

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aucatzyl  $410 \times 10^6$  buněk infuzní disperze

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### 2.1 Obecný popis

Přípravek Aucatzyl (obekabtagen autoleucel) je přípravek na bázi geneticky modifikovaných autologních buněk obsahující T-lymfocyty, které byly transdukovány *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru a které exprimují anti-CD19 chimérický antigenní receptor (CAR) tvořený myším anti-CD19 jednořetězcovým variabilním fragmentem (scFv) vázaným na 4-1BB kostimulační doménu a CD3-zeta signalizační doménu.

### 2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden infuzní vak přípravku Aucatzyl specifický pro konkrétního pacienta obsahuje obekabtagen autoleucel, jehož koncentrace autologních T-lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi anti-CD19 chimérického antigenního receptoru (životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů) je závislá na výrobní šarži. Léčivý přípravek je zabalen ve třech nebo více infuzních vacích celkově obsahujících buněčnou disperzi  $410 \times 10^6$  životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů suspendovaných v kryokonzervačním roztoku. Rozmezí dávek je  $308$  až  $513 \times 10^6$  CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů.

Celkový objem léčby je podle dávkování rozdělen do 3 nebo více vaků s variabilním objemem, obsahujících  $(10 + 100 + 300) \times 10^6$  CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů (viz bod 4.2).

Kvantitativní údaje o léčivém přípravku, včetně počtu infuzních vaků (viz bod 6), který má být podán, jsou uvedeny v příloženém propouštěcím certifikátu infuze (*Release for Infusion Certificate*, RfIC) nacházejícím se na víku kryopřepravky používané pro přepravu.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 7,5 % dimethylsulfoxidu (DMSO), až 1 131 mg sodíku a 39 mg draslíku v celkové dávce (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze

Bezbarvá až světle žlutá, velmi opaleskující disperze.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Aucatzyl je indikován k léčbě dospělých pacientů ve věku 26 let a starších s relabující nebo refrakterní (r/r) akutní lymfoblastickou leukémií z prekurzorů B-lymfocytů (B ALL).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Aucatzyl musí být podáván v kvalifikovaném zdravotnickém zařízení lékařem se zkušenostmi s léčbou hematologických malignit, který musí být vyškolen k podávání přípravku a léčbě pacientů tímto léčivým přípravkem.

Před podáním infuze musí být pro pacienta k dispozici alespoň jedna dávka tocilizumabu pro použití v případě výskytu syndromu z uvolnění cytokinů (*cytokine release syndrome*, CRS) a dále vybavení pro neodkladnou péči. Zdravotnické zařízení musí mít přístup k dalším dávkám tocilizumabu do 24 hodin. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný (např. z důvodu jeho nedostatku, který je uveden v seznamu nedostatkových přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky), musí být před infuzí k dispozici místo tocilizumabu vhodná alternativní léčba interleukinem (IL)-6 (např. siltuximab) k léčbě CRS.

#### Dávkování

Přípravek Aucatzyl je určen pouze k autolognímu a intravenóznímu podání (viz bod 4.4).

Cílová dávka je  $410 \times 10^6$  CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů (rozmezí:  $308\text{--}513 \times 10^6$  CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů) a dodává se ve 3 nebo více infuzních vacích.

Léčebný režim se skládá z rozdělené dávky, která se podává 1. a 10. den ( $\pm 2$  dny). Dávkovací režim se stanoví podle nádorové zátěže hodnocené podle procenta blastů v kostní dřeni (BM) ze vzorku získaného během 7 dní před zahájením lymfodeplece (obrázek 1).

RfIC a plánovač rozvrhu dávek (příloha IIIA) umístěné uvnitř víčka kryopřepravky je třeba dodržovat, aby došlo k podání infuze obsahující skutečný počet a objem buněk a zajištění příslušného dávkovacího režimu.

#### *Vyšetření kostní dřeně*

Vyšetření kostní dřeně je třeba provést ze vzorku biopsie a/nebo aspirátu získaného během 7 dní před zahájením lymfodepleční chemoterapie. Vyšetření kostní dřeně se použije ke stanovení dávkovacího režimu přípravku Aucatzyl: Režim při vysoké nádorové zátěži, pokud je procento blastů  $> 20\%$ , nebo režim při nízké nádorové zátěži, pokud je procento blastů  $\leq 20\%$  (viz obrázek 1).

Pokud jsou výsledky vyšetření kostní nejednoznačné, je nutné biopsii nebo aspiraci zopakovat (avšak pouze jednou). Opakovaná biopsie nebo aspirát se musí provést pouze před lymfodepleční chemoterapií.

Pokud výsledky zůstanou neprůkazné, je třeba zahájit režim dávek při vysoké nádorové zátěži (tj. podání dávky  $10 \times 10^6$  1. den podle obrázku 1).

## Obrázek 1: Režim rozdělené dávky přípravku Aucatzyl upravený podle nádorové zátěže

### Dávkovací režim při vysoké nádorové zátěži

(Blasty v kostní dřeni > 20 % nebo neprůkazné)

| 1. den                                                     | 10. den ( $\pm 2$ dny)                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dávka $10 \times 10^6$ podaná <i>injekční stříkačkou</i> * | Dávka $100 \times 10^6$ podaná <i>infuzí z vaku</i> <sup>+</sup><br>a<br>dávka $300 \times 10^6$ podaná <i>infuzí z vaku</i> <sup>+</sup> |

### Dávkovací režim při nízké nádorové zátěži

(Blasty v kostní dřeni  $\leq 20$  %)

| 1. den                                                           | 10. den ( $\pm 2$ dny)                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dávka $100 \times 10^6$ podaná <i>infuzí z vaku</i> <sup>+</sup> | Dávka $10 \times 10^6$ podaná <i>injekční stříkačkou</i> *<br>a<br>dávka $300 \times 10^6$ podaná <i>infuzí z vaku</i> <sup>+</sup> |

\*Přesné množství, které má být podáno injekční stříkačkou, je uvedeno v RfIC. Vak s  $10 \times 10^6$  CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů obsahuje předplnění, a proto je důležité odebrat pouze specifikované množství.

