la syncope.

^f Les tremblements incluent le tremblement essentiel, le tremblement d'intention, le tremblement de repos, le tremblement.

^g L'aphasie inclut l'aphasie, la parole désorganisée, la dysarthrie, la dysphonie, la lenteur d'élocution.

^h 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.

ⁱ 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.

^j L'ataxie inclut l'ataxie, les troubles de la démarche.

^k Les troubles du goût incluent la dysgueusie, les troubles du goût.

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

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

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

^o 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.

^p La dyspnée inclut l'insuffisance respiratoire aiguë, la dyspnée, la dyspnée d'effort, l'insuffisance respiratoire.

^q 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.

^r 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.

^s 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 ≤ 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 (sAAIPI) (0 à 1 versus 2 à 3). Les patients randomisés pour recevoir Breyanzi devaient recevoir une chimiothérapie de lymphodéplétion composée de fludarabine 30 mg/m²/jour et de cyclophosphamide 300 mg/m²/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 103×10^6 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 (N = 92)	Breyanzi (N = 92)	Total (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 (N = 92)	Breyanzi (N = 92)	Total (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 ^{a, n (%)}	18 (19,6)	25 (27,2)	43 (23,4)
Maladie réfractaire ^{b, n (%)}	68 (73,9)	67 (72,8)	135 (73,4)
Maladie en rechute ^{c, 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)

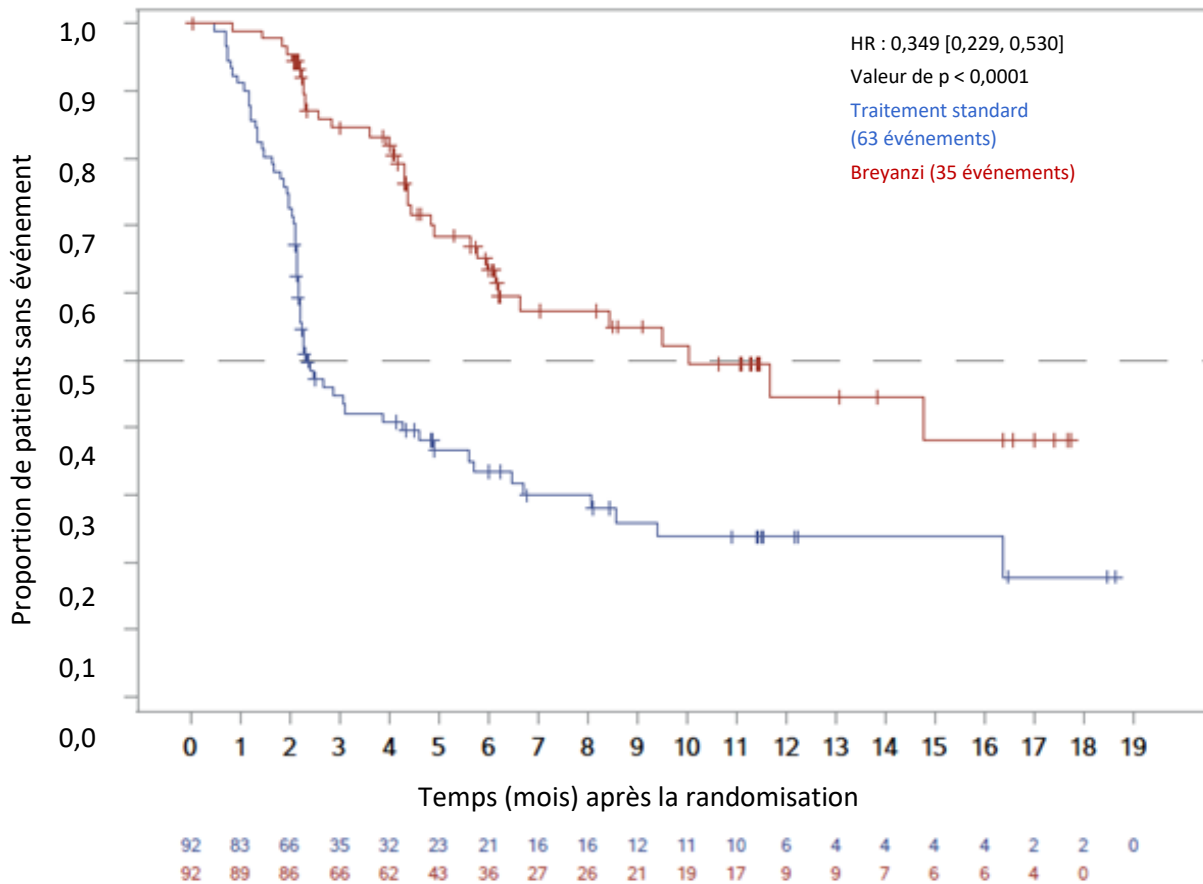
	Traitement standard (N = 92)	Breyanzi (N = 92)
Survie sans événement^a (mois)		
Médiane (mois)	2,3	10,1
[IC à 95 %]	(2,2, 4,3)	(6,1, NE)
Hazard ratio [IC à 95 %] ^b	-	0,349 [0,229, 0,530]
Valeur de p unilatérale	-	< 0,0001
Taux de réponse complète^a, n (%)	36 (39,1 %)	61 (66,3 %)
Valeur de p unilatérale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

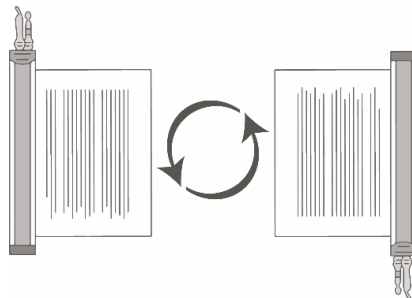
Remarque : le volume à prélever et perfuser peut être différent pour chaque composant.

