

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrBREYANZI^{MC}

Lisocabtagène maraleucl

Suspension cellulaire en flacons à dose unique destinée à un patient précis, de 60×10^6 à 120×10^6 lymphocytes T viables positifs pour le récepteur antigénique chimérique (CAR positifs) (comprenant des composants CD4 et CD8 dans un rapport variant de 0,8 à 1,2), pour perfusion intraveineuse

Norme reconnue

Autre agent antinéoplasique (code du Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique [ATC] : L01X)

Celgene Inc., une société de Bristol Myers Squibb
2344, boul. Alfred-Nobel
Bureau 300
Saint-Laurent (Québec)
H4S 0A4

Date de l'autorisation initiale :
6 mai 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 247562

© 2021 Bristol-Myers Squibb Company
BREYANZI est une marque de commerce de Juno Therapeutics, Inc. utilisée sous licence
par Celgene Inc.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

[Numéro et titre de la section], [Numéro et titre de la sous-section]	[AAAA-MM]
---	-----------

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	12
5 SURDOSAGE	12
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	13
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	13
7.1 Populations particulières.....	21
7.1.1 Femmes enceintes	21
7.1.2 Allaitement.....	21
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	22
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans).....	22
8 EFFETS INDÉSIRABLES	22
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	22
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	22
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	25
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	25
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	26
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	26
9.2 Interactions médicament-médicament	26

9.3	Interactions médicament-aliment	27
9.4	Interactions médicament-plante médicinale	27
9.5	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	27
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	27
10.1	Mode d'action	27
10.2	Pharmacodynamie	28
10.3	Pharmacocinétique	28
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	29
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	29
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	30
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	30
14	ESSAIS CLINIQUES.....	31
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	31
14.2	Résultats de l'étude.....	33
15	MICROBIOLOGIE.....	35
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	35
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	36
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	37

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Breyanzi^{MC} (lisocabtagène maraleucel) est une immunothérapie par lymphocytes T autologues génétiquement modifiés dirigée contre l'antigène CD19, indiquée pour:

- le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire (R/R) après au moins deux cycles de traitements systémiques, incluant les cas de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), de lymphome à cellules B de haut grade et de LDGCB issu d'un lymphome folliculaire.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Breyanzi dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans l'essai clinique sur Breyanzi, 71 (40 %) des 176 patients étaient âgés de 65 ans ou plus, et 15 (9 %) avaient 75 ans ou plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

Breyanzi est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à l'un de ses ingrédients, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Des cas de syndrome de libération de cytokines (SLC)**, y compris des réactions menaçant le pronostic vital ou mortelles, peuvent survenir à la suite du traitement par Breyanzi. Retarder la perfusion de Breyanzi si le patient présente des effets graves non résolus (en particulier des effets touchant les poumons ou le cœur ou une hypotension), y compris les effets dus à des chimiothérapies antérieures ou à un trouble infectieux ou inflammatoire aigu non résolu ou encore une maladie du greffon contre l'hôte. Surveiller les signes de SLC après le traitement par Breyanzi. Traiter les cas de SLC graves ou potentiellement mortels avec du tocilizumab, avec ou sans corticostéroïdes (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- **Des cas de toxicité neurologique**, potentiellement graves ou menaçant le pronostic vital, se sont produits après le traitement par Breyanzi, y compris en concomitance avec un SLC, après la résolution du SLC ou en l'absence de SLC. Un suivi s'impose pour déceler l'apparition d'effets neurologiques après le traitement par Breyanzi. Administrer des soins de soutien et/ou des corticostéroïdes au besoin (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Breyanzi doit être administré sous la surveillance des professionnels de la santé expérimentés dans le domaine des cancers hématologiques et dans un centre de traitement spécialisé (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour usage autologue uniquement. Pour administration intraveineuse seulement.

Breyanzi doit être administré dans un centre de traitement spécialisé, sous la surveillance des professionnels de la santé expérimentés dans le traitement des cancers hématologiques et formé à l'administration du produit et à la prise en charge des patients traités par Breyanzi (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.1 Considérations posologiques

- Pour usage autologue seulement en tant que produit à perfusion unique.
- Ne pas administrer Breyanzi si les renseignements sur le patient figurant sur l'étiquette ne correspondent pas au patient à traiter.
- Pour usage intraveineux uniquement; ne pas utiliser de filtre de déleucocytation.
- Ne pas irradier Breyanzi.
- Retarder la perfusion de Breyanzi si le patient présente des effets graves non résolus (en particulier des effets touchant les poumons ou le cœur ou une hypotension), y compris les effets dus à des chimiothérapies antérieures ou à un trouble infectieux ou inflammatoire aigu non résolu ou encore une maladie du greffon contre l'hôte.
- Avant la perfusion de Breyanzi, s'assurer de disposer de matériel d'urgence et de deux doses de tocilizumab par patient, à utiliser en cas de syndrome de libération de cytokines (SLC).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes

- Breyanzi est un traitement à dose unique administré une seule fois.
- Une dose unique de BREYANZI contient de 60×10^6 à 120×10^6 lymphocytes T viables positifs pour le récepteur antigénique chimérique (CAR, pour « chimeric antigen receptor ») (comprenant des composants CD4 et CD8 dans un rapport variant de 0,8 à 1,2), chaque composant étant fourni séparément dans un à quatre flacons à dose unique.
- Consulter le certificat de libération pour perfusion qui accompagne chaque composant pour connaître les nombres de cellules réels et les volumes à administrer.

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence d'importance clinique sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité de Breyanzi n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

4.3 Reconstitution

Sans objet.

4.4 Administration

Breyanzi est réservé à un usage autologue uniquement. L'identité du patient doit correspondre aux identifiants du patient figurant sur les boîtes, les flacons et les étiquettes pour seringues de Breyanzi. Ne pas administrer Breyanzi si les renseignements figurant sur l'étiquette du patient ne correspondent pas au patient à traiter.

S'assurer de disposer de deux doses de tocilizumab et d'un équipement d'urgence avant la perfusion et pendant la période de récupération (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.4.1 Préparation du patient pour la perfusion de Breyanzi

Confirmer la disponibilité de Breyanzi avant de commencer une chimiothérapie de lymphodéplétion.

Conditionnement préalable au traitement (chimiothérapie de lymphodéplétion)

- Administrer la chimiothérapie de lymphodéplétion avant la perfusion de Breyanzi : fludarabine à $30 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ par voie intraveineuse (i.v.) et cyclophosphamide à $300 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ par voie i.v. pendant 3 jours.
- Consulter les monographies de produit de la fludarabine et de la cyclophosphamide pour obtenir de l'information sur l'ajustement des doses en cas d'insuffisance rénale.
- Breyanzi doit être administré de 2 à 7 jours après la fin de la chimiothérapie de lymphodéplétion.
- Retarder la perfusion de Breyanzi si le patient présente des effets graves non résolus (en particulier des effets touchant les poumons ou le cœur ou une hypotension), y compris les effets dus à des chimiothérapies antérieures ou à un trouble infectieux ou inflammatoire aigu non résolu ou encore une maladie du greffon contre l'hôte.

Prémédication

- Afin de réduire au minimum le risque de réactions à la perfusion, il est recommandé d'administrer une prémédication composée d'acétaminophène (650 mg par voie orale) et de diphénhydramine (de 25 à 50 mg par voie i.v. ou orale), ou d'un autre antihistaminique H1 environ 30 à 60 minutes avant le traitement par Breyanzi.
- Éviter l'utilisation prophylactique de corticostéroïdes à action générale, car ils peuvent interférer avec l'activité de Breyanzi.

4.4.2 Réception de Breyanzi

- Breyanzi est expédié directement au laboratoire cellulaire ou à la pharmacie clinique désignés associés au centre de perfusion dans un contenant d'azote liquide en phase gazeuse.
- Confirmer l'identité du patient en vérifiant les identifiants du patient figurant sur la boîte d'expédition.
- Si on ne s'attend pas à ce que le patient soit prêt pour l'administration avant la date de péremption du contenant d'expédition et si l'entreposage est autorisé au centre de perfusion, transférer Breyanzi au site d'entreposage à l'azote liquide en phase gazeuse sur place avant la préparation.
- Si on ne s'attend pas à ce que le patient soit prêt pour l'administration avant la date de péremption du contenant d'expédition et si l'entreposage n'est pas autorisé au centre de perfusion, communiquer avec Cell Therapy 360 au 1-855-999-0170 afin de prendre des dispositions pour le retour.

4.4.3 Préparation de Breyanzi

Avant de décongeler les flacons

- Confirmer l'identité du patient en vérifiant les identifiants du patient sur la boîte d'expédition, l'emballage extérieur de Breyanzi et le certificat de libération pour perfusion (apposé à l'intérieur de la boîte d'expédition).
- Les flacons de Breyanzi ne doivent pas être retirés de la boîte si les renseignements sur le patient figurant sur l'étiquette ne correspondent pas au patient à traiter. Communiquer immédiatement avec Cell Therapy 360 au 1-855-999-0170 en cas de disparité entre les identifiants figurant sur les étiquettes et ceux du patient.
- Lire le certificat de libération pour perfusion pour connaître le nombre de seringues dont vous aurez besoin pour administrer les composants CD8 et CD4 (des étiquettes pour les seringues sont fournies avec le certificat de libération pour perfusion). Il existe un certificat de libération pour perfusion pour chaque composant cellulaire.
- Confirmer le temps de perfusion à l'avance et ajuster l'heure de début de la décongélation de Breyanzi afin que le produit soit prêt pour la perfusion le moment venu.

Décongélation des flacons

1. Confirmer l'identité du patient en vérifiant les identifiants du patient figurant sur l'emballage extérieur et les étiquettes pour seringues.

Une fois que les flacons de lymphocytes T CAR-positifs (composant CD8 et composant CD4) sont retirés du milieu de congélation, la décongélation du produit et l'administration des cellules doivent être effectuées dans les deux heures.

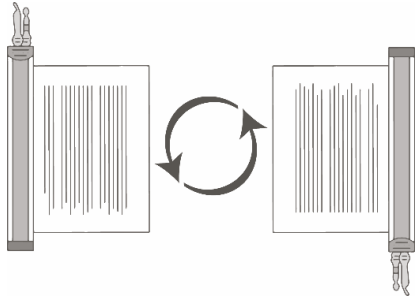
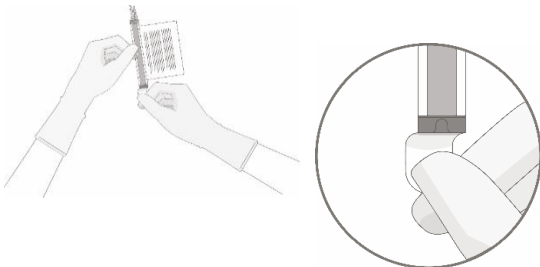
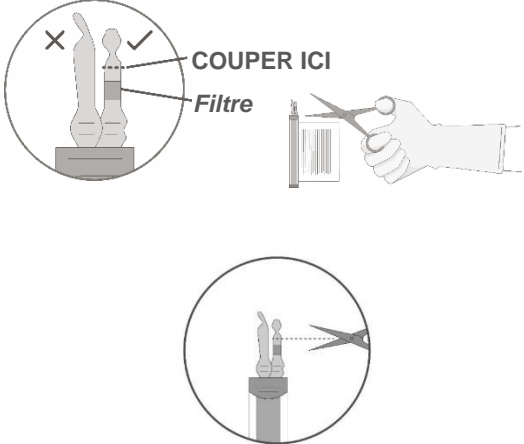
2. Retirer la boîte du composant CD8 et la boîte du composant CD4 de l'emballage extérieur.
3. Confirmer l'identité du patient en vérifiant les identifiants du patient figurant sur l'emballage intérieure.
4. Ouvrir chaque boîte intérieure et inspecter visuellement les flacons pour voir s'ils sont endommagés. Si les flacons sont endommagés, communiquer avec Cell Therapy 360 au 1-855-999-0170.
5. Confirmer l'identité du patient en vérifiant les identifiants du patient sur les flacons.
6. Retirer soigneusement les flacons des boîtes, les placer sur un tampon protecteur et les laisser décongeler à température ambiante jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de glace visible dans les flacons. Décongeler tous les flacons en même temps. **Garder les composants CD8 et CD4 séparés.**

Préparation de la dose

- Préparer Breyanzi en utilisant une technique stérile.
 - En fonction de la concentration de lymphocytes T CAR-positifs viables pour chaque composant, plus d'un flacon de chacun des composants CD8 et CD4 peut être nécessaire pour obtenir une dose complète. Une seringue distincte doit être préparée pour chaque flacon de composant CD8 ou CD4 reçu.
 - **Remarque** : Le volume à préparer et à perfuser peut être différent pour chaque composant, tel qu'il est mentionné sur le certificat de libération pour perfusion. NE PAS prélever de volume excédentaire dans la seringue.
 - Chaque flacon contient 5 mL, ce qui donne un volume total extractible de 4,6 mL de lymphocytes T CD8 ou CD4. Le certificat de libération pour chaque composant indique le volume (mL) de cellules à prélever dans chaque seringue. Utiliser la plus petite seringue à embout Luer Lock nécessaire (1, 3 ou 5 mL) pour prélever le volume spécifié à partir de chaque flacon. Il ne faut pas utiliser de seringue de 5 mL pour des volumes inférieurs à 3 mL.
7. **Préparer d'abord la ou les seringues du composant CD8.** Confirmer que les identifiants du patient sur l'étiquette de la seringue du composant CD8 correspondent aux identifiants du patient sur l'étiquette du flacon du composant CD8. Coller la ou les étiquettes pour seringue CD8 sur les seringues avant de prélever le volume requis.