<sup>+</sup>Dávky  $100 \times 10^6$  a  $300 \times 10^6$  budou suspendovány v jednom nebo více infuzních vacích bez předplnění.

### Převáděcí léčba

Před podáním infuzí lze dle volby předepisujícího lékaře zvážit převáděcí léčbu, která sníží nádorovou zátěž nebo stabilizuje onemocnění (viz bod 5.1).

### Předléčba (lymfodepleční chemoterapie)

Režim lymfodepleční chemoterapie musí být zahájen před podáním infuze přípravku Aucatzyl: fludarabin (FLU) 30 mg/m<sup>2</sup>/den intravenózně a cyklofosfamid (CY) 500 mg/m<sup>2</sup>/den intravenózně -6. a -5. den, poté fludarabin -4. a -3. den (celková dávka: FLU 120 mg/m<sup>2</sup>; CY 1 000 mg/m<sup>2</sup>). Úpravy dávky cyklofosfamidu a fludarabinu viz příslušné souhrny údajů o přípravku pro cyklofosfamid a fludarabin.

Pokud dojde ke zpoždění dávky přípravku Aucatzyl o více než 10 dní, u pacientů, kteří nemohli dostat dávku přípravku Aucatzyl podle plánu 1. den, lze zvážit opakovanou lymfodepleční chemoterapii. Po podání první dávky přípravku Aucatzyl se lymfodepleční chemoterapie nemá opakovat.

Infuze přípravku Aucatzyl se podává 3 dny ( $\pm 1$  den) po dokončení lymfodepleční chemoterapie (1. den), což umožňuje minimální dobu eliminace (washout) 48 hodin.

Léčba přípravkem Aucatzyl se u některých rizikových skupin pacientů musí odložit (viz bod 4.4). Ke zvládnutí toxicity může být nutné odložit druhou dělenou dávku.

### Premedikace

K minimalizaci rizika infuzní reakce se doporučuje, aby pacienti byli přibližně 30 minut před infuzí přípravku Aucatzyl premedikováni paracetamolem (1 000 mg perorálně) a difenhydraminem 12,5 až 25 mg intravenózně nebo perorálně (nebo ekvivalentními léčivými přípravky).

Profylaktické užívání systémových kortikosteroidů se nedoporučuje.

### Důvody pro odložení léčby

Odložte léčbu přípravkem Aucatzyll, pokud se vyskytnou nevyřešené závažné nežádoucí účinky předchozích chemoterapií, pokud se u pacienta vyskytne závažná interkurentní infekce nebo pokud má aktivní reakci štěpu proti hostiteli. Pokud pacient potřebuje kyslíkovou terapii, infuze přípravku Aucatzyll se musí podávat pouze tehdy, je-li to na základě posouzení přínosu/rizika ošetřujícím lékařem považováno za vhodné.

### Důvody pro odložení druhé rozdělené dávky

Ke zvládnutí nežádoucích účinků popsaných v tabulce 1 může být po první rozdělené dávce nutné odložit dávku nebo přerušit léčbu.

**Tabulka 1: Odložení dávky nebo ukončení léčby – pokyny pro snížení rizika nežádoucích účinků**

| Nežádoucí účinek                                                                                                                                                                    | Závažnost <sup>a</sup> | Opatření                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                     |                        | Druhá rozdělená dávka<br>10. den (± 2 dny)                                                                                                                                                                                 |
| Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) po první rozdělené dávce                                                                                                                          | 2. stupeň              | Zvažte odložení infuze přípravku Aucatzyll do 21. dne, aby se závažnost CRS mohla snížit na 1. nebo nižší stupeň. Pokud CRS přetrvává i po 21. dni, druhou dávku nepodávejte.                                              |
|                                                                                                                                                                                     | ≥ 3. stupeň            | Léčbu ukončete.                                                                                                                                                                                                            |
| Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami ( <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> , ICANS) po první rozdělené dávce (viz bod 4.4) | 1. stupeň              | Zvažte odložení infuze přípravku Aucatzyll do 21. dne, aby ICANS mohl zcela vymizet. Pokud ICANS přetrvává i po 21. dni, druhou dávku nepodávejte.                                                                         |
|                                                                                                                                                                                     | 2. stupeň              | Léčbu ukončete.                                                                                                                                                                                                            |
| Plicní nebo srdeční toxicita po první rozdělené dávce <sup>b, c</sup>                                                                                                               | ≥ 3. stupeň            | Léčbu ukončete.                                                                                                                                                                                                            |
| Závažná interkurentní infekce v době infuze přípravku Aucatzyll (může se vyskytnout při první a druhé dávce) (viz bod 4.4) <sup>b</sup>                                             | ≥ 3. stupeň            | Zvažte odložení infuze přípravku Aucatzyll do 21. dne, dokud závažná interkurentní infekce nebude pod kontrolou. Pokud závažná interkurentní infekce přetrvává i po 21. dni, druhou dávku nepodávejte.                     |
| Potřeba kyslíkové terapie (může se vyskytnout při první a druhé dávce) <sup>b, c</sup>                                                                                              | ≥ 3. stupeň            | Odložení léčby přípravkem Aucatzyll do 21. dne zvažte pouze v případě, že se závažnost CRS snížila na 1. nebo nižší stupeň a ICANS zcela vymizel. Pokud nežádoucí účinek přetrvává i po 21. dni, druhou dávku nepodávejte. |
| Další klinicky relevantní nežádoucí účinky po první rozdělené dávce <sup>b</sup>                                                                                                    | ≥ 3. stupeň            | Odložení infuze přípravku Aucatzyll do 21. dne zvažte pouze v případě, že se závažnost CRS snížila na 1. nebo nižší stupeň a ICANS zcela vymizel. Pokud nežádoucí účinek přetrvává i po 21. dni, druhou dávku nepodávejte. |