- 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.

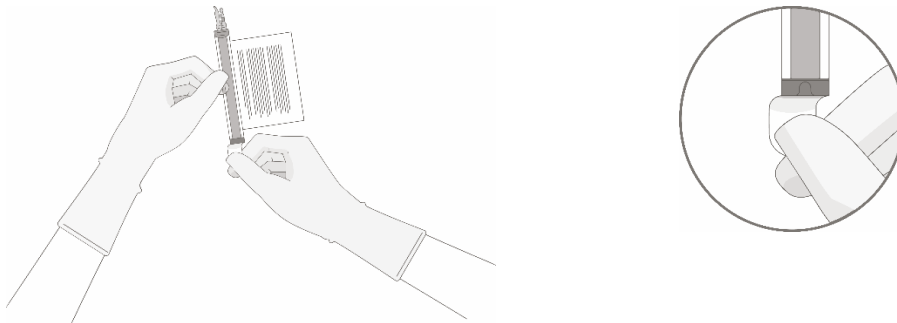


Flacon à la verticale Flacon retourné

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.

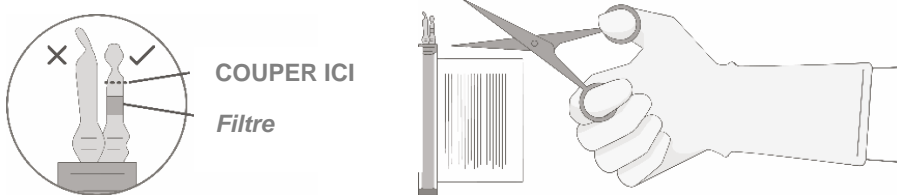
3. Retirer la protection en polyaluminium (si elle est présente) du fond du flacon et essuyer le septum avec une lingette alcoolisée. Laisser sécher à l'air libre avant de poursuivre.

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

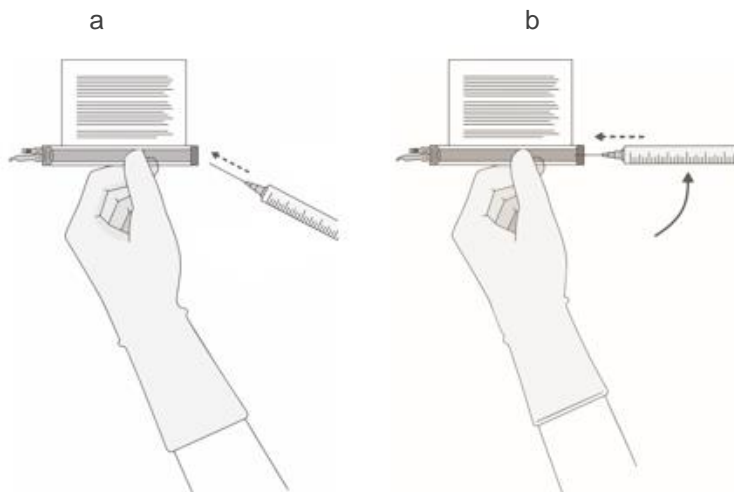


4. Maintenir le ou les flacons à la verticale, couper le sceau sur la tubulure sur la partie supérieure du flacon juste au-dessus du filtre pour ouvrir le trou d'aération du flacon.

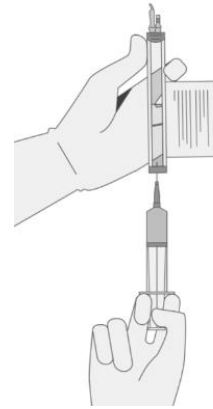
REMARQUE : attention à sélectionner la tubulure correcte dotée d'un filtre. Ne couper **QUE** la tubulure avec filtre.



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.



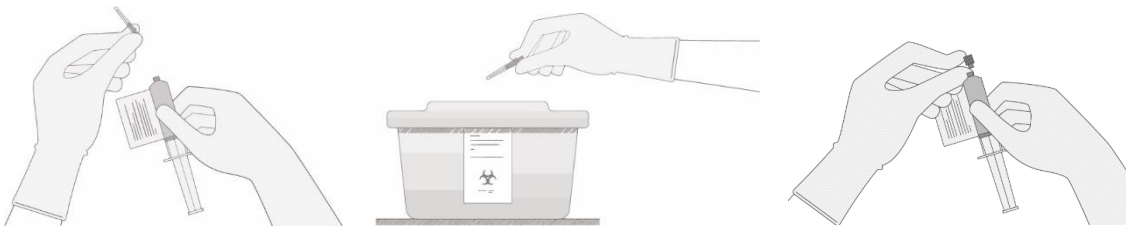
6. SANS aspirer d'air dans la seringue, prélever lentement le volume ciblé (précisé dans le certificat de libération pour perfusion [certificat RfIC]).



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.