Remarque : Il est important de confirmer que le volume prélevé pour chaque composant correspond au volume spécifié dans le certificat de libération respectif. NE PAS prélever de volume excédentaire dans la seringue.

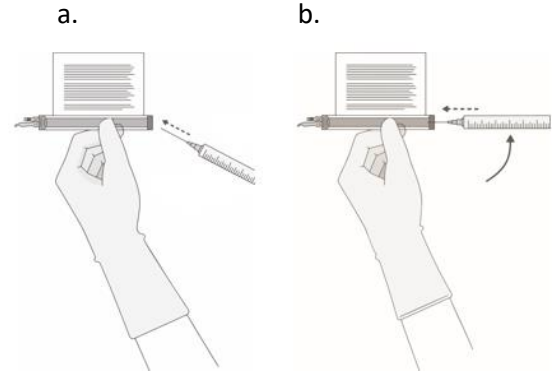
Le prélèvement du volume requis de cellules de chaque flacon dans une seringue distincte doit être effectué en suivant les directives suivantes :

<p>8. Tenir les flacons décongelés à la verticale et les retourner délicatement 5 fois en position inversée afin de mélanger le produit cellulaire. En cas d'agglutination apparente, continuer à inverser le flacon jusqu'à ce que les amas se soient dispersés et que les cellules semblent mises en suspension de façon uniforme.</p>	 <p>Flacon à la verticale Flacon inversé</p>
<p>9. Inspecter visuellement les flacons décongelés pour détecter les dommages ou les fuites éventuels. Ne pas utiliser un flacon qui est endommagé ou qui contient des amas qui ne se dispersent pas; communiquer avec Cell Therapy 360 au 1-855-999-0170. Le liquide contenu dans les flacons doit être légèrement opaque à opaque, incolore à jaune, ou jaune brunâtre.</p>	
<p>10. Retirer la pellicule en polyaluminium (s'il y a lieu) du fond du flacon et essuyer le septum avec un tampon imbibé d'alcool. Laisser sécher à l'air avant de poursuivre.</p> <p>REMARQUE : L'absence de pellicule en polyaluminium n'a pas d'incidence sur la stérilité du flacon.</p>	
<p>11. En maintenant chaque flacon en position verticale, couper le sceau de la tubulure située sur le dessus du flacon, juste au-dessus du filtre, pour ouvrir l'évent du flacon.</p> <p>REMARQUE : S'assurer de choisir la bonne tubulure avec un filtre. Couper UNIQUEMENT la tubulure avec un filtre.</p>	

12. Prendre une seringue munie d'une aiguille de calibre 20, de 2,5 cm à 3 cm (de 1 po à 1 ½ po) en tenant l'ouverture de l'aiguille loin du septum de l'orifice de prélèvement.

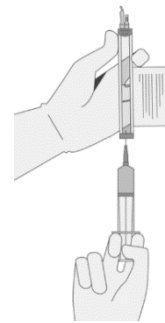
a. Insérer l'aiguille dans le septum à un angle de 45° à 60° pour perforer le septum de l'orifice de prélèvement.

b. Augmenter progressivement l'angle de l'aiguille au fur et à mesure qu'elle pénètre dans le flacon.



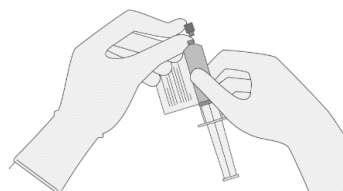
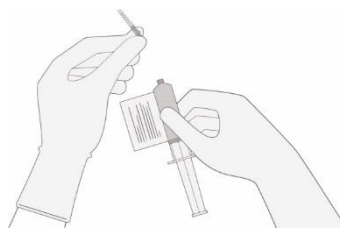
13. SANS aspirer d'air dans la seringue, retirer lentement le volume cible (comme il est spécifié dans le certificat de libération).

Inspecter soigneusement la seringue pour détecter d'éventuels débris avant de procéder. S'il y a des débris, communiquer avec Cell Therapy 360 au 1-855-999-0170.



14. Vérifier que le volume des composants CD8/CD4 correspond au volume spécifié pour le composant concerné dans le certificat de libération.

Une fois le volume vérifié, retirer l'aiguille du flacon, détacher soigneusement l'aiguille de la seringue et mettre un capuchon sur la seringue.



15. Garder le flacon à l'horizontale et le remettre dans la boîte pour éviter les fuites.

16. Éliminer toute quantité non utilisée de Breyanzi (conformément aux directives locales en matière de biosécurité).

17. Répéter les étapes 7-16 du processus pour le composant CD4.

18. Transporter les seringues étiquetées contenant les composants CD8 et CD4 au chevet du patient en les plaçant sur un tampon protecteur dans un contenant isotherme pour les maintenir à la température ambiante.

4.4.4 Administration de Breyanzi

- **Ne PAS** utiliser de filtre de déleucocytation.
- S'assurer de disposer de tocilizumab et d'un équipement d'urgence avant la perfusion et pendant la période de récupération (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Consulter la monographie de produit du tocilizumab pour obtenir de plus amples renseignements à propos de ce médicament.
- Confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants figurant sur l'étiquette de la seringue.

- Une fois que Breyanzi a été prélevé dans les seringues, il faut procéder dès que possible à l'administration. Le temps total entre le retrait du milieu de congélation et l'administration au patient ne doit pas dépasser 2 heures, en s'appuyant sur l'heure inscrite sur l'étiquette de seringue.
1. Utiliser une solution saline normale pour administration intraveineuse pour rincer toute la tubulure de perfusion avant et après chaque administration des composants CD8 ou CD4.
 2. Administrer le volume total du composant CD8 par voie intraveineuse à une vitesse de perfusion d'environ 0,5 mL/minute, en utilisant l'orifice ou la connexion en Y le plus proche.
REMARQUE : Le temps de perfusion varie, mais il est généralement inférieur à 15 minutes pour chaque composant.
 3. Si plus d'une seringue est nécessaire pour l'administration d'une dose complète de cellules du composant CD8, administrer consécutivement le volume de chaque seringue sans attendre entre chaque administration (sauf s'il y a une raison clinique de suspendre l'administration, p. ex. une réaction à la perfusion).
 4. Après l'administration du composant CD8, la tubulure doit être rincée avec une solution saline normale, en utilisant un volume suffisant pour nettoyer la tubulure et le cathéter i.v. sur toute sa longueur.
 5. Administrer le composant CD4 en second, immédiatement la fin de l'administration du composant CD8, en suivant les mêmes étapes (1-4) que celles décrites pour le composant CD8. Après l'administration du composant CD4, la tubulure doit être rincée avec une solution saline normale, en utilisant un volume suffisant pour nettoyer la tubulure et le cathéter i.v. sur toute sa longueur.

Breyanzi contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées au moyen d'un vecteur lentiviral auto-inactivant incapable de se répliquer. Suivre les précautions universelles et les lignes directrices locales en vigueur en matière de biosécurité pour la manipulation et l'élimination en vue d'éviter la transmission potentielle de maladies infectieuses (voir la section [12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)).

4.4.5 Surveillance

- Breyanzi doit être administré dans un centre de traitement spécialisé.
- Faire un suivi des patients au centre de traitement spécialisé deux ou trois fois au cours de la première semaine suivant la perfusion afin de déceler tout signe ou symptôme de SLC et de toxicité neurologique.
- Demander aux patients de rester à proximité du centre de traitement spécialisé pendant au moins quatre semaines après la perfusion.
- Le patient doit s'abstenir de conduire et éviter les activités dangereuses pendant huit semaines.

4.5 Dose oubliée

Sans objet.

5 SURDOSAGE

Aucune donnée provenant d'études cliniques n'est disponible concernant le surdosage par Breyanzi.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Formes posologiques/concentrations/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	<p>Breyanzi est une suspension cellulaire pour perfusion. Une dose unique contient de 60×10^6 à 120×10^6 lymphocytes T CAR-positifs viables (comprenant des composants CD4 et CD8 dans un rapport variant de 0,8 à 1,2), chaque composant étant fourni séparément dans des flacons à dose unique.</p> <p><u>Composant CD8</u> Flacons contenant $\geq 8,0 \times 10^6$ lymphocytes T CAR-positifs viables dans 4,6 mL ($\geq 1,6 \times 10^6$ lymphocytes T CAR-positifs viables/mL).</p> <p><u>Composant CD4</u> Flacons contenant $\geq 8,0 \times 10^6$ lymphocytes T CAR-positifs viables dans 4,6 mL ($\geq 1,6 \times 10^6$ lymphocytes T CAR-positifs viables/mL).</p> <p>Plus d'un flacon de chacun des composants CD8 et/ou CD4 peut être nécessaire pour obtenir la dose appropriée de Breyanzi.</p> <p>Le volume de perfusion est calculé en fonction de la concentration en lymphocytes T CAR-positifs viables du produit médicamenteux cryoconservé. Le volume peut être différent pour chaque composant administré. Consulter le certificat de libération pour perfusion pour obtenir plus de détails.</p>	<p>La préparation de Breyanzi contient 1 % (v/v) d'albumine (humaine) à 25 %, 75 % (v/v) de Cryostor^{MD} CS10 [contenant 7,5 % de diméthylsulfoxyde (DMSO) (v/v)], 24 % (v/v) de solution d'électrolytes pour injection, type 1.</p>

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3.

Généralités

Breyanzi doit être administré dans un centre de traitement spécialisé par des professionnels de la santé ayant reçu une formation sur la manipulation et l'administration du produit ainsi que sur la prise en

charge des patients traités par Breyanzi, y compris la surveillance et le traitement du syndrome de libération de cytokines (SLC) et de la neurotoxicité. Le centre doit avoir un accès immédiat à l'équipement d'urgence approprié et à une unité de soins intensifs; de plus, du tocilizumab doit être immédiatement accessible sur place. Veiller à disposer d'au moins deux doses de tocilizumab pour chaque patient en vue de les administrer par perfusion dans les deux heures suivant la perfusion de BREYANZI advenant l'apparition d'un SLC. Les centres de traitement spécialisés doivent s'assurer que les professionnels de la santé qui prescrivent, délivrent ou administrent Breyanzi ont reçu une formation sur la prise en charge du SLC et des effets toxiques neurologiques.

Breyanzi est destiné exclusivement à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à d'autres patients. Avant la perfusion, s'assurer que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur les boîtes, les flacons et les étiquettes pour seringue de Breyanzi. Ne pas administrer Breyanzi si les renseignements sur le patient figurant sur l'étiquette ne correspondent pas au patient à traiter (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les patients traités par Breyanzi ne doivent pas faire de don de sang, d'organes, de tissus et de cellules aux fins de transplantation.

Breyanzi n'a jamais été utilisé chez des patients atteints d'un lymphome primitif du système nerveux central (SNC). Pour les lymphomes secondaires du SNC, voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

Conseiller au patient de lire les renseignements pour le patient sur le médicament.