- 
- <sup>a</sup> Na základě společných terminologických kritérií pro nežádoucí příhody (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) v5.0. 1. stupeň je lehký nežádoucí účinek, 2. stupeň je středně těžký, 3. stupeň je těžký a 4. stupeň je život ohrožující nežádoucí účinek. Upraveno podle léčebných pokynů v2.2024 National Comprehensive Cancer Network „Management of CAR T-Cell-Related Toxicities“ a konsensu ASTCT/ASBMT.
- <sup>b</sup> V případě příhod 1. a 2. stupně se druhá dávka neodkládá.
- <sup>c</sup> Pokud je saturace O<sub>2</sub> v důsledku zdravotního stavu nižší než 92 %.

### Monitorování

Pacienti musí být po dobu 14 dní po první infuzi denně sledováni s ohledem na známky a příznaky potenciálního CRS, syndromu neurotoxicity souvisejícího s imunitními efektorovými buňkami (ICANS) a dalších toxicit (viz bod 4.4).

Četnost sledování po prvních 14 dnech závisí na uvážení lékaře s tím, že sledování má pokračovat ještě nejméně 4 týdny.

Pacienty je třeba poučit, aby se po dobu nejméně 4 týdnů po první infuzi zdržovali v bezprostřední blízkosti kvalifikovaného léčebného centra (do 2 hodin cesty).

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

U pacientů nad 65 let není nutná žádná úprava dávky.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Aucatzyl u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Přípravek Aucatzyl je určen pouze k autolognímu a intravenóznímu podání.

K minimalizaci omylů v dávkování je třeba důsledně dodržovat pokyny k podávání.

- Nesmí se používat leukodepleční filtr. Nesmí dojít k ozáření přípravku.
- Plánovač rozvrhu dávek přípravku Aucatzyl (doplňný o procento blastů v pacientově kostní dřeni a údaje z RfIC) se poskytuje spolu s RfIC a pomáhá určit vhodný dávkovací režim, kdy má k podání dojít 1. a 10. den ( $\pm 2$  dny). RfIC a plánovač rozvrhu dávek se nacházejí uvnitř víčka kryopřepravy.
- Načasování rozmrazení, přenosu a infuze přípravku Aucatzyl se musí koordinovat.
- Je třeba potvrdit, že pacientova totožnost odpovídá pacientovým identifikátorům na infuzním vaku a v RfIC. Pokud se informace na pacientově jedinečném štítku neshodují, infuzi nepodávejte.
- Celkový počet infuzních vaků, které mají být podány, musí být také ověřen podle pacientových jedinečných údajů v RfIC, viz bod 6.6.
- Množství, které je třeba podat k dosažení dávky  $10 \times 10^6$ , je uvedeno v RfIC. V závislosti na objemu dávky specifikovaném v RfIC použijte nejmenší možnou injekční stříkačku s koncovkou typu Luer-Lock.
- Pokud je zapotřebí více než jeden vak, další vaky se musí rozmrazit až po úplném podání předchozího vaku.
- Celý obsah infuzního vaku s přípravkem Aucatzyl ( $100 \times 10^6$  a  $300 \times 10^6$ ) se musí podat infuzí při pokojové teplotě do 60 minut po rozmrazení (rychlost infuze v rozmezí 0,1 až 27 ml/min) pomocí gravitační nebo peristaltické pumpy.

*Podání dávky  $10 \times 10^6$  CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů (infuze injekční stříkačkou)*

Dávka  $10 \times 10^6$  buněk se podává injekční stříkačkou, protože je to jediný způsob, jak podat množství specifikované v RfIC. Dávka  $10 \times 10^6$  buněk se do injekční stříkačky musí natáhnout následujícím způsobem:

- Přípravek Aucatzyl připravujte a podávejte aseptickou technikou s použitím rukavic, ochranného oděvu a ochrany očí, abyste zabránili možnému přenosu infekčních onemocnění.
- Jemně promíchejte obsah vaku, aby se rozptýlily shluky buněčného materiálu.
- **Množství, které je třeba podat k dosažení dávky  $10 \times 10^6$ , je uvedeno v RfIC.**
- K natažení množství specifikovaného v RfIC použijte nejmenší možnou injekční stříkačku s koncovkou Luer-lock (1, 3, 5 nebo 10 ml) s hrotem Luer-Lock na infuzní vak (nebo jeho ekvivalentem).
  - o **NEPOUŽÍVEJTE** leukodepleční filtr.
  - o **NEPOUŽÍVEJTE** injekční stříkačku k míchání buněk.
- Před infuzí naplňte hadičku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
- Po natažení přípravku Aucatzyl do injekční stříkačky ověřte jeho množství a podejte jej jako intravenózní infuzi (pomalým vstříknutím (*push*) přibližně 0,5 ml/min) centrálním žilním přístupem (nebo velkým periferním žilním přístupem vhodným pro krevní produkty).
- Podejte infuzi při pokojové teplotě do 60 minut po rozmrazení a propláchněte hadičku 60 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
- Likvidaci veškerého nepoužitého přípravku Aucatzyl proveďte v souladu s místními předpisy.

