

יוני 2025

**בריאנזי / Breyanzi**

**(lisocabtagene maraleucel)**

**תרחיף לעירוי תוך ורידי / Dispersion for IV infusion**

רופא/ה, רוקח/ת יקר/ה,

חברת בריסטול-מאירס סקוויב (ישראל) מודיעה על עדכונים בעלון לרופא ובעלון לצרכן של Breyanzi.

התוויות התכשיר כפי שאושרו ע"י משרד הבריאות:

Breyanzi is indicated for the treatment of adult patients with large B-cell lymphoma (LBCL), including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified (including DLBCL arising from indolent lymphoma), high grade B-cell lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma, and follicular lymphoma grade 3B who have:

- refractory disease to first-line chemoimmunotherapy or relapse within 12 months of first-line chemoimmunotherapy; or
- refractory disease to first-line chemoimmunotherapy or relapse after first-line chemoimmunotherapy and are not eligible for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) due to comorbidities or age.

Breyanzi is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) and follicular lymphoma grade 3B (FL3B), after two or more lines of systemic therapy.

המרכיב הפעיל:

lisocabtagene maraleucel ( $1.1-70 \times 10^6$  CAR-positive viable T cells/ml /  $1.1-70 \times 10^6$  CAR-positive viable T cells/ml)

להלן העדכונים בעלון לרופא ובעלון לצרכן (ללא פירוט שינויים לא מהותיים ו/או עריכתיים).

תוספת טקסט מסומנת **בין תחתון אדום**, מחיקת טקסט **בין אמצעי אדום**, **החמרה מודגשת בצהוב**, שינוי מיקום **בצבע ירוק**.

העלון לרופא והעלון לצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום בריסטול-מאירס סקוויב (ישראל) בע"מ.

בברכה,  
יפעת זלינגר בן דוד  
רוקח ממונה  
בריסטול-מאירס סקוויב (ישראל)

למידע מלא על התרופה יש לעיין בעלון לרופא ובעלון לצרכן כפי שנשלחו למשרד הבריאות.

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

[...]

##### Viral reactivation

Viral reactivation (e.g., HBV, human herpesvirus 6 [HHV-6] and John Cunningham [JC] virus) may occur in immunosuppressed patients.

Viral reactivation manifestations may complicate and delay the diagnosis and appropriate treatment of CAR T cell-related adverse events. Appropriate diagnostic evaluations should be performed to help differentiate these manifestations from CAR T cell-related adverse events.

HBV reactivation, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure and death, can occur in patients treated with medicinal products directed against B cells. For patients with a prior history of HBV, prophylactic antiviral suppressive therapy is recommended to prevent HBV reactivation during and after Breyanzi therapy (see section 5.1).

Reactivation of JC virus, leading to progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), has been reported in patients treated with Breyanzi who have also received prior treatment with other immunosuppressive medicinal products. Cases with fatal outcome have been reported.

[...]

#### 4.8 Undesirable effects

[...]

**Table 3: Adverse drug reactions identified with Breyanzi**

System Organ Class (SOC)	Frequency	Adverse reaction
Infections and infestations <sup>a</sup>	Very common	Infections - pathogen unspecified <a href="#">Bacterial infectious disorders</a>
	Common	<a href="#">Bacterial infectious disorders</a> Viral infectious disorders Fungal infectious disorders
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	Uncommon	Secondary malignancy of T-cell origin
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Neutropenia Anaemia Thrombocytopenia Leukopenia Lymphopenia
	Common	Febrile neutropenia Hypofibrinogenaemia
	Uncommon	Pancytopenia
Immune system disorders	Very common	Cytokine release syndrome <a href="#">Hypogammaglobulinaemia</a>
	Common	<a href="#">Hypogammaglobulinaemia</a>
	Uncommon	Haemophagocytic lymphohistiocytosis
Metabolism and nutrition disorders	Common	Hypophosphataemia
	Uncommon	Tumour lysis syndrome
Psychiatric disorders	Very common	Insomnia
	Common	Delirium <sup>b</sup> Anxiety

System Organ Class (SOC)	Frequency	Adverse reaction
Nervous system disorders	Very common	Headache <sup>c</sup> Encephalopathy <sup>d</sup> Dizziness <sup>e</sup> Tremor <sup>f</sup>
	Common	Aphasia <sup>g</sup> Peripheral neuropathy <sup>h</sup> Visual disturbance <sup>i</sup> Ataxia <sup>j</sup> Taste disorder <sup>k</sup> Cerebellar syndrome <sup>l</sup> Cerebrovascular disorder <sup>m</sup> Seizure <sup>n</sup>
	Uncommon	Cerebrovascular disorder <sup>m</sup> Seizure <sup>n</sup> Facial paralysis Paresis <sup>o</sup> Brain oedema
	Not known	Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*
Cardiac disorders	Very common	Tachycardia
	Common	Arrhythmia <sup>op</sup>
	Uncommon	Cardiomyopathy
Vascular disorders	Very common	Hypotension
	Common	Hypertension Thrombosis <sup>pa</sup>
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Cough Dyspnoea <sup>q</sup>
	Common	Dyspnoea <sup>r</sup> Pleural effusion Hypoxia
	Uncommon	Pulmonary oedema
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea Diarrhoea Constipation Abdominal pain Vomiting
	Common	Gastrointestinal haemorrhage <sup>sf</sup>
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very Common	Rash
Renal and urinary disorders	Common	Acute kidney injury <sup>ts</sup>
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue Pyrexia Oedema <sup>uf</sup>
	Common	Chills
Injury, poisoning and procedural complications	Common	Infusion related reaction

[...]