Cancérogenèse et mutagenèse

Tumeurs malignes secondaires

Les patients traités par Breyanzi présentent un risque de tumeurs malignes secondaires. Ils doivent faire l'objet d'une surveillance à vie pour déceler la présence de tumeurs malignes secondaires. En cas de tumeur maligne secondaire, communiquer avec Cell Therapy 360 au 1-855-999-0170 afin de signaler l'événement et d'obtenir des instructions concernant les échantillons cliniques à prélever aux fins d'analyse.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

En raison du risque d'événements neurologiques, notamment une altération de l'état mental ou des convulsions, les patients traités par Breyanzi doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser de la machinerie lourde ou potentiellement dangereuse pendant au moins huit semaines après l'administration de Breyanzi.

Endocrinien/métabolisme

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT) ont été observés chez les patients traités par Breyanzi. Afin de réduire au minimum le risque de SLT, les patients qui présentent un taux élevé d'acide urique ou une charge tumorale élevée doivent recevoir un traitement prophylactique (allopurinol ou un autre agent prophylactique) avant la perfusion de Breyanzi. Les signes, les symptômes et les résultats anormaux aux épreuves de laboratoire pouvant indiquer la présence d'un SLT doivent faire l'objet d'une surveillance et être pris en charge conformément aux normes de pratique locales.

Immunitaire

Syndrome de libération de cytokines (SLC)

Des cas de syndrome de libération de cytokines (SLC), y compris des réactions menaçant le pronostic vital ou mortelles, peuvent survenir à la suite du traitement par Breyanzi. Des cas de SLC ont été signalés chez 38 % (82/213) des patients traités par Breyanzi, notamment des cas de grade 3 ou plus (système de notation de Lee^a) chez 3 % (7/213) des patients. Parmi les patients qui sont décédés après avoir reçu Breyanzi, trois présentaient un SLC au moment de leur décès. Le délai médian d'apparition était de 4 jours (intervalle : de 1 à 12 jours) et la durée médiane du SLC était de 6 jours (intervalle : de 1 à 17 jours).

Quarante-quatre patients (21 %) ont reçu du tocilizumab et/ou un corticostéroïde pour traiter un SLC consécutif à une perfusion de Breyanzi. En tout, 26 patients (12 %) ont reçu du tocilizumab uniquement, 16 (8 %) ont reçu du tocilizumab et un corticostéroïde et 2 (1 %) ont reçu des corticostéroïdes uniquement.

Les manifestations les plus courantes du SLC sont la pyrexie (36 %), l'hypotension (20 %), la tachycardie (15 %), les frissons (11 %) et l'hypoxie (11 %). Les effets graves pouvant être associés au SLC comprennent les arythmies cardiaques (dont la fibrillation auriculaire et la tachycardie ventriculaire), l'arrêt cardiaque, l'insuffisance cardiaque, les lésions alvéolaires diffuses, l'insuffisance rénale, le syndrome de fuite capillaire, l'hypotension, l'hypoxie et la lymphohistiocytose hémophagocytaire/le syndrome d'activation des macrophages (LHH/SAM) (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

S'assurer de disposer de deux doses de tocilizumab avant d'amorcer la perfusion de Breyanzi.

Faire un suivi des patients au centre de traitement spécialisé deux ou trois fois au cours de la première semaine suivant la perfusion afin de déceler tout signe ou symptôme de SLC.

Faire le suivi des patients pour déceler les signes et symptômes de SLC pendant au moins 4 semaines après la perfusion. Conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin si des signes ou des symptômes de SLC se produisent à tout moment. Au premier signe de SLC, instaurer un traitement à base de soins de soutien, de tocilizumab ou de tocilizumab et de corticostéroïdes, tel qu'il est indiqué au Tableau 2.

Déterminer la présence d'un syndrome de libération de cytokines (SLC) en fonction du tableau clinique. Évaluer le patient pour déceler la présence d'autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension et traiter en conséquence. Breyanzi poursuit son expansion à la suite de l'administration de tocilizumab et de corticostéroïdes. Le fonctionnement du cœur et des autres organes des patients atteints de SLC doivent être étroitement surveillés jusqu'à la résolution des symptômes. Les patients qui présentent un SLC de grade 2 ou plus (p. ex. hypotension ne répondant pas à l'administration de liquides ou hypoxie nécessitant une oxygénothérapie) doivent faire l'objet d'une surveillance par télémétrie cardiaque et oxymétrie de pouls en continu. Chez les patients présentant un SLC grave, envisager de réaliser une échocardiographie pour évaluer la fonction cardiaque. Dans les cas de SLC graves ou potentiellement mortels, une surveillance à l'unité de soins intensifs et un traitement de soutien doivent être envisagés.

La fréquence des cas de SLC, de toxicité neurologique ou des deux, sans égard au grade, était plus élevée chez les patients présentant une charge tumorale élevée ou une augmentation des taux de marqueurs inflammatoires.

Si une toxicité neurologique concomitante est suspectée au cours d'un SLC, administrer ce qui suit :

- Corticostéroïdes selon l'intervention la plus énergique fondée sur les grades de SLC et de toxicité neurologique indiqués aux Tableaux Tableau 2 et Tableau 3.

- Tocilizumab selon le grade du SLC indiqué au Tableau 2.
- Anticonvulsivants selon le grade de toxicité neurologique indiquée au Tableau 3.

Tableau 2 : Classification du SLC et directives de prise en charge

Grade du SLC ^a	Tocilizumab	Corticostéroïdes ^b
<p>Grade 1 Fièvre</p>	<p>Si apparition 72 heures ou plus après la perfusion, administrer un traitement symptomatique.</p> <p>Si apparition moins de 72 heures après la perfusion, envisager d'administrer 8 mg/kg de tocilizumab par voie i.v. sur une période de 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).</p>	<p>Si apparition 72 heures ou plus après la perfusion, administrer un traitement symptomatique.</p> <p>Si apparition moins de 72 heures après la perfusion, envisager d'administrer 10 mg de dexaméthasone par voie i.v. toutes les 24 heures.</p>
<p>Grade 2 Les symptômes exigent une intervention modérée et y répondent. Fièvre, besoin en oxygène avec une FiO₂ inférieure à 40 % ou hypotension répondant à l'administration de liquides ou d'une faible dose d'un vasopresseur, ou toxicité organique de grade 2.</p>	<p>Administrer du tocilizumab à 8 mg/kg par voie i.v. sur une période de 1 heure (ne pas dépasser 800 mg). Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures au besoin si le patient ne répond pas à la fluidothérapie intraveineuse ou à une intensification de l'oxygénothérapie. Ne pas administrer plus de 3 doses sur 24 heures; total maximum de 4 doses.</p> <p>En 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 d'administration de la dexaméthasone (de 10 à 20 mg par voie i.v. toutes les 6 à 12 heures).</p> <p>En absence d'amélioration ou en cas de progression rapide continue, maximiser la dexaméthasone, passer à la méthylprednisolone à forte dose (2 mg/kg), si nécessaire. Après 2 doses de tocilizumab, envisager d'autres immunodépresseurs. Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total.</p>	<p>Si apparition 72 heures ou plus après la perfusion, envisager l'administration de 10 mg de dexaméthasone par voie i.v. toutes les 12 à 24 heures.</p> <p>Si apparition moins de 72 heures après la perfusion, envisager l'administration de 10 mg de dexaméthasone par voie i.v. toutes les 12 à 24 heures.</p>

Grade 3 Les symptômes nécessitent une intervention énergique et y répondent. Fièvre, besoins en oxygène avec une FiO2 de 40 % ou plus, ou hypotension nécessitant des vasopresseurs à forte dose ou plusieurs vasopresseurs, ou toxicité organique de grade 3, ou transaminite de grade 4.	Voir grade 2	Administer 10 mg/kg de dexaméthasone par voie i.v. toutes les 12 heures.
	En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide du SLC, répéter l'administration de tocilizumab et augmenter la dose et la fréquence d'administration de la dexaméthasone (de 10 à 20 mg par voie i.v. toutes les 6 à 12 heures). En l'absence d'amélioration ou en cas de progression rapide continue, maximiser la dexaméthasone, passer à la méthylprednisolone à forte dose (2 mg/kg), si nécessaire. Après 2 doses de tocilizumab, envisager d'autres immunodépresseurs. Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total.	
Grade 4 Symptômes menaçant le pronostic vital. Besoin d'une ventilation mécanique, d'une hémodialyse veino-veineuse continue (HDVVC) ou toxicité organique de grade 4 (excluant la transaminite).	Voir grade 2	Administer 20 mg de dexaméthasone par voie i.v. toutes les 6 heures.
	En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide du SLC, intensifier le traitement par le tocilizumab et les corticostéroïdes. En l'absence d'amélioration ou en cas de progression rapide continue, maximiser la dexaméthasone, passer à la méthylprednisolone à forte dose (2 mg/kg), si nécessaire. Après 2 doses de tocilizumab, envisager d'autres immunodépresseurs. Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total.	

^a Critères de Lee pour la classification du SLC (Lee DW, Blood 2014; 124(2): 188-95. Errata in Blood: 2015;126(8): 1048. et 2016;128(11):1533).

^b Si une corticothérapie est amorcée, la poursuivre avec au moins 3 doses ou jusqu'à la résolution complète des symptômes, et envisager d'en réduire progressivement la dose.

Hypogammaglobulinémie

Une aplasie des lymphocytes B et une hypogammaglobulinémie peuvent survenir chez les patients recevant un traitement par Breyanzi. Une hypogammaglobulinémie est survenue chez 16 % (34/213) des patients. Surveiller les taux d'immunoglobulines après le traitement par Breyanzi et prendre en charge toute diminution en prenant des précautions contre l'infection et en administrant une antibioprophylaxie et/ou un traitement de substitution des immunoglobulines.

Vaccins à virus vivants

L'innocuité des vaccins à virus vivants administrés durant ou après un traitement par Breyanzi n'a pas été étudiée. L'administration de vaccins à virus vivants n'est pas recommandée pendant au moins 6 semaines avant le début de la chimiothérapie de lymphodéplétion, durant le traitement par Breyanzi et jusqu'au rétablissement immunitaire suivant le traitement par Breyanzi.

Hypersensibilité

Des réactions allergiques peuvent survenir à la suite de la perfusion de Breyanzi (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris l'anaphylaxie, pourraient être attribuables au diméthylsulfoxyde (DMSO).

Cytopénies prolongées

Les patients pourraient présenter des cytopénies pendant plusieurs semaines après une chimiothérapie de lymphodéplétion et une perfusion de Breyanzi.

Des cytopénies de grade 3 ou plus ont été observées 29 jours après la perfusion de Breyanzi chez 40 % (86/213) des patients, y compris une thrombocytopénie (33 %), une neutropénie (21 %) et une anémie (7 %). Effectuer une numération globulaire complète avant et après l'administration de Breyanzi.

Infections et neutropénie fébrile

Breyanzi ne doit pas être administré aux patients présentant une infection générale ou un trouble inflammatoire actifs cliniquement significatifs.

Des infections graves, y compris des infections menaçant le pronostic vital ou mortelles, sont survenues chez des patients après la perfusion de Breyanzi. Des infections (tous grades confondus) se sont produites chez 40 % (85/213) des patients. Des infections de grade 3 ou plus sont survenues chez 11 % (24/213) des patients. Des infections de grade 3 ou plus par un agent pathogène non précisé sont survenues chez 8 % (18/213) des patients, des infections bactériennes, chez 3 % (7/213) des patients, des infections fongiques, chez 2 % (4/213) des patients, et des infections virales, chez 0,5 % (1/213) des patients. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes d'infection avant et après l'administration de Breyanzi et traiter de manière appropriée. Administrer une antibioprophylaxie conformément aux lignes directrices standards de l'établissement.

Une neutropénie fébrile a été observée chez 8 % (16/213) des patients après la perfusion de Breyanzi et peut être concomitante au SLC. En cas de neutropénie fébrile, évaluer le patient pour déceler la présence d'une infection et administrer une antibiothérapie à large spectre, une fluidothérapie et d'autres soins de soutien, selon ce qui est indiqué sur le plan médical.

Réactivation virale

La réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), entraînant dans certains cas une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et la mort, peut survenir chez les patients traités avec des médicaments dirigés contre les lymphocytes B.