*Podání dávky pro  $100 \times 10^6$  a/nebo  $300 \times 10^6$  CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů*

- Následující podrobnosti naleznete v RfIC:
  - o Objem a celkový počet CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů obsažených v každém infuzním vaku.
  - o V závislosti na konfiguraci infuzního vaku a pacientově zátěži onemocnění lze dávku suspendovat v jednom nebo více infuzních vacích, které budou podány 1. nebo 10. den. Viz RfIC a plánovač rozvrhu dávek, kde je uvedena dávka, která má být v daný den podána, a počet vaků potřebných k podání přepsané dávky CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů. Pokud je zapotřebí více než jeden vak, další vak rozmrazte až po úplném podání předchozího vaku.
- Před infuzí naplňte hadičku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
- Přípravek Aucatzyl podávejte gravitační infuzí nebo infuzí s podporou peristaltického čerpadla centrálním žilním přístupem (nebo velkým periferním žilním přístupem vhodným pro krevní produkty).
  - o **NEPOUŽÍVEJTE** leukodepleční filtr.
  - o Při provádění venepunkce (je-li to relevantní), propíchnutí portů a během procesu podávání buněk je nutné použít aseptickou techniku.
- Během infuze přípravku Aucatzyl obsah vaku jemně promíchejte, aby se rozptýlily shluky buněk.
- Celý obsah infuzního vaku s přípravkem Aucatzyl podávejte při pokojové teplotě do 60 minut po rozmrazení pomocí gravitační nebo peristaltické pumpy.
  - o Po podání celého obsahu infuzního vaku propláchněte vak 30 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) a poté hadičku 60 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
  - o Opakujte kroky 1–3 se všemi dalšími infuzními vaky požadovanými v daný den podání dávky. **NEZAHAJUJTE** rozmrazování dalšího vaku, dokud nedokončíte infuzi předchozího vaku.

Podrobné pokyny k plánování, přípravě, podání, opatřením přijatým v případě náhodné expozice

a k likvidaci přípravku Aucatzyl viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.  
Je třeba zvážit kontraindikace lymfodepleční chemoterapie.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Musí být splněny požadavky na sledovatelnost buněčných léčivých přípravků pro moderní terapii.  
Aby byla zajištěna sledovatelnost, musí být název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta uchovávány po dobu 30 let od data vypršení doby použitelnosti přípravku.

#### Autologní podání

Přípravek Aucatzyl je určen výhradně k autolognímu podání a za žádných okolností nesmí být podáván jiným pacientům. Přípravek Aucatzyl nesmí být podán, pokud informace na štítcích přípravku a RfIC neodpovídají totožnosti pacienta.

#### Obecné

Před zahájením režimu lymfodepleční chemoterapie je třeba potvrdit dostupnost přípravku Aucatzyl.

Pacienti musí před podáním lymfodepleční chemoterapie a přípravku Aucatzyl podstoupit opětovné klinické hodnocení, které potvrdí, že neexistují žádné důvody pro odložení léčby.

Je třeba zvážit upozornění a bezpečnostní opatření týkající se lymfodepleční chemoterapie.

#### Důvody pro odložení nebo ukončení léčby

Aucatzyl se nemá podávat pacientům s klinicky významnými aktivními systémovými infekcemi, při existenci významných obav o bezpečnost po lymfodepleční chemoterapii nebo pacientům, kteří k léčbě svého zdravotního stavu potřebují kyslíkovou terapii (viz bod 4.2).

#### Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

Po léčbě přípravkem Aucatzyl byl hlášen CRS (viz bod 4.8). CRS je pravděpodobnější u pacientů s vysokou nádorovou zátěží. CRS se může objevit až 23 dní po infuzi. Po infuzi přípravku Aucatzyl byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. Obecně může být CRS po léčbě CAR T-buňkami život ohrožující.

Pacienti musí být poučeni, aby v případě výskytu známek nebo příznaků CRS vždy vyhledali okamžitou lékařskou pomoc.

Při prvním náznaku CRS se u pacienta musí včas posoudit nutnost hospitalizace a léčby podle pokynů v tabulce 2 a poskytování podpůrné péče. Vzhledem k možnosti zhoršení příznaků CRS je při CRS nutné vyhnout se použití myeloidních růstových faktorů, jako je faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) nebo faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF).

Pacienti musí být po dobu 14 dní po první infuzi denně sledováni s ohledem na známky a příznaky potenciálního CRS. Nejčastější projevy CRS zahrnují horečku, hypotenzi a hypoxii. Četnost sledování po prvních 14 dnech závisí na uvážení lékaře s tím, že sledování má pokračovat nejméně další 4 týdny (viz bod 4.2).

CRS je třeba řešit na základě pacientova klinického obrazu a podle pokynů pro klasifikaci a léčbu

CRS uvedených v tabulce 2. Při první známce CRS je třeba zahájit léčbu tocilizumabem nebo tocilizumabem a kortikosteroidy.

Zajistěte, aby před infuzí přípravku Aucatzyl byl pro každého pacienta k dispozici okamžitý přístup k tocilizumabu, a to 24 hodin denně. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný, musí být k léčbě CRS před infuzí k dispozici vhodná alternativní léčba anti-IL-6 (např. siltuximab).