<sup>g</sup> Aphasia includes aphasia, disorganised speech, dysarthria, dysphonia, slow speech, [speech disorder](#)

<sup>h</sup> Peripheral neuropathy includes [carpal tunnel syndrome](#), demyelinating polyneuropathy, hyperaesthesia, hypoaesthesia, hyporeflexia, neuropathy peripheral, paraesthesia, peripheral motor neuropathy, peripheral sensory neuropathy, sensory loss

[...]

<sup>m</sup> Cerebrovascular disorder includes cerebral infarction, cerebral venous [sinus](#) thrombosis, [embolic cerebral infarction](#), haemorrhage intracranial, transient ischaemic attack

<sup>n</sup> Seizure includes seizure, status epilepticus

<sup>o</sup> [Paresis includes facial paralysis, facial paresis, vocal cord paralysis](#)

<sup>op</sup> Arrhythmia includes arrhythmia, atrial fibrillation, atrioventricular block complete, atrioventricular block second degree, [extrasystoles](#), supraventricular tachycardia, [ventricular extrasystoles](#), ventricular tachycardia

<sup>pq</sup> Thrombosis includes deep vein thrombosis, embolism, embolism venous, pulmonary embolism, thrombosis, vena cava thrombosis, venous thrombosis, venous thrombosis limb

<sup>rq</sup> Dyspnoea includes acute respiratory failure, dyspnoea, dyspnoea exertional, respiratory failure.

<sup>sf</sup> Gastrointestinal haemorrhage includes gastric haemorrhage, gastric ulcer haemorrhage, gastrointestinal haemorrhage, haematochezia, lower gastrointestinal haemorrhage, melaena, rectal haemorrhage, upper gastrointestinal haemorrhage

<sup>ts</sup> Acute kidney injury includes acute kidney injury, blood creatinine increased, glomerular filtration rate decreased, renal failure, renal impairment, renal injury

<sup>ut</sup> Oedema includes [face oedema](#), generalised oedema, localised oedema, oedema, oedema genital, oedema peripheral, peripheral swelling, scrotal oedema, swelling, [swelling face](#).

[...]

Opportunistic infections (all grades) have been observed in 2% of the 177 patients treated with Breyanzi who received one prior line of therapy for LBCL, with Grade 3 or higher opportunistic infections having occurred in [+0.6%](#) of patients.

Opportunistic infections (all grades) have been observed in 3% of the 384 patients treated with Breyanzi who received two or more prior lines of therapy for LBCL, with Grade 3 or higher opportunistic infections having occurred in 1% of patients.

**NoTwo** fatal infections were reported from the 177 patients treated with Breyanzi who received one prior line of therapy for LBCL. Four fatal infections were reported from the 384 patients treated with Breyanzi who received two or more prior lines of therapy for LBCL among pooled LBCL studies. Of these, 1 was reported as a fatal opportunistic infection. See section 4.4 for monitoring and management guidance.

#### Prolonged cytopenias

For patients who received one prior line of therapy for LBCL, Grade 3 or higher cytopenias present at Day 35 following Breyanzi administration, occurred in 35% of patients, and included thrombocytopenia (28%), neutropenia (26%), and anaemia (9%).

Of the 177 total patients treated in TRANSFORM, PILOT, and TRANSCEND WORLD (cohort 2) who had Day 35 laboratory findings of Grade 3-4 thrombocytopenia (n = 50) or Grade 3-4 neutropenia (n = [426](#)) or Grade 3-4 anaemia (n = 15), for whom follow-up laboratory cytopenia results were available, the median time (min, max) to resolution (cytopenia recovering to Grade 2 or less) was as follows in days: thrombocytopenia [324](#) days (4, 309); neutropenia [324](#) days ([847](#) 339); and anaemia 22 days (4, 64).

[...]

### עדכונים בעלון לצרכן

#### 2. לפני השימוש בתרופה

[...]

#### בדיקות ומעקב

בטרם תקבל בריאנזי, הרופא:

[...]

- יבצע בדיקות דם לרמת חומצה אורית ולרמת תאי הסרטן בדם. ממצאים אלה יראו אם אתה [עלול צפוי](#) לפתח [בסבירות גבוהה](#) הפרעה המכונה תסמונת תמס הגידול. ייתכן שתקבל תרופות כדי לסייע במניעת ההפרעה.