Lors des essais cliniques, aucun cas de réactivation d'hépatite chez les patients ayant des antécédents d'infection par le VHB et aucun cas d'aggravation d'une infection par le VHC n'ont été signalés chez les patients traités par Breyanzi. Neuf des 10 patients de l'étude TRANSCEND ayant des antécédents de VHB ont reçu un traitement antiviral suppressif concomitant pour empêcher la réactivation du VHB pendant et après le traitement par Breyanzi.

Un dépistage du VHB, du VHC et du VIH doit être effectué conformément aux lignes directrices cliniques avant le prélèvement de cellules aux fins de fabrication.

Neurologique

Toxicité neurologique

Des cas de toxicité neurologique possiblement graves ou menaçant le pronostic vital se sont produits après le traitement par Breyanzi, y compris en concomitance avec un SLC, après la résolution d'un SLC ou

en l'absence de SLC. Des effets toxiques neurologiques associés aux cellules CAR-T, diagnostiqués par les chercheurs, se sont produits chez 28 % (59/213) des patients recevant Breyanzi, dont des effets de grade 3 ou 4 chez 9 % (20/213) des patients (aucun cas de grade 5 n'a été signalé). Le temps médian avant l'apparition du premier événement était de 9 jours (intervalle : de 1 à 46 jours); tous les effets toxiques neurologiques sont survenus dans les 8 premières semaines suivant la perfusion de Breyanzi. La durée médiane des effets toxiques neurologiques était de 9 jours (intervalle : de 1 à 84 jours).

Les effets toxiques neurologiques les plus courants comprenaient les suivants : encéphalopathie (18 %), tremblements (10 %), aphasie (9 %), délire (7 %), étourdissements (4 %) et maux de tête (4 %). Des convulsions et un œdème cérébral ont également été signalés chez des patients traités par Breyanzi.

Faire un suivi des patients au centre de traitement spécialisé deux ou trois fois au cours de la première semaine suivant la perfusion afin de déceler tout signe ou symptôme de toxicité neurologique. Surveiller les patients pour déceler les signes ou les symptômes de toxicité neurologique pendant au moins 4 semaines après la perfusion et traiter rapidement. Conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin si des signes ou des symptômes de toxicité neurologique se produisent à tout moment.

Faire un suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de toxicité neurologique (Tableau 3). Exclure les autres causes de symptômes neurologiques. Administrer un traitement de soutien en soins intensifs en cas d'effets toxiques neurologiques graves ou menaçant le pronostic vital. Si une toxicité neurologique est suspectée, la traiter selon les recommandations figurant au Tableau 3.

Si on soupçonne un SLC concomitant à la toxicité neurologique, administrer ce qui suit :

- Corticostéroïdes selon l'intervention la plus énergique fondée sur les grades de SLC et de toxicité neurologique indiqués aux tableaux Tableau 2 et Tableau 3.
- Tocilizumab selon le grade du SLC indiqué au Tableau 2.
- Anticonvulsivants selon le grade de toxicité neurologique indiquée au Tableau 3.

Tableau 3 : Classification de la toxicité neurologique (TN) et lignes directrices de traitement

Grade de TN ^a	Corticostéroïdes et anticonvulsivants
<p>Grade 1 Exemples : Somnolence : légère somnolence ou envie de dormir Confusion : légère désorientation Encéphalopathie : limitation légère des activités de la vie quotidienne (AVQ) Dysphasie : n'altérant pas la capacité de communiquer</p>	<p>Commencer l'administration d'anticonvulsivants non sédatifs (p. ex. lévétiracétam) en prophylaxie. Si apparition 72 heures ou plus après la perfusion, surveiller le patient. Si apparition moins de 72 heures après la perfusion, envisager l'administration de 10 mg de dexaméthasone par voie i.v. toutes les 12 à 24 heures pendant 2 ou 3 jours.</p>

<p>Grade 2</p> <p>Exemples :</p> <p>Somnolence : modérée, limitation des AVQ instrumentales</p> <p>Confusion : désorientation modérée</p> <p>Encéphalopathie : limitation des AVQ instrumentales</p> <p>Dysphasie : altération modérée de la capacité à communiquer spontanément</p> <p>Convulsions</p>	<p>Commencer l'administration d'anticonvulsivants non sédatifs (p. ex. lévétiracétam) en prophylaxie.</p> <p>Administrer 10 mg de dexaméthasone par voie i.v. toutes les 12 heures pendant 2 ou 3 jours, ou plus longtemps si les symptômes persistent. Envisager une réduction graduelle de la dose pour toute exposition totale aux corticostéroïdes de plus de 3 jours.</p> <p>Si aucune amélioration n'est observée après 24 heures ou si les effets indésirables neurologiques s'aggravent, augmenter la dose et/ou la fréquence de la dexaméthasone jusqu'à un maximum de 20 mg par voie IV toutes les 6 heures.</p> <p>Si aucune amélioration n'est constatée après 24 heures, si les symptômes progressent rapidement ou si des complications menaçant le pronostic vital surviennent, administrer de la méthylprednisolone (dose de départ de 2 mg/kg, suivie de 2 mg/kg divisés en 4 administrations par jour; diminution progressive dans les 7 jours).</p>
<p>Grade 3</p> <p>Exemples :</p> <p>Somnolence : obnubilation ou stupeur</p> <p>Confusion : désorientation grave</p> <p>Encéphalopathie : limitation des AVQ liées aux soins personnels</p> <p>Dysphasie : grave atteinte réceptive ou expressive, altérant la capacité à lire, à écrire ou à communiquer de manière intelligible</p>	<p>Commencer l'administration d'anticonvulsivants non sédatifs (p. ex. lévétiracétam) en prophylaxie.</p> <p>Administrer de 10 à 20 mg de dexaméthasone par voie i.v. toutes les 8 à 12 heures. Les corticostéroïdes ne sont pas recommandés pour les maux de tête isolés de grade 3.</p> <p>En absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, passer à la méthylprednisolone (dose et fréquence selon le grade 2).</p> <p>Si on soupçonne un œdème cérébral, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à forte dose (de 1 à 2 g, à répéter toutes les 24 heures au besoin; diminuer la dose selon les indications cliniques) et de la cyclophosphamide à raison de 1,5 mg/m².</p>
<p>Grade 4</p> <p>Conséquences potentiellement mortelles</p> <p>Intervention urgente indiquée</p> <p>Besoin de ventilation mécanique</p>	<p>Commencer l'administration d'anticonvulsivants non sédatifs (p. ex. lévétiracétam) en prophylaxie.</p> <p>Administrer 20 mg de dexaméthasone par voie i.v. toutes les 6 heures.</p> <p>En absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, passer à la méthylprednisolone (dose et fréquence selon le grade 2).</p> <p>Si on soupçonne un œdème cérébral, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à forte dose (de 1 à 2 g, à répéter toutes les 24 heures au besoin; diminuer la dose selon les indications cliniques) et de la cyclophosphamide à raison de 1,5 mg/m².</p>

^a Critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du NCI pour la classification des effets toxiques neurologiques.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Reproduction

Les femmes en âge de procréer doivent subir un test de grossesse avant de commencer le traitement par Breyanzi.

La contraception pour le ou la partenaire qui recevra Breyanzi doit être expliquée comme ci-dessous :

Les femmes sexuellement actives aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace (c'est-à-dire associée à un taux de grossesse inférieur à 1 %) après l'administration de Breyanzi.

Les hommes qui ont reçu Breyanzi et qui sont sexuellement actifs doivent utiliser un condom lorsqu'ils ont des relations sexuelles avec une femme apte à procréer ou enceinte.

Consulter les monographies de la fludarabine et de la cyclophosphamide pour obtenir de plus amples renseignements sur la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie de lymphodéplétion.

Il n'y a pas suffisamment de données sur l'exposition pour fournir une recommandation concernant la durée de la contraception après le traitement par Breyanzi.

- **Fertilité**

On ne dispose d'aucune donnée sur l'effet de Breyanzi sur la fertilité.

- **Risque tératogène**

On ne dispose d'aucune donnée sur le risque tératogène associé à Breyanzi.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de Breyanzi chez la femme enceinte.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été menée chez l'animal pour déterminer si Breyanzi comporte un risque pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte.

On ignore si Breyanzi peut passer de la mère au fœtus. Selon le mode d'action, les cellules transduites qui traversent le placenta pourraient entraîner une toxicité fœtale, y compris une lymphocytopenie B. Par conséquent, Breyanzi n'est pas recommandé chez les femmes enceintes, et une grossesse après la perfusion de Breyanzi doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant.

Considérations cliniques

Effets indésirables fœtaux/néonataux

L'évaluation des taux d'immunoglobulines et de lymphocytes B chez les nouveau-nés dont les mères ont été traitées par Breyanzi doit être envisagée.

7.1.2 Allaitement

On ignore si les cellules de Breyanzi sont excrétées dans le lait maternel ou transmises à l'enfant allaité. Il faut tenir compte des bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé du nourrisson, du besoin clinique d'administrer Breyanzi à la mère ainsi que des effets indésirables possibles du

médicament ou de la maladie sous-jacente de la mère chez l'enfant allaité. Les femmes qui allaitent doivent être informées du risque potentiel pour l'enfant.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Breyanzi dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Dans l'essai clinique portant sur Breyanzi, 71 (40%) des 176 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 15 (9 %) patients, de 75 ans ou plus. Aucune différence d'importance clinique sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité de BREYANZI n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont décrits à la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** :

- Syndrome de libération de cytokines
- Hypogammaglobulinémie
- Réactions d'hypersensibilité
- Cytopénies prolongées
- Infections graves
- Toxicité neurologique

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les données sur l'innocuité décrites dans la présente section rendent compte de l'exposition à BREYANZI. Il s'agit des données regroupées de deux études (TRANSCEND [017001] et TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001]) menées auprès de 213 patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire (R/R) qui ont reçu une dose fixe de BREYANZI comprise dans un intervalle posologique de 60×10^6 à 120×10^6 lymphocytes T CAR-positifs viables (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). La durée médiane du suivi a été de 10,4 mois. L'âge médian des sujets de la population étudiée était de 62 ans (intervalle : de 18 à 79 ans); 66 % étaient des hommes. L'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) au moment de la sélection était de 0 chez 40 % des patients, de 1 chez 58 % des patients et de 2 chez 2 % des patients; 62 % des patients avaient reçu un traitement anticancéreux pour maîtriser la maladie.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$), tous grades confondus et autres que ceux touchant les résultats de laboratoire, étaient les suivants : fatigue (41 %), SLC (38 %), maux de tête (29 %), nausées (29 %), diarrhée (25 %), encéphalopathie (25 %), hypotension (23 %), toux (23 %), infections par des agents pathogènes non précisés (23 %), pyrexie (23 %), douleur abdominale (20 %), constipation (20 %) et étourdissements (20 %).

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 44 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents ($> 2\%$), autres que ceux touchant les résultats de laboratoire, étaient les suivants : SLC (16 %), aphasie (5 %), état de confusion (4 %), pneumonie (4 %), pyrexie (4 %), encéphalopathie (3 %) et hypotension (3 %). Dix-huit patients (8 %) ont dû être admis à l'unité de soins intensifs.

Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus courants ($> 2\%$), autres que ceux touchant les résultats de laboratoire, comprenaient les suivants : infections par des agents pathogènes non précisés (8 %), neutropénie fébrile (8 %), encéphalopathie (7 %), hypotension (5 %), douleur abdominale (3 %), aphasie (3 %), SLC (3 %), diminution de l'appétit (3 %), délire (3 %), étourdissements (3 %), dyspnée (3 %), hémorragie gastro-intestinale (3 %), infections bactériennes (3 %) et insuffisance rénale (3 %). Des effets indésirables de grade 5 (mortels) ont été signalés chez 7 patients (cardiomyopathie, leucoencéphalopathie [attribuée à une exposition antérieure à la fludarabine], choc septique [considéré comme étant non lié à Breyanzi], septicémie à *Candida*, hémorragie pulmonaire, syndrome de défaillance multiviscérale et insuffisance respiratoire).

Le Tableau 4 résume les effets indésirables (autres que ceux touchant les résultats de laboratoire) qui se sont produits chez au moins 10 % des patients traités par Breyanzi. Les effets indésirables du médicament (Tableau 4) sont énumérés par classe de système organique du MedDRA. Dans chaque classe, les effets indésirables du médicament sont répertoriés par fréquence (%), les effets les plus fréquents étant mentionnés en premier.