U pacientů se závažným nebo nereagujícím CRS je třeba zvážit provedení vyšetření kvůli hemofagocytující lymfohistiocytóze (HLH) / syndromu aktivace makrofágů (MAS).

Před zahájením druhé rozdělené infuze/dávky je třeba zajistit snížení míry závažnosti probíhajícího CRS > 2. stupně na 1. nebo nižší stupeň.

**Tabulka 2: Pokyny k hodnocení a řešení CRS**

| <b>Stupeň CRS<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Léčba anti-IL-6<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Kortikosteroidy<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. stupeň</b><br>Horečka ( $\geq 38^\circ\text{C}$ )                                                                                                                                                                                                                | Při prodlouženém CRS (> 3 dny) u pacientů nebo jednotlivců s významnými příznaky, komorbiditami a/nebo u starších osob podejte 1 dávku tocilizumabu 8 mg/kg intravenózně po dobu 1 hodiny (nesmí překročit 800 mg).                                                                          | Není relevantní                                                                                                                                                                                |
| <b>2. stupeň</b><br>Horečka s hypotenzí nevyžadující vazopresory a/nebo hypoxie vyžadující nosní kanylu s nízkým průtokem nebo kyslíkové brýle                                                                                                                         | Tocilizumab 8 mg/kg intravenózně po dobu 1 hodiny (nesmí překročit 800 mg/dávka). Pokud nedojde ke zlepšení, opakujte podání tocilizumabu; nejvýše 3 dávky za 24 hodin a celkem maximálně 4 dávky. Pokud nedojde k odpovědi na léčbu tocilizumabem ± kortikosteroidy, lze přidat siltuximab. | V případě přetrvávající refrakterní hypotenze po 1–2 dávkách anti-IL-6 terapie zvažte dexametazon 10 mg intravenózně každých 12–24 hodin.                                                      |
| <b>3. stupeň</b><br>Horečka s hypotenzí vyžadující vazopresor s vazopresinem nebo bez něj a/nebo hypoxie vyžadující podání kyslíku nosní kanylou s vysokým průtokem, obličejovou masku, jednosměrnou výdechovou ( <i>non-rebreather</i> ) maskou nebo Venturiho maskou | Tocilizumab podle 2. stupně <sup>c</sup> , pokud se během 24 hodin nedosáhne maximální dávky.                                                                                                                                                                                                | Dexametazon 10 mg intravenózně každých 6–12 hodin. Pokud je refrakterní, postupujte jako u 4. stupně.                                                                                          |
| <b>4. stupeň</b><br>Horečka s hypotenzí vyžadující více vazopresorů (kromě vazopresinu) a/nebo hypoxie vyžadující pozitivní tlak (např. CPAP, BiPAP, intubace a mechanická ventilace)                                                                                  | Tocilizumab podle 2. stupně <sup>c</sup> , pokud se během 24 hodin nedosáhne maximální dávky.                                                                                                                                                                                                | Dexametazon 10 mg intravenózně každých 6 hodin. Pokud je refrakterní, zvažte podání 3 dávek methylprednisolonu 1 000 mg intravenózně. Pokud je refrakterní, zvažte dávkování každých 12 hodin. |

BiPAP = dvouúrovňový pozitivní tlak v dýchacích cestách; CPAP = kontinuální pozitivní tlak v dýchacích cestách; CRS = syndrom z uvolnění cytokinů; CTCAE = Společná terminologická kritéria

pro nežádoucí účinky; IL = interleukin; N/A = není relevantní; NCI = Národní onkologický institut

<sup>a</sup> Na základě konsenzuálního hodnocení ASTCT/ASBMT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy / American Society for Blood and Marrow Transplantation Consensus Grading a NCI CTCAE verze 5.0

<sup>b</sup> Viz Informace o předepisování pro každou látku.

<sup>c</sup> Po každé dávce vyhodnoťte potřebu podání následných dávek.

### Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

U pacientů léčených přípravkem Aucatzyl byly pozorovány závažné, život ohrožující nebo fatální neurologické nežádoucí účinky, známé také jako ICANS (viz bod 4.8).

Pacienti musí být sledováni s ohledem na známky a příznaky ICANS a musí být poučeni, aby v případě výskytu známek nebo příznaků neurotoxicity vždy vyhledali okamžitou lékařskou pomoc. Přechné neurologické příznaky mohou být heterogenní a zahrnují encefalopatii, afázii, letargii, bolest hlavy, třes, ataxii, poruchu spánku, úzkost, agitovanost a známky psychózy. Závažné reakce zahrnují epileptické záchvaty a sníženou úroveň vědomí.

Vylučte jiné příčiny neurologických známek nebo příznaků. Buďte opatrní při předepisování léčivých přípravků, které mohou způsobit útlum centrálního nervového systému (CNS), kromě antikonvulzivní léčby, která má být léčena podle ICANS v tabulce 3. Při neurotoxicitě  $\geq 2$ . stupně proveďte vyšetření elektroencefalogramem (EEG) za účelem zjištění epileptické aktivity.

Pokud existuje podezření na souběžný výskyt CRS během příhody ICANS, je třeba podat následující léčbu:

- Kortikosteroidy podle agresivnější intervence založené na stupních CRS a ICANS v tabulce 2 a tabulce 3
- Tocilizumab podle stupně CRS v tabulce 2
- Antiepileptika podle ICANS v tabulce 3

Pokud existuje podezření na ICANS, nejméně dvakrát denně je třeba provádět neurologické vyšetření a hodnocení stupně onemocnění, což umožní zahrnutí kognitivního hodnocení a motorické slabosti. Při prvních známkách neurotoxicity je třeba zajistit neurologickou konzultaci a při neurotoxicitě  $\geq 2$ . stupně také vyšetření MR s kontrastní látkou a bez ní (nebo CT mozku, pokud MR nelze provést).