[...]

#### 4. תופעות לוואי

[...]

#### תופעות לוואי חמורות

דווח לרופא מיד אם תפתח אחת מתופעות הלוואי הבאות לאחר קבלת בריאנזי:

- חום, צמרמורת או רעד, תחושת עייפות, קצב לב מהיר או בלתי סדיר, תחושת סחרור וקוצר נשימה – אלה עלולים להיות

- סימנים של בעיה רצינית המכונה תסמונת שחרור ציטוקינים.
- בלבול, ירידה בערנות (ירידה ברמת ההכרה), קושי בדיבור או דיבור לא ברור, רעד, תחושת חרדה, תחושת סחרחורת וכאב ראש – אלה עלולים להיות תסמינים של רעילות נירולוגית immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) או סימנים של בעיות במערכת העצבים.
- תחושת חום, חום, צמרמורת או רעד – אלה עלולים להיות סימני זיהום. הזיהומים עלולים להיגרם על ידי:
  - רמות נמוכות של תאי דם לבנים המסייעים להילחם בזיהומים, או
  - רמות נמוכות של נוגדנים המכונים אימונוגלובולינים
- **ראייה מטושטשת, אובדן ראייה או ראייה כפולה, קושי בדיבור, חולשה או תנועה מגושמת של הזרוע או הרגל, שינוי באופן ההליכה או בעיות בשיווי המשקל, שינויים באישיות, שינויים בחשיבה, בזכרון או בהתמצאות המובילים לבלבול. כל אלו עלולים להיות תסמינים של מצב מוחי רציני ושעלול להיות קטלני הנקרא לויקואנצפלופתיה רב-מוקדית מתקדמת ( progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)). תסמינים אלו עלולים להתחיל מספר חודשים לאחר סיום הטיפול והם בדרך כלל מתפתחים לאט ובהדרגה במשך שבועות או חודשים. חשוב שגם קרובי משפחתך או המטפלים שלך יהיו מודעים לתסמינים אלו, מאחר והם עשויים להבחין בתסמינים שאינך מודע אליהם.**
- תחושת עייפות קיצונית, חולשה וקוצר נשימה – אלה עלולים להיות סימנים של רמות נמוכות של תאי דם אדומים (אנמיה).
- דימום או היווצרות שטפי דם (חבורות) ביתר קלות – אלה עלולים להיות סימנים של רמות נמוכות של תאי דם הידועים כטסיות.

**דווח לרופא מייד אם תפתח אחת מתופעות הלואי שלעיל לאחר קבלת בריאנזי, מאחר שייתכן כי אתה זקוק לטיפול רפואי דחוף.**

#### תופעות לואי נוספות

**תופעות לואי שכיחות מאוד (very common) - תופעות שמופיעות ביותר ממשמש אחד מתוך עשרה:**

- קושי בשינה
- לחץ דם נמוך לרבות סימנים כגון סחרחורת, עילפון או שינוי בראייה
- שיעול
- בחילות או הקאות
- שלשול או עצירות
- כאב בטן
- נפיחות בקרסוליים, בידיים, ברגליים ובפנים
- **פריחה.**

**תופעות לואי שכיחות (common) - תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100:**

- בעיות בשיווי משקל או בהליכה
- לחץ דם גבוה העלול לכלול סימנים של כאבי ראש חמורים מאוד, הזעה או הפרעות שינה
- שינויים בראייה
- שינויים בחוש הטעם
- **שבץ מוחי או אירועים מוחיים קלים**
- חוסר תחושה ועקצוצים בכפות הרגלים או בכפות הידיים
- **עוויתות או פרכוסים (התקפים)**
- קרישי דם או בעיות בקרישת דם
- דימום במערכת העיכול
- ירידה בתפוקת השתן
- תגובות לעירוי – כגון תחושת סחרחורת, חום וקוצר נשימה
- רמות נמוכות של פוספטים בדם
- רמות נמוכות של חמצן בדם.
- **פריחה.**

**תופעות לואי שאינן שכיחות (uncommon) - תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 1000:**

- סוג חדש של סרטן שמקורו בתאי דם לבנים הנקראים תאי T (ממאירות שניונית ממקור תאי T)
- פירוק מהיר של תאי הסרטן, המוביל לשחרור של תוצרי פסולת רעילים לזרם הדם – הסימן עלול להיות שתן כהה עם תסמינים של בחילות או כאב בצד הבטן
- מצב דלקתי חמור – תסמינים עלולים לכלול חום, פריחה, כבד, טחול ובלוטות לימפה מוגדלים
- חולשה של הלב הגורמת לקוצר נשימה ולנפיחות בקרסוליים

- נוזל סביב הריאות
- שבץ מוחי או אירועים מוחיים קלים
- עוויתות או פרכוסים (התקפים)
- חולשה בשרירי הפנים, מיתרי הקול או חולשה בגוף
- נפיחות במוח.

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

[...]