Tableau 4 : Effets indésirables observés chez au moins 10 % des patients traités par Breyanzi dans le cadre des études TRANSCEND et TRANSCEND WORLD (n = 213)

Effet indésirable	Tous grades n = 213 n (%)	Grade 3 ou plus n = 213 n (%)
Troubles cardiaques		
Tachycardie ^a	41 (19)	0 (0)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	62 (29)	5 (2)
Diarrhée	53 (25)	2 (1)
Constipation	43 (20)	0 (0)
Douleur abdominale ^b	42 (20)	6 (3)
Vomissements	33 (15)	1 (0,5)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue ^c	88 (41)	4 (2)

Pyrexie	48 (23)	0 (0)
Œdème ^d	38 (18)	3 (1)
Troubles du système immunitaire		
Syndrome de libération de cytokines	82 (38)	7 (3)
Hypogammaglobulinémie ^e	34 (16)	0 (0)
Infections et infestations^f		
Infections par des agents pathogènes non précisés	48 (23)	18 (8)
Troubles infectieux d'origine bactérienne	23 (11)	7 (3)
Troubles du système nerveux		
Maux de tête ^g	61 (29)	3 (1)
Encéphalopathie ^h	53 (25)	14 (7)
Étourdissements ⁱ	43 (20)	6 (3)
Tremblements ^j	33 (15)	1 (0,5)
Troubles psychiatriques		
Insomnie ^k	25 (12)	1 (0,5)
Troubles rénaux et urinaires		
Insuffisance rénale ^l	23 (11)	6 (3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux ^m	49 (23)	0 (0)
Dyspnée ⁿ	34 (16)	7 (3)
Troubles vasculaires		
Hypotension ^o	50 (23)	11 (5)

^a La tachycardie comprend l'augmentation de la fréquence cardiaque, la tachycardie sinusale et la tachycardie.

^b La douleur abdominale inclut la gêne abdominale, la douleur abdominale, la douleur dans la partie inférieure de l'abdomen, la douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, la rigidité abdominale et la sensibilité abdominale.

^c La fatigue inclut la fatigue et le malaise.

^d L'œdème inclut l'œdème, l'œdème génital, l'œdème périphérique, l'œdème généralisé, l'œdème localisé, l'œdème scrotal, l'enflure périphérique et l'enflure.

^e L'hypogammaglobulinémie inclut l'hypogammaglobulinémie et la diminution du taux d'immunoglobulines.

^f Les infections et les infestations sont regroupés conformément aux groupes de termes de haut niveau du MedDRA.

^g Les maux de tête comprennent les maux de tête, la gêne à la tête, la migraine et les maux de tête d'origine sinusale.

^h L'encéphalopathie comprend l'amnésie, les troubles cognitifs, l'état de confusion, le trouble de dépersonnalisation/déréalisation, les diminutions du niveau de conscience, les troubles de l'attention, l'encéphalopathie, l'affect abrasé, l'hypersomnie, l'incohérence, la léthargie, la leucoencéphalopathie, la perte de conscience, les troubles de la mémoire, les troubles mentaux, les altérations de l'état mental et la somnolence.

ⁱ Les étourdissements comprennent les étourdissements, la présyncope et la syncope.

^j Les tremblements comprennent les tremblements, les tremblements essentiels et les tremblements au repos.

^k L'insomnie comprend l'insomnie et le somnambulisme.

^l L'insuffisance rénale comprend la lésion rénale aiguë, l'augmentation du taux de créatinine sanguine, l'insuffisance rénale et la lésion rénale.

^m La toux comprend la toux, la toux productive et le syndrome de toux des voies respiratoires supérieures.

ⁿ La dyspnée comprend l'insuffisance respiratoire aiguë, la dyspnée, la dyspnée d'effort et l'insuffisance respiratoire.

^o L'hypotension comprend l'hypotension et l'hypotension orthostatique.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les autres effets indésirables d'importance clinique ayant été signalés chez moins de 10 % des patients traités par Breyanzi comprennent les suivants :

- *Troubles sanguins et lymphatiques* : neutropénie fébrile (7,5 %), histiocytose hémophagocytaire (0,9 %)
- *Troubles cardiaques* : arythmie^a (6,6 %), cardiomyopathie (1,4 %)
- *Troubles gastro-intestinaux* : hémorragie gastro-intestinale^b (4,2 %)
- *Troubles généraux et réactions au point d'administration* : frissons (7,5 %)
- *Infections et infestations*^c : troubles infectieux d'origine virale (9,9 %), troubles infectieux d'origine fongique (6,6 %)
- *Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention* : réaction liée à la perfusion (1,9 %)
- *Troubles du métabolisme et de la nutrition* : syndrome de lyse tumorale (0,5 %)
- *Troubles du système nerveux* : aphasie (9,9 %), neuropathie périphérique (9,9 %), troubles visuels^e (5,6 %), ataxie/troubles de la démarche^d (3,8 %), syndrome cérébelleux^f (3,8 %), événements cérébrovasculaires^g (1,9 %), convulsions^h (0,9 %), paralysie faciale (0,9 %) et œdème cérébral (0,5 %)
- *Troubles psychiatriques* : délireⁱ (9,9 %), anxiété (8,5 %)
- *Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux* : épanchement pleural (6,1 %), hypoxie (4,2 %), œdème pulmonaire (0,9 %)
- *Troubles vasculaires* : hypertension^j (9,9 %), thrombose^k (4,7 %)

Error! Reference source not found. L'arythmie comprend l'arythmie, la fibrillation auriculaire, le bloc auriculo-ventriculaire complet, le bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré, la tachycardie supraventriculaire et la tachycardie ventriculaire.

Error! Reference source not found. L'hémorragie gastro-intestinale comprend l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie provenant d'un ulcère gastrique, l'hématochézie, le méléna, l'hémorragie rectale et l'hémorragie gastro-intestinale supérieure.

Error! Reference source not found. Les infections et les infestations sont regroupés conformément aux groupes de termes de haut niveau du MedDRA.

^d L'ataxie/les troubles de la démarche comprennent l'ataxie et les troubles de la démarche.

^e Les troubles visuels comprennent la cécité unilatérale, la paralysie du regard, la mydriase, le nystagmus, la vision floue et l'altération du champ visuel.

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

^g Les événements cérébrovasculaires comprennent l'infarctus cérébral, la thrombose veineuse cérébrale, l'accident cérébrovasculaire, l'hémorragie intracrânienne et l'accident ischémique transitoire.

^h Les convulsions comprennent les convulsions et l'état de mal épileptique.

ⁱ Le délire comprend l'agitation, le délire, les idées délirantes, la désorientation, les hallucinations, les hallucinations visuelles, l'hyperactivité et l'irritabilité.

^j L'hypertension comprend l'hypertension et l'hypertension orthostatique.

^k La thrombose comprend la thrombose veineuse profonde, l'embolie, l'embolie pulmonaire, la thrombose, la thrombose veineuse dans un membre et la thrombose de la veine cave.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Le Tableau 5 décrit les anomalies des constantes biologiques de grade 3 ou 4 survenues en cours de traitement chez au moins 10 % des patients.

Tableau 5 : Anomalies des constantes biologiques de grade 3 ou 4 survenues en cours de traitement chez au moins 10 % des patients traités par Breyanzi dans le cadre des études TRANSCEND et TRANSCEND WORLD, d'après le CTCAE du NCI^a (n = 213)

Anomalie des constantes biologiques	Grade 3 ou 4 n (%) n = 213
Neutropénie	157 (74)
Leucopénie	110 (52)
Thrombocytopénie	82 (38)
Anémie	48 (23)
Hypophosphatémie	29 (14)

^a CTCAE du NCI = Common Terminology Criteria for Adverse Events du National Cancer Institute, version 4.03

Immunogénicité

Breyanzi peut provoquer la production d'anticorps antiproduit. L'immunogénicité de Breyanzi a été évaluée au moyen d'une épreuve par électrochimiluminescence (ECL) pour la détection des anticorps liants dirigés contre le domaine extracellulaire de liaison à CD-19 de Breyanzi. Des anticorps antiproduit préexistants ont été décelés chez 9 % (18/209) des patients. Des anticorps antiproduit induits ou stimulés par le traitement ont été décelés chez 16 % (32/202) des patients. En raison du petit nombre de patients qui avaient des anticorps antiproduit, la relation entre le statut relatif aux anticorps antiproduit et l'efficacité, l'innocuité ou la pharmacocinétique n'était pas concluante.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Il n'y a actuellement aucune donnée disponible sur les effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions n'a été effectuée chez les humains.

9.2 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

Interactions pharmacocinétiques

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques n'a été réalisée avec Breyanzi.

Les lymphocytes T sont connus pour être sensibles aux agents immunosuppresseurs.

Le rapport bienfaits-risques des agents immunosuppresseurs, y compris les corticostéroïdes,

la chimiothérapie cytotoxique, les immunophilines et les inhibiteurs de mTOR, doit être pris en considération, car ces agents peuvent être lymphotoxiques et diminuer l'efficacité de Breyanzi (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) - [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Interactions pharmacodynamiques

Anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur de croissance épidermique humain (AcM anti-EGFR)

Les AcM anti-EGFR (p. ex. cétuximab et panitumumab) ont le potentiel de réduire le nombre de cellules contenues dans Breyanzi, car un EGFR tronqué est exprimé sur les cellules CAR-T et pourrait ainsi réduire les bienfaits de Breyanzi. Les prescripteurs doivent évaluer soigneusement les bienfaits et les risques avant d'utiliser un traitement AcM anti-EGFR.

Vaccins à virus vivants

L'innocuité des vaccins à virus vivants administrés durant ou après un traitement par Breyanzi n'a pas été étudiée. L'efficacité des vaccins peut être diminuée par une aplasie prolongée des lymphocytes B et une hypogammaglobulinémie (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). L'administration de vaccins à virus vivants n'est pas recommandée pendant au moins 6 semaines avant le début de la chimiothérapie de lymphodéplétion, durant le traitement par Breyanzi et jusqu'au rétablissement immunitaire suivant le traitement par Breyanzi.

9.3 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-tests de laboratoire

Le VIH et le lentivirus utilisé pour fabriquer Breyanzi ont en commun de courtes portions limitées de matériel génétique (ARN). Par conséquent, certains tests commerciaux d'acide nucléique du VIH peuvent donner des résultats faussement positifs chez les patients ayant reçu Breyanzi.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Breyanzi est une immunothérapie cellulaire autologue génétiquement modifiée qui est dirigée contre l'antigène CD19 et administrée selon une composition définie visant à réduire la variabilité de la dose de lymphocytes T CD8-positifs et CD4-positifs. Le CAR est composé d'un fragment variable à chaîne unique (scFv) dérivé de l'anticorps monoclonal FMC63, de la région charnière de l'IgG4, du domaine transmembranaire CD28, du domaine de costimulation 4-1BB (CD137) et du domaine d'activation zêta CD3. La signalisation CD3 zêta est essentielle pour déclencher l'activation des lymphocytes T et l'activité antitumorale, tandis que la signalisation 4-1BB (CD137) renforce l'expansion et la persistance de Breyanzi. En outre, Breyanzi comprend un récepteur de croissance épidermique humain tronqué (EGFRt) non fonctionnel qui est coexprimé à la surface cellulaire avec le CAR spécifique au CD19.

La liaison de CAR au CD19 exprimé à la surface des cellules de la tumeur et des lymphocytes B normaux induit l'activation et la prolifération des cellules CAR-T, la libération de cytokines pro-inflammatoires et

la mort des cellules cibles par cytotoxicité.

10.2 Pharmacodynamie

À la suite de la perfusion de Breyanzi, les réponses pharmacodynamiques ont été évaluées sur une période de quatre semaines en mesurant l'élévation transitoire de biomarqueurs solubles, comme les cytokines, les chimiokines et d'autres molécules. L'élévation maximale des biomarqueurs solubles a été observée dans les 14 premiers jours suivant la perfusion de Breyanzi, le retour aux valeurs initiales se produisant dans les 28 jours.

Une aplasie des lymphocytes B, définie comme un nombre de lymphocytes B CD19 positives représentant moins de 3 % des lymphocytes du sang périphérique, est un effet cible de Breyanzi. Une aplasie des lymphocytes B a été observée chez la majorité des patients jusqu'à un an après la perfusion de Breyanzi.