Pokud existuje podezření na ICANS, postupujte podle doporučení v tabulce 3.

Jako opatření k prevenci aspirace se u pacientů doporučuje intravenózní hydratace. Při závažné nebo život ohrožující neurologické toxicitě zajistěte podpurnou léčbu v rámci intenzivní péče.

Před zahájením druhé rozdělené infuze/dávky je třeba zajistit vhodnou terapeutickou léčbu a snížení míry závažnosti probíhajícího ICANS  $> 1$ . stupně (viz bod 4.2).

**Tabulka 3: Míra závažnosti nežádoucích účinků ICANS a pokyny pro jejich zvládnutí (všechny stupně)**

| Stupeň ICANS <sup>a</sup>                                                        | Souběžný výskyt CRS                                                                     | Bez souběžného výskytu CRS                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. stupeň</b><br><br>Skóre ICE <sup>b</sup> : 7–9 bez utlumeného stavu vědomí | Tocilizumab 8 mg/kg intravenózně po dobu 1 hodiny (nesmí překročit 800 mg) <sup>c</sup> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Podpurná péče</li></ul>                                                                                        |
| <b>2. stupeň</b><br><br>Skóre ICE <sup>b</sup> : 3–6 a/nebo lehká somnolence     | Tocilizumab podle 1. stupně <sup>c</sup> ,                                              | <ul style="list-style-type: none"><li>• Podpurná péče</li><li>• 1 dávka dexametazonu 10 mg intravenózně a proveďte opětovné hodnocení. Pokud</li></ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| s reakcí na oslovení                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | další léčba, viz sloupec „Bez souběžného výskytu CRS“.<br><br>Pokud je neurotoxicita spojená s CRS $\geq$ 2. stupně, zvažte převoz pacienta na JIP. | nedojde ke zlepšení, lze opakovat každých 6–12 hodin.<br>• K profylaxi záchvatů zvažte nasazení antiepileptik (např. levetiracetam).                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>3. stupeň</b><br><br>Skóre ICE <sup>b</sup> : 0–2<br><br>a/nebo utlumený stav vědomí s reakcí pouze na taktilní stimul<br>a/nebo jakékoliv klinické epileptické záchvaty, fokální nebo generalizované, které rychle vymizí, nebo nekonvulzivní záchvaty na EEG, které vymizí při intervenci,<br>a/nebo fokální nebo lokální edém při neurozobrazovacím vyšetření.                                                                                                                                          | Tocilizumab podle 1. stupně <sup>c</sup> ,<br><br>další léčba, viz sloupec „Bez souběžného výskytu CRS“.                                            | • Doporučuje se péče na JIP.<br>• Dexametazon 10 mg intravenózně každých 6 hodin nebo methylprednisolon 1 mg/kg intravenózně každých 12 hodin.<br>• Pokud u pacienta přetrvává neurotoxicita $\geq$ 3. stupně, zvažte opakování neurozobrazovacího vyšetření (CT nebo MR) každé 2–3 dny.<br>• K profylaxi záchvatů zvažte nasazení antiepileptik (např. levetiracetam). |
| <b>4. stupeň</b><br><br>Skóre ICE <sup>b</sup> : 0 (pacienta nelze probrat k vědomí a není schopen podstoupit hodnocení ICE)<br>a/nebo stupor nebo kóma<br>a/nebo život ohrožující dlouhotrvající epileptický záchvat ( $\geq$ 5 minut) nebo opakované klinické nebo elektrické záchvaty bez návratu k výchozímu stavu mezi nimi<br>a/nebo difúzní edém mozku při neurozobrazovacím vyšetření, decerebrační nebo dekontakční držení těla nebo papiloedém, obrna VI. kraniálního nervu nebo Cushingova triáda. | Tocilizumab podle 1. stupně <sup>c</sup> ,<br><br>další léčba, viz sloupec „Bez souběžného výskytu CRS“.                                            | • Péče na JIP, k ochraně dýchacích cest zvažte umělou plicní ventilaci.<br>• Vysoké dávky steroidů.<br>• Pokud u pacienta přetrvává neurotoxicita $\geq$ 3. stupně, zvažte opakování neurozobrazovacího vyšetření (CT nebo MR) každé 2–3 dny.<br>• Při léčbě konvulzivního status epilepticus postupujte podle pokynů zdravotnického zařízení.                          |

ASTCT = Americká společnost pro transplantaci a buněčnou terapii; ASBMT = Americká společnost pro transplantaci krve a kostní dřeně; CAT = chimérický antigenní receptor; CRS = syndrom z uvolnění cytokinů; CT = výpočetní tomografie; ICE = encefalopatie spojená s imunitními efektorovými buňkami; EEG = elektroencefalogram; ICANS = syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami; ICP = intrakraniální tlak; JIP = jednotka intenzivní péče; IL =

interleukin; i.v. = intravenózní; MR = magnetická rezonance; NCCN = Národní komplexní onkologická síť

- <sup>a</sup> Upraveno podle konsensu ICANS ASTCT/ASBMT a směrnic NCCN v1.2025 o zvládání toxicity souvisejících s CAR T-buňkami. Stupeň ICANS se určuje podle nejzávažnější příhody (skóre ICE, úroveň vědomí, epileptické záchvaty, motorické nálezy, zvýšený ICP / cerebrální edém), kterou nelze přičíst žádné jiné příčině.
- <sup>b</sup> Utlumený stav vědomí se nemá přičítat žádné jiné příčině (např. žádnému sedativu).
- <sup>c</sup> Pokud pacient nereaguje na i.v. tekutiny nebo se zvyšuje jeho potřeba kyslíkové terapie, podání tocilizumabu podle potřeby každých 8 hodin opakujte. Omezte se na nejvýše 3 dávky během 24 hodin; celkem maximálně 4 dávky. V případě nedostupnosti tocilizumabu musí být podána vhodná alternativní léčba anti-IL-6 (např. siltuximab).

### Prodloužené cytopenie

Ve studii FELIX se po infuzi přípravku Aucatzyl velmi často vyskytovaly prodloužené cytopenie 3. nebo vyššího stupně, které zahrnovaly trombocytopenii a neutropenii (viz bod 4.8). Pacienti mohou cytopenie vykazovat po dobu několika týdnů po lymfodepleční chemoterapii a infuzi přípravku Aucatzyl. U většiny pacientů, u kterých došlo k cytopenii 3. stupně během 1. měsíce po léčbě přípravkem Aucatzyl, cytopenie 3 měsíce po léčbě odezněla na 2. nebo nižší stupeň.

Po infuzi přípravku Aucatzyl je třeba sledovat pacientův krevní obraz. Prodloužené cytopenie je třeba léčit podle pokynů zdravotnického zařízení.

### Závažné infekce

Přípravek Aucatzyl se nesmí podávat pacientům s klinicky významnými aktivními systémovými infekcemi. Pacienti musí být před infuzí, během ní a po ní sledováni s ohledem na známky a příznaky infekce a mají podstoupit náležitou léčbu. Před podáním druhé dávky je třeba zajistit vhodnou profylaktickou a terapeutickou léčbu infekcí (viz bod 4.2) a úplné vyřešení závažné interkurentní infekce.

Po podání přípravku Aucatzyl se u pacientů vyskytly závažné infekce, včetně život ohrožujících nebo fatálních infekcí. Po infuzi přípravku Aucatzyl byla u pacientů pozorována febrilní neutropenie 3. nebo vyššího stupně (viz bod 4.8), která může být souběžná s výskytem CRS. V případě febrilní neutropenie je třeba infekci vyhodnotit a musí být léčena širokospektrými antibiotiky, tekutinami a jinou podpůrnou péčí podle lékařské indikace.

U imunosuprimovaných pacientů byly hlášeny život ohrožující a fatální oportunní infekce, včetně diseminovaných mykotických infekcí a reaktivace virů (např. HHV-6). U pacientů s neurologickými příhodami je třeba možnost těchto infekcí zvážit a musí se provést vhodná diagnostická vyšetření.

### Reaktivace virů

U pacientů léčených přípravky cílenými na B-lymfocyty může dojít k reaktivaci viru, např. reaktivaci HBV, a může to vést k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí.

### Hypogamaglobulinemie

Hypogamaglobulinemie je způsobena aplazií B-lymfocytů a byla pozorována jako důsledek vyčerpání normálních B-lymfocytů léčbou CD19 CAR T-buňkami. U pacientů léčených přípravkem Aucatzyl byla hlášena hypogamaglobulinemie (viz bod 4.8).

Hypogamaglobulinemie predisponuje pacienty k vyšší náchylnosti k infekcím. Po léčbě přípravkem Aucatzyl je třeba monitorovat hladiny imunoglobulinů a kontrolovat je podle pokynů zdravotnického zařízení, včetně protiinfekčních opatření, antibiotik nebo antivirové profylaxe a náhrady imunoglobulinů.

## Hemofagocytyjící lymfohistiocytóza a syndrom aktivace makrofágů

Po léčbě přípravkem Aucatzyl byl hlášen syndrom HLH/MAS (viz bod 4.8). Léčba se musí provádět v souladu se standardy zdravotnického zařízení.

## Předchozí transplantace kmenových buněk (GvHD)

Z důvodu rizika zhoršení GvHD přípravkem Aucatzyl se nedoporučuje, aby pacienti dostali přípravek Aucatzyl během 3 měsíců od doby, kdy podstoupili alogenní transplantaci krvetvorných buněk (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT).

Leukaferéza pro výrobu přípravku Aucatzyl se musí provést nejméně 3 měsíce po alogenní HSCT.

## Sekundární malignity včetně malignit T-buněčného původu

U pacientů léčených přípravkem Aucatzyl se mohou objevit sekundární malignity. Po léčbě hematologických malignit pomocí CAR T buněčné terapie cílené na CD19 nebo BCMA byly hlášeny malignity T-lymfocytů. Malignity T-lymfocytů, včetně CAR pozitivních malignit, byly hlášeny během týdnů až několika let po podstoupení CAR T buněčné terapie cílené na CD19 nebo BCMA. Došlo k fatálním následkům.

Pacienti mají být po celý život sledováni s ohledem na známky sekundárních malignit. V případě výskytu sekundární malignity je třeba kontaktovat společnost a získat pokyny k odběru vzorků od pacientů pro účely testování.

## Syndrom nádorového rozpadu (TLS)

V klinickém hodnocení FELIX byl pozorován TLS, který může být závažný. Za účelem minimalizace rizika TLS musí pacienti s vysokou nádorovou zátěží před infuzí přípravku Aucatzyl užívat profylaxi TLS podle standardních pokynů. Je nutné sledovat známky a příznaky TLS po infuzích přípravku Aucatzyl a řešit příhody podle standardních pokynů.