10.3 Pharmacocinétique

Après la perfusion, on a observé une expansion initiale de Breyanzi, suivie d'un déclin biexponentiel. Le temps médian avant l'expansion maximale dans le sang périphérique était de 11 jours après la première perfusion. Breyanzi est demeuré présent dans le sang périphérique pendant une période allant jusqu'à 2 ans.

Chez les sujets ayant répondu au traitement (N = 122), la C_{max} médiane était 2,17 fois plus élevée que chez les patients n'ayant pas répondu au traitement (N = 35) (32 093,2 contre 14 776,0 copies/ μ g). Chez les sujets ayant répondu au traitement, l' ASC_{0-28j} médiane était 1,92 fois plus élevée que chez les sujets n'ayant pas répondu au traitement (265 237,5 contre 138 183,9 jour*copies/ μ g) (voir le Tableau 6).

Certains patients ont eu besoin de tocilizumab et de corticostéroïdes pour la prise en charge du SLC et des effets toxiques neurologiques. Les patients traités par le tocilizumab (N = 33) ont présenté une C_{max} et une ASC_{0-28j} médianes 3,87 et 3,69 fois plus élevées, respectivement, que les patients n'ayant pas reçu de tocilizumab (N = 132). De même, les patients qui ont reçu des corticostéroïdes (N = 29) ont présenté une C_{max} et une ASC_{0-28j} médianes 4,32 fois et 3,73 fois plus élevées, respectivement, que les patients qui n'ont pas reçu de corticostéroïdes (N = 136).

Les patients âgés de moins de 65 ans (N = 98) présentaient une C_{max} et une ASC_{0-28j} médianes 2,48 fois et 2,64 fois plus élevées, respectivement, que les patients âgés de 65 ans ou plus (N = 67). Un lien net n'a pas été démontré entre le sexe, la race, l'origine ethnique ou le poids corporel et la C_{max} et l' ASC_{0-28j} .

Tableau 6 : Paramètres cinétiques cellulaires du Breyanzi chez des patients adultes atteints de lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

Paramètre	Patients répondant au traitement n = 122	Patients ne répondant pas au traitement n = 35
C_{max} (copies/ μ g) Médiane	32 093,2	14 776,0
IIQ	13 472,9 - 101 400,8	5 421,0 - 51 968,9
Intervalle	256,9 - 528 736,9	422,5 - 415 118,5
T_{max} (jour)		

Médiane	11,0	14,0
IIQ	10,0 - 14,0	10,0 - 15,0
Intervalle	6 - 30	6 - 41
ASC _{0-28j} (jour*copies/μg)		
Médiane	265 237,5	138 183,9
IIQ	111 935,2 - 736 225,6	36 538,7 - 507 566,8
Intervalle	2 602 - 5 144 642	5 522 - 6 646 582

n est le nombre de patients chez qui le paramètre pharmacocinétique était évaluable. IIQ : intervalle interquartile : Q1-Q3
Les données sont basées sur les critères de Lugano 2014, d'après l'examen du CEI.

Aucune étude formelle sur l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique n'a été menée.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Entreposage

Breyanzi est constitué de lymphocytes T autologues génétiquement modifiés et est présenté en flacons contenant des suspensions congelées distinctes de chaque composant CD8 et CD4. Chaque composant CD8 ou CD4 est emballé dans une boîte contenant jusqu'à quatre flacons, selon la concentration en lymphocytes T CAR-positifs viables du produit médicamenteux cryoconservé. Les boîtes de chaque composant CD8 et CD4 sont elles-mêmes placées dans un emballage extérieur et expédiées dans un contenant d'azote liquide. Un certificat de libération pour chaque composant et des étiquettes pour seringue propres au patient sont inclus à l'intérieur de l'emballage d'expédition.

- Confirmer l'identité du patient à la réception.
- Conserver les flacons dans de l'azote liquide en phase gazeuse (température inférieure ou égale à moins 130 °C) dans un système à température contrôlée.
- Décongeler Breyanzi avant la perfusion (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Stabilité

- Durée de conservation de 13 mois pour un flacon non ouvert s'il est conservé dans de l'azote liquide en phase gazeuse (température inférieure ou égale à moins 130 °C).
- Une fois que Breyanzi a été prélevé dans les seringues, il faut procéder dès que possible à l'administration. Le temps total entre le retrait du milieu de congélation et l'administration au patient ne doit pas dépasser 2 heures à la température ambiante (15 °C-25 °C).

Mise au rebut

Breyanzi contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. Il convient de suivre les lignes directrices locales en matière de biosécurité pour les produits médicaux non utilisés ou les déchets. Toutes les matières qui ont été en contact avec Breyanzi (déchets solides et liquides) doivent être manipulées et éliminées conformément lignes directrices locales en matière de biosécurité, comme le seraient des déchets potentiellement infectieux. Les surfaces de travail qui ont, ou ont pu être, en contact avec Breyanzi doivent être décontaminées avec un désinfectant approprié.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Breyanzi contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées au moyen d'un vecteur lentiviral auto-inactivant incapable de se répliquer. Suivre les précautions universelles et les lignes

directrices locales en matière de biosécurité pour la manipulation et l'élimination en vue d'éviter la transmission potentielle de maladies infectieuses.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

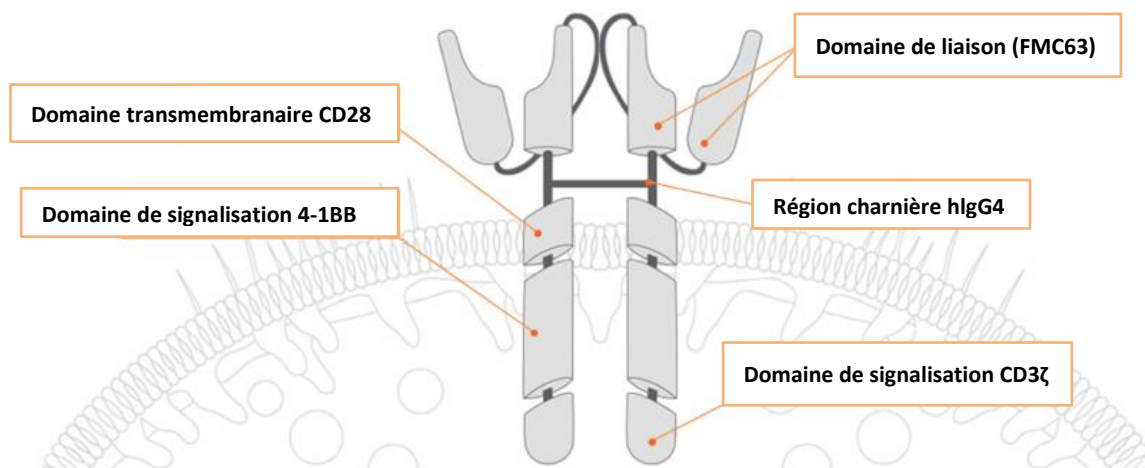
Substance pharmaceutique

Nom propre : lisocabtagène maraleucel

Nom chimique : sans objet.

Formule moléculaire et masse moléculaire : sans objet.

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : le lisocabtagène maraleucel est une suspension cellulaire pour perfusion légèrement opaque à opaque, incolore à jaune ou jaune brunâtre.

Norme pharmaceutique : sans objet, puisque la substance médicamenteuse est produite à partir des cellules autologues d'un patient donné.

Caractéristiques du produit :

Breyanzi est un produit à base de lymphocytes T. Breyanzi est préparé à partir des lymphocytes T du patient, qui sont purifiés à partir du produit obtenu par leucaphérèse standard. Les lymphocytes T CD8-positifs et CD4-positifs purifiés sont séparément activés et transduits au moyen d'un vecteur lentiviral incapable de se répliquer contenant le transgène CAR anti-CD19. Les lymphocytes T transduits sont reproduits en culture cellulaire, lavés, mis en suspension et cryoconservés dans des flacons distincts contenant les composants CD8 et CD4 qui, ensemble, constituent une dose unique de Breyanzi. Le produit doit subir un test de stérilité avant de pouvoir être expédié sous forme de suspension congelée dans des flacons destinés à un patient précis. Le produit doit être décongelé avant l'administration (voir les sections [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#), [12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)).

La préparation de Breyanzi contient 1 % (v/v) d'albumine (humaine) à 25 %, 75 % (v/v) de Cryostor^{MD} CS10 [contenant 7,5 % de diméthylsulfoxyde (DMSO) (v/v)], 24 % (v/v) de solution d'électrolytes pour injection, type 1.

14 ESSAIS CLINIQUES

Lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 7 : Résumé des données démographiques des patients dans l'essai clinique sur le lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
TRANSCEND (017001)	Essai ouvert multicentrique à groupe unique mené auprès de patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire	Perfusion intraveineuse unique de Breyanzi à une dose comprise dans un intervalle posologique de 60 à 120 × 10 ⁶ lymphocytes T CAR-positifs viables (comprenant des composants CD8 et CD4)	227 patients ont subi une leucaphérèse; 176 ont reçu Breyanzi	Groupe traité par Breyanzi : 59,8 ans (intervalle : de 18 à 79)	Patients traités par Breyanzi : 117 hommes (66,5 %) 59 femmes (33,5 %)

L'activité antitumorale et l'innocuité de Breyanzi ont été évaluées dans l'essai TRANSCEND (017001), un essai ouvert multicentrique à groupe unique mené auprès des patients atteints d'une forme agressive de lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B récidivant ou réfractaire (R/R). Les patients admissibles étaient âgés d'au moins 18 ans et atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) R/R sans autre précision (SAP) (n = 94), d'un LDGCB par suite de la transformation d'un lymphome folliculaire (n = 33), d'un lymphome de la zone marginale (n = 4), d'une leucémie lymphoïde chronique/d'une leucémie à petits lymphocytes (n = 2), d'une macroglobulinémie de Waldenström (n = 1), d'un lymphome à cellules B de haut grade (n = 26), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) (n = 14) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) (n = 2); ils avaient reçu au moins deux traitements. L'étude a porté sur des patients présentant un indice fonctionnel ECOG ≤ 2 (dont trois patients présentant un indice fonctionnel ECOG de 2), ayant déjà reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GSCH) autologues et/ou allogéniques et présentant une atteinte secondaire du système nerveux central (SNC) par le lymphome. Les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min, un taux d'alanine aminotransférase > 5 fois la limite supérieure de la normale ou une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % étaient exclus de l'étude. Il n'y avait aucune exigence minimale en matière de nombre de cellules sanguines; les patients pouvaient participer à l'étude si l'investigateur estimait la fonction de leur moelle osseuse adéquate pour recevoir une chimiothérapie de lymphodéplétion.

Les patients de l'étude devaient se trouver dans un état stable sur le plan clinique et s'être rétablis des effets toxiques antérieurs avant de pouvoir recevoir la chimiothérapie de lymphodéplétion, puis la perfusion de Breyanzi. Ni la chimiothérapie de lymphodéplétion ni Breyanzi ne devaient être administrés en cas de détérioration rapide de l'état clinique ou de signes d'une progression rapide de la maladie.

Le traitement consistait en une chimiothérapie de lymphodéplétion, soit fludarabine à 30 mg/m²/jour et cyclophosphamide à 300 mg/m²/jour pendant 3 jours, suivie de Breyanzi de 2 à 7 jours plus tard. La dose médiane de Breyanzi était de 91,3 × 10⁶ lymphocytes CAR-T positifs viables (intervalle: de 63 à 120 × 10⁶ lymphocytes CAR-T positifs viables).

Un traitement anticancéreux visant à maîtriser la maladie était autorisé entre l'aphérèse et la lymphodéplétion. Parmi les 176 patients traités par Breyanzi, 57 % ont reçu un traitement anticancéreux visant à maîtriser la maladie à la discrétion de l'investigateur.

Parmi les 227 patients qui ont subi une leucaphérèse et pour lesquels BREYANZI a été fabriqué à une dose comprise dans un intervalle posologique de 60 × 10⁶ à 120 × 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs viables :

- 176 patients ont reçu BREYANZI à une dose comprise dans l'intervalle posologique prévu
- 17 patients ont reçu soit une dose de BREYANZI qui n'était pas comprise dans l'intervalle posologique prévu (n = 1), soit une dose de lymphocytes T CAR-positifs qui ne respectaient pas les spécifications du produit pour BREYANZI (n = 16)
- 34 patients n'ont pas reçu de lymphocytes T CAR-positifs en raison d'un défaut de fabrication (n = 1), d'un décès (n = 24), de complications de la maladie (n = 4) ou pour d'autres raisons (n = 5)

Breyanzi a été administré en milieu hospitalier (163 patients) ou en milieu extrahospitalier (13 patients). L'innocuité et l'efficacité étaient uniformes dans les deux groupes.

Le nombre de patients chez qui l'efficacité pouvait être évaluée était de 168 (groupe d'évaluation de l'efficacité). Huit (8) patients n'ont pas pu être évalués pour l'efficacité parce qu'ils n'ont pas obtenu de résultat positif à la TEP au départ ou de confirmation de résultat positif à la TEP après un traitement anticancéreux visant à maîtriser la maladie (selon l'évaluation d'un comité d'examen indépendant [CEI]).

Le temps médian écoulé entre la leucaphérèse et la mise à disposition du produit était de 24,5 jours (intervalle : de 17 à 51 jours), et le temps médian écoulé entre la leucaphérèse et la perfusion était de 36 jours (intervalle : de 27 à 126 jours).

Le Tableau 8 résume les caractéristiques initiales des patients et de la maladie dans l'essai TRANSCEND.

Tableau 8 : Caractéristiques démographiques et pathologiques initiales

Caractéristique	Patients traités par Breyanzi (N = 176)
Âge médian, ans (intervalle)	63,0 (18, 79)
≥ 65 ans, n (%)	71 (40,3)
≥ 75 ans, n (%)	15 (8,5)
Sexe, n (%)	
Homme	117 (66,5)
Femme	59 (33,5)
Antécédents de GCSH, n (%)	
GCSH autologue	61 (34,7)
GCSH allogénique	4 (2,3)

Indice fonctionnel ECOG	
ECOG 0-1, n (%)	173 (98,3)
ECOG 2, n (%)	3 (1,7)
Sous-type de lymphome à grandes cellules B, n (%)	
LDGCB, SAP	94 (53,4)
LDGCB issu d'un lymphome indolent	40 (22,7)
<i>Issu d'un lymphome folliculaire</i>	33 (18,8)
<i>Issu d'un lymphome de la zone marginale</i>	4 (2,3)
<i>Issu d'une LLC/LPL (syndrome de Richter)</i>	2 (1,1)
<i>Issu d'une macroglobulinémie de Waldenström</i>	1 (0,6)
Lymphome à cellules B de haut grade	26 (14,8)
LMPGCB	14 (8,0)
Lymphome folliculaire, grade 3B	2 (1,1)
Nombre médian de traitements antérieurs (intervalle)	3 (1 à 8)
Chimioréfractaire ^a , n (%)	123 (69,9)
Réfractaire ^b , n (%)	142 (80,7)
Récidivant ^c , n (%)	34 (19,3)
Lymphome secondaire du SNC au moment de la perfusion de Breyanzi, n (%)	4 (2,3)
RC jamais obtenue lors de traitements antérieurs, n (%)	76 (43,2)

^a Chimioréfractaire s'entend d'une maladie stable (MS) ou progressive (MP) jusqu'à la dernière chimiothérapie ou d'une récurrence moins de 12 mois après une greffe de cellules souches autologue.

^b Le statut était établi comme étant réfractaire si un patient avait obtenu moins qu'une réponse complète (RC) au dernier traitement antérieur.

^c Le statut était établi comme récidivant si un patient n'avait pas obtenu une RC avec le dernier traitement antérieur.

14.2 Résultats de l'étude

L'efficacité a été établie sur la base du principal critère d'évaluation, soit le taux de réponse globale (TRG), en plus des critères d'évaluation secondaires qui comprenaient le taux de réponse complète (RC) et la durée de la réponse (DR) selon la détermination d'un comité d'examen indépendant (Tableau 9 et Figure 1).

Le temps médian de réponse (RC ou réponse partielle [RP]) était de 0,95 mois (intervalle : de 0,7 à 8,9 mois). Le temps médian avant la RC était de 0,95 mois (intervalle de 0,8 à 12,5 mois). La durée de la réponse était plus longue chez les patients ayant obtenu une RC que chez ceux ayant obtenu une RP comme meilleure réponse (Tableau 9).

Quatre patients atteints d'un lymphome secondaire du SNC ont été traités et étaient évaluables pour l'efficacité dans le cadre de l'étude TRANSCEND. Deux de ces patients ont obtenu une RC; l'un d'eux a

présenté une rémission durable de 16,8 mois et se trouvait toujours en rémission à la date limite de collecte des données.

Tableau 9 : Résultats de l'essai clinique TRANSCEND sur le lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

	Groupe d'évaluation de l'efficacité (n = 168)
Critère d'évaluation principal	
Taux de réponse global^a, n (IC à 95 %)	124 (73,8 %) [66,5 %, 80,3 %]
Critères d'évaluation secondaires	
Réponse complète, n (IC à 95 %)	88 (52,4 %) [44,5 %, 60,1 %]
Réponse partielle, n (IC à 95 %)	36 (21,4 %) [15,5 %, 28,4 %]
Durée de la réponse (DR)^{a,b} (mois)	n = 124
Médiane	16,8
[IC à 95 %] ^c	[6,0 – N. A.]
Intervalle	0,0 ⁺ , 23,5 ⁺
DR si meilleure réponse = RC^{a,d} (mois)	n = 88
Médiane	N. A.
[IC à 95 %] ^c	[16,8 – N. A.]
Intervalle	1,1, 23,5 ⁺
Suivi médian pour la DR (mois)	
Médiane	14,5
[IC à 95 %] ^d	[11,4 – 16,8]

IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; CEI = comité d'examen indépendant; KM = Kaplan-Meier; N. A. = non atteint

^a Conformément aux critères de Lugano 2014, selon l'évaluation du CEI

^b Les décès survenus après le début du traitement anticancéreux ont été considérés comme des événements.

^c La méthode de KM a été utilisée pour obtenir des IC à 95 % bilatéraux.

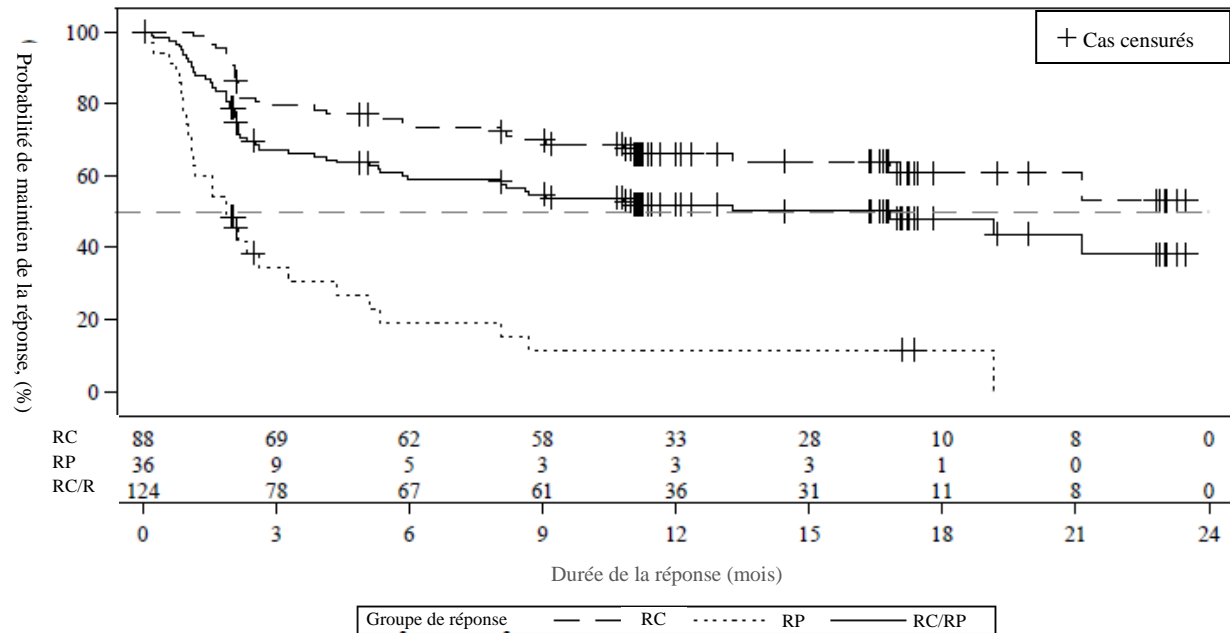
^d La méthode de KM inversée a été utilisée pour obtenir le suivi médian et ses IC à 95 %.

⁺ En cours.

Dans la groupe d'évaluation de l'efficacité, les TRO associés au LMPGCB et au LF3B étaient respectivement de 79 % (11/14 patients) et de 50 % (1/2 patients). Les taux de RC étaient de 50 % dans les cas de LMPGCB et de LF3B.

Parmi les patients ayant obtenu une RC comme meilleure réponse globale, la probabilité de maintien de la RC après 6 mois et après 12 mois était de 74 % (IC à 95 % : 63 %, 82 %) et de 66 % (IC à 95 % : 55 %, 75 %), respectivement, après la réponse initiale (Figure 1).

Figure 1 : Durée de la réponse par meilleure réponse globale, TRANSCEND, groupe d'évaluation de l'efficacité



RC = réponse complète; RP = réponse partielle.

Les décès survenus après le début du traitement anticancéreux ont été considérés comme des événements.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucun test de génotoxicité ni aucune étude sur la cancérogénicité n'ont été réalisés. Des études d'expansion *in vitro* menées auprès de donneurs et de patients sains n'ont démontré aucune preuve de transformation et/ou d'immortalisation et aucune intégration préférentielle près des gènes préoccupants dans les lymphocytes T de Breyanzi.

Compte tenu de la nature du produit, aucune étude non clinique sur la fertilité n'a été menée.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

- 1) Monographie de produit. ^{Pr}ACTEMRA (tocilizumab, 20 mg/mL [solution concentrée pour perfusion]; 162 mg/0,9 mL [solution pour injection]). Hoffmann-La Roche Limitée. Date de révision : 10 juin 2020.
- 2) Monographie de produit. ^{Pr}Phosphate de fludarabine, solution stérile pour injection 25 mg/mL (2 mL par flacon). Teva Canada Limited. Date de révision : 1er mars 2016.
- 3) Monographie de produit. ^{Pr}PROCYTOX (comprimés de cyclophosphamide USP : 25 mg, 50 mg; cyclophosphamide pour injection : 200 mg, 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg [poudre pour injection] par flacon). Baxter Corporation. Date de révision : 7 septembre 2012.
- 4) Monographie de produit. ^{Pr}SOLU-MEDROL (succinate de méthylprednisolone sodique pour injection, USP; flacons de 500 mg, 1 g). Pfizer Canada Inc. Date de révision : 9 mai 2018.
- 5) Renseignements thérapeutiques. ^{Pr}DEXAMETHASONE OMEGA UNIDOSE (injection de phosphate sodique de dexaméthasone, USP, 10 mg/mL). Laboratoires Omega Limitée. Date de préparation : 12 juin 2012.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

BREYANZI^{MC} **(lisocabtagène maraleucel)**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Breyanzi** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Breyanzi**.

Mises en garde et précautions importantes

Breyanzi peut entraîner des effets secondaires graves. Dans certains cas, ces effets secondaires graves peuvent mettre la vie en danger et même entraîner la mort. Les effets secondaires graves suivants ont été observés chez des personnes prenant Breyanzi :

- Fièvre et frissons, qui peuvent être des symptômes d'un effet secondaire sérieux appelé « syndrome de libération de cytokines » (SLC); ce syndrome peut être grave ou mortel. Les autres symptômes du SLC comprennent une difficulté à respirer, des étourdissements ou une sensation de tête légère, des nausées, des maux de tête, des battements cardiaques rapides, une baisse de la tension artérielle ou de la fatigue, des vomissements, de la diarrhée, des douleurs musculaires et des douleurs articulaires. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous présentez l'un de ces symptômes.
- Problèmes neurologiques, tels que confusion, problèmes de mémoire, difficulté à parler ou lenteur de la parole, difficulté à comprendre les paroles, perte d'équilibre ou de coordination, désorientation, diminution de la vigilance (du niveau de conscience) ou somnolence excessive, perte de conscience, délire, convulsions (crises convulsives), tremblements ou faiblesse avec perte de la fonction motrice d'un côté du corps. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous présentez l'un de ces symptômes.

Breyanzi ne doit être administré que par un professionnel de la santé expérimenté dans un centre de traitement spécialisé.

Pourquoi Breyanzi est-il utilisé?

Breyanzi est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer du sang appelé lymphome, qui touche les tissus lymphatiques et provoque une croissance incontrôlée des globules blancs. Breyanzi est utilisé pour traiter :

- le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB);
- le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B;
- le LDGCB issu d'un lymphome folliculaire.

Il est administré lorsqu'au moins deux traitements antérieurs n'ont pas fonctionné ou ont cessé de fonctionner.

Comment Breyanzi agit-il?

Breyanzi est un type de traitement appelé « thérapie cellulaire génétiquement modifiée ». Breyanzi est fabriqué à partir de vos propres globules blancs. Pour ce faire, on prélève des cellules de votre sang et on sépare les globules blancs. Les globules blancs sont ensuite congelés et envoyés dans un laboratoire pour préparer Breyanzi.

Les cellules de Breyanzi ont été génétiquement modifiées pour reconnaître les cellules du lymphome dans votre organisme. Lorsque ces globules blancs sont réintroduits dans votre sang, ils peuvent reconnaître et attaquer les cellules du lymphome.

Quels sont les ingrédients dans Breyanzi?

Ingrédients médicinaux : lisocabtagène maraleucel

Ingrédients non médicinaux : acétate de sodium trihydraté, acide caprylique, albumine humaine, chlorure de magnésium, chlorure de potassium, chlorure de sodium, Cryostor^{MD} CS10, eau pour injection, gluconate de sodium, N-acétyl-DL-tryptophane

Breyanzi est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Breyanzi est une suspension cellulaire pour injection. Votre médecin vérifiera que Breyanzi a été préparé à partir de votre propre sang en s'assurant que les éléments d'identification qui figurent sur les étiquettes du médicament sont bien les vôtres. Breyanzi est administré une seule fois en une seule dose à l'aide d'un tube inséré dans une veine.

Ne pas utiliser Breyanzi si :

- vous êtes allergique à Breyanzi ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament (énumérés à la section « Quels sont les ingrédients dans Breyanzi? »). Si vous croyez être allergique à Breyanzi, demandez conseil à votre médecin.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Breyanzi, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des problèmes pulmonaires ou cardiaques;
- si votre tension artérielle est faible (basse pression);
- si vous présentez des symptômes d'infection ou d'autres états inflammatoires, tels que fièvre (100,4 °F/38 °C), frissons, maux de gorge, toux, douleurs thoraciques, maux d'estomac, vomissements et diarrhée. L'infection sera traitée avant la perfusion de Breyanzi;
- si vous avez subi une greffe de cellules souches provenant d'une autre personne au cours des quatre derniers mois ou toute autre greffe d'organe dans le passé. Les cellules greffées peuvent attaquer votre corps (« maladie du greffon contre l'hôte »), provoquant des symptômes comme une éruption cutanée, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et du sang dans les selles;
- si vous remarquez que les symptômes de votre cancer s'aggravent. Dans le cas du lymphome, il peut s'agir d'une fièvre inexplicquée, d'une sensation de faiblesse, de sueurs nocturnes et d'une perte de poids soudaine;

- si vous avez déjà eu une infection par le virus de l'hépatite B ou C ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH);
- si vous avez été vacciné au cours des six semaines précédentes ou prévoyez recevoir un vaccin au cours des prochains mois;
- si vous avez eu des symptômes de réactions allergiques graves, tels qu'essoufflement ou difficulté à respirer, éruption cutanée, enflure des lèvres, de la langue ou du visage, douleur thoracique, étourdissements ou évanouissements;
- si vous êtes enceinte, si vous allaitez ou si vous en avez l'intention, si vous pensez être enceinte ou si vous avez l'intention d'avoir un enfant. Demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament. Les effets de Breyanzi chez les femmes enceintes ou qui allaitent ne sont pas connus et ce médicament pourrait être nocif pour votre bébé à naître ou votre enfant allaité. Vous passerez un test de grossesse avant le début du traitement. Breyanzi ne doit être administré que si le résultat du test est négatif;
- si vous êtes enceinte ou pensez l'être après un traitement par Breyanzi. Communiquez immédiatement votre médecin.
- si vous êtes un homme et prévoyez concevoir un enfant après le traitement par Breyanzi.

Autres mises en garde à connaître:

- Évitez de conduire, d'utiliser de la machinerie lourde ou de vous livrer à toute autre activité possiblement dangereuse si vous n'êtes pas mentalement alerte, et ce, pendant au moins 8 semaines après avoir reçu Breyanzi. Le traitement peut entraîner des problèmes temporaires de mémoire et de coordination, de la somnolence, de la confusion, des étourdissements et des convulsions.
- Ne faites pas de don de sang, d'organes, de tissus et de cellules aux fins de transplantation après le traitement par Breyanzi.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Breyanzi:

- Corticostéroïdes, agents de chimiothérapie et autres médicaments qui peuvent affaiblir votre système immunitaire. Ces médicaments peuvent interférer avec l'effet de Breyanzi et le rendre moins efficace.
- Vaccins à virus vivants : vous ne devez pas recevoir certains vaccins, appelés vaccins à virus vivants (un type de vaccin fabriqué à partir d'un virus affaibli) :
 - au cours des six semaines qui précèdent une courte chimiothérapie (appelée chimiothérapie de lymphodéplétion) visant à préparer votre organisme à recevoir Breyanzi;
 - pendant le traitement par Breyanzi;
 - après le traitement, pendant que votre système immunitaire se rétablit.

Parlez à votre médecin si vous devez recevoir des vaccins.

Comment recevrez-vous Breyanzi?

Prélèvement de sang pour préparer Breyanzi à partir de vos globules blancs

- Votre médecin prélèvera de votre sang en introduisant un tube (cathéter) dans l'une de vos veines. Certains de vos globules blancs seront séparés de votre sang. Le reste de votre sang sera réinjecté dans votre corps. Cette intervention, appelée « leucaphérèse », peut durer de 3 à 6 heures et devra peut-être être répétée.
- Vos globules blancs seront ensuite congelés et envoyés dans un laboratoire pour préparer Breyanzi. Il peut s'écouler environ 3-4 semaines entre le moment où le site de fabrication reçoit vos cellules et le moment où Breyanzi est prêt à être expédié à votre centre de traitement, mais ce délai peut varier.
- Il existe un risque d'échec de fabrication (10,0 %). Dans un tel cas, on peut tenter de fabriquer Breyanzi une deuxième fois. Pendant que vous attendez que le produit soit fabriqué à nouveau, votre médecin pourrait devoir vous prescrire un traitement de transition supplémentaire. Ce traitement de transition peut entraîner des effets secondaires, lesquels pourraient retarder l'administration de Breyanzi ou vous empêcher de le recevoir.

Autres médicaments administrés avant Breyanzi

- Quelques jours avant le traitement par Breyanzi, vous recevrez une courte chimiothérapie dans le but d'éliminer vos globules blancs existants.
- Peu de temps avant l'administration de Breyanzi, vous recevrez de l'acétaminophène et un antihistaminique. Ces médicaments ont pour but de réduire le risque de réactions liées à la perfusion ou de fièvre.

Comment Breyanzi est-il administré?

- Votre médecin vérifiera que Breyanzi a été préparé à partir de votre propre sang en s'assurant que les éléments d'identification qui figurent sur les étiquettes du médicament sont bien les vôtres.
- Breyanzi est administré au moyen d'un cathéter (tube) inséré dans une veine (perfusion intraveineuse). Le traitement par Breyanzi consiste à administrer deux types de cellules différents par perfusion.
- Vous recevrez la perfusion d'un type de cellules, immédiatement suivie de la perfusion de l'autre type de cellules. Le temps de perfusion varie, mais la durée du traitement est généralement inférieure à 15 minutes pour chacun des deux types de cellules.

Après l'administration de Breyanzi

- Restez à proximité (à moins de 2 heures de route) du centre de traitement où vous avez reçu Breyanzi, et ce, pendant au moins 4 semaines.
- Au cours de la première semaine suivant le traitement, vous devrez retourner au centre de traitement 2 ou 3 fois pour un suivi.
- Cela permettra à votre médecin d'évaluer l'efficacité du traitement et de prendre en charge les effets secondaires que vous pourriez ressentir.
- Votre médecin vous remettra une **carte de renseignements en cas d'urgence**. Veuillez la lire attentivement et suivre les directives indiquées.
- Montrez toujours la carte de renseignements en cas d'urgence au médecin ou à l'infirmière lorsque vous les rencontrez ou si vous allez à l'hôpital.
- Votre professionnel de la santé réalisera des analyses sanguines pour suivre vos progrès. Ces analyses sanguines sont importantes. Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre professionnel de la santé dès que possible afin de prendre un autre rendez-vous.

Dose habituelle :

Breyanzi se présente sous la forme d'une suspension cellulaire contenue dans quatre flacons au maximum de chaque composant (CD8 ou CD4). La dose contient de 60×10^6 à 120×10^6 lymphocytes T-

CAR-T-positifs. Breyanzi est un traitement à dose unique qui vous sera administré une seule fois.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Breyanzi?

En recevant Breyanzi, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Très courants :

- infections : fièvre, frissons, mal de gorge, infection de la poitrine, toux ou tout autre signe d'infection. Les infections peuvent être causées par :
 - un faible taux de globules blancs, qui aident à combattre les infections,
 - un faible taux d'anticorps appelés « immunoglobulines »;
- faible taux de globules rouges; peut entraîner de la faiblesse ou de la fatigue;
- tendance aux saignements ou aux ecchymoses (« bleus ») en raison d'un faible taux de cellules sanguines appelées « plaquettes »;
- troubles du sommeil;
- confusion, anxiété;
- engourdissement et picotements dans les mains et les pieds;
- tension artérielle basse ou élevée;
- toux;
- malaise général;
- diarrhée ou constipation;
- maux d'estomac;
- diminution de la quantité d'urine et urine foncée;
- enflure des chevilles, des bras, des jambes et du visage.

Courants :

- problèmes d'équilibre ou difficultés à marcher;
- modifications de la vision;
- changements dans le goût;
- AVC ou « mini AVC »;
- convulsions (crises convulsives);
- faiblesse cardiaque, provoquant essoufflement et enflure des chevilles;
- caillots sanguins;
- essoufflement;
- saignement dans l'intestin;
- éruption cutanée;
- réactions à la perfusion, comme des étourdissements, de la fièvre et un essoufflement.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Fièvre, frissons ou tremblements, sensation de fatigue, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, sensation de tête légère et essoufflement : peuvent être les signes d'un problème grave appelé « syndrome de libération de cytokines »		✓	✓
Grande fatigue, faiblesse et essoufflement, qui peuvent être des signes d'un faible taux de globules rouges (anémie)		✓	
Tendance aux saignements ou aux ecchymoses (« bleus »), qui peut être le signe d'un faible taux de cellules dans le sang appelées plaquettes (thrombocytopénie)		✓	
Faible nombre de globules blancs dans votre sang; vous pourriez ou non avoir une infection en même temps (neutropénie ou neutropénie fébrile)		✓	
COURANT			
Confusion, diminution de la vigilance (du niveau de conscience), difficultés à parler ou troubles de l'élocution (de la parole), tremblements, vertiges et maux de tête : peuvent être des signes de problèmes du système nerveux (symptômes possibles de problèmes neurologiques)		✓	✓
Sensation de chaleur, fièvre ou frissons : peuvent être des signes d'infection		✓	
Étourdissements, sensation de tête légère provoqués par une tension artérielle basse (hypotension)		✓	
Saignement dans l'estomac ou l'intestin ou présence de sang dans les selles (hémorragie gastro-intestinale)		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Pour en savoir davantage au sujet de Breyanzi :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site Web du fabricant (www.bms.com/ca/fr), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-463-6267.

Le présent dépliant a été rédigé par Celgene Inc.

© 2021 Bristol-Myers Squibb Company

^{MC}BREYANZI est une marque de commerce de Juno Therapeutics, Inc. utilisée sous licence par Celgene Inc.

Dernière révision : 6 mai 2022