## Hypersenzitivní reakce

V důsledku DMSO v přípravku Aucatzyl se mohou vyskytnout závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe.

## Přenos infekčního agens

Ačkoli je přípravek Aucatzyl testován z hlediska sterility a na přítomnost mykoplazmat, existuje riziko přenosu infekčních agens. Zdravotníci pracovníci, kteří podávají přípravek Aucatzyl, proto musí po léčbě u pacientů sledovat známky a příznaky infekcí a v případě potřeby je vhodně léčit.

## Interference s virologickým vyšetřením

Vzhledem k omezenému a krátkému úseku identické genetické informace mezi lentivirovým vektorem použitým k vytvoření přípravku Aucatzyl a HIV mohou některé testy nukleových kyselin HIV vést k falešně pozitivnímu výsledku.

## Sérologické testování

Screening HBV, HCV, HIV a další infekční agens se v souladu s klinickými pokyny musí provést před odběrem buněk pro výrobu přípravku (viz bod 4.2). Leukoferetický materiál od pacientů s aktivní infekcí HIV, aktivní infekcí HBV nebo aktivní infekcí HCV nebude k výrobě přijat.

## Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem Aucatzyl nesmí darovat krev, orgány, tkáně a buňky k transplantaci. Tyto informace jsou uvedeny na kartě pacienta, která musí být pacientovi poskytnuta po léčbě.

## Aktivní lymfom CNS

Zkušenosti s používáním tohoto léčivého přípravku u pacientů s aktivním lymfomem CNS definovaným jako mozkové metastázy potvrzené zobrazovacím vyšetřením jsou omezené. Asymptomatictí pacienti s maximem onemocnění CNS-2 (definovaným jako leukocyty  $< 5/\mu\text{l}$  v mozkomíšním moku s přítomností lymfoblastů) bez klinicky evidentních neurologických změn byli léčení přípravkem Aucatzyl, nicméně data u této populace jsou omezená. Proto u těchto populací nebyl zjištěn poměr přínosu/rizika přípravku Aucatzyl.

## Souběžné onemocnění

Pacienti s anamnézou nebo aktivní poruchou CNS nebo nedostatečnou funkcí ledvin, jater, plic nebo srdce byli ze studií vyloučeni. Tito pacienti jsou pravděpodobně náchylnější k následkům níže popsáných nežádoucích účinků a vyžadují zvláštní pozornost.

## Předchozí léčba anti-CD19

Přípravek Aucatzyl se nedoporučuje, pokud má pacient onemocnění negativní na CD19 nebo nepotvrzený stav CD19.

## Dlouhodobé následné sledování

Očekává, že pacienti budou zařazeni do programu dlouhodobého následného sledování nebo registru, aby bylo možné lépe porozumět dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Aucatzyl

## Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 131 mg sodíku v jedné cílové dávce, což odpovídá 57 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle Světové zdravotnické organizace (WHO) pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

## Obsah draslíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 39 mg draslíku v jedné cílové dávce, což odpovídá 1 % doporučeného minimálního denního příjmu draslíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 3,51 g draslíku.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Profylaktické užívání systémových kortikosteroidů může narušovat účinek přípravku Aucatzyl. Profylaktické užívání systémových kortikosteroidů se proto před infuzí nedoporučuje (viz bod 4.2).

Podávání tocilizumabu nebo kortikosteroidů k léčbě CRS a ICANS neovlivnilo rychlost ani rozsah expanze a perzistence.

## Živé vakcíny

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem Aucatzyl nebo po ní nebyla studována. Jako preventivní opatření se nedoporučuje vakcinace živými vakcínami po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Aucatzyl a do zotavení imunitního systému po léčbě.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

U žen ve fertilním věku se před zahájením léčby přípravkem Aucatzyl musí provést těhotenský test. Přípravek Aucatzyl se nedoporučuje u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Informace o potřebě účinné antikoncepce u pacientů, kteří podstupují lymfodepleční chemoterapii, naleznete v informaci k předepsané lymfodepleční chemoterapii.

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o expozici, z nichž by se odvodila doporučení ohledně délky používání antikoncepce po léčbě přípravkem Aucatzyl.

### Těhotenství

Údaje o podávání obekabtagenu autoleucelu těhotným ženám jsou omezené. Nebyly provedeny žádné studie reprodukční a vývojové toxicity přípravku Aucatzyl u zvířat, které by posuzovaly, zda může způsobit poškození plodu při podávání těhotné ženě (viz bod 5.3).

Není známo, zda má obekabtagen autoleucel potenciál pro přenos na plod. Pokud transdukované buňky projdou placentou, mohou na základě mechanismu účinku způsobit fetální toxicitu včetně B-buněčné lymfocytopenie. Podávání přípravku Aucatzyl těhotným ženám se proto nedoporučuje. Těhotné ženy musí být informovány o možných rizicích pro plod.

Těhotenství po léčbě přípravkem Aucatzyl je třeba projednat s ošetřujícím lékařem.

U novorozenců matek léčených přípravkem Aucatzyl je třeba zvážit hodnocení hladin imunoglobulinů a B-lymfocytů.

### Kojení

Není známo, zda se buňky obekabtagenu autoleucelu vylučují do lidského mateřského mléka nebo přenášejí na kojené dítě. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojící ženy musí ošetřující lékař informovat o potenciálním riziku pro kojené dítě.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinku přípravku Aucatzyl na fertilitu. Účinky na samčí a samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Aucatzyl má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Vzhledem k potenciálním neurologickým příhodám, včetně změněného duševního stavu nebo epileptických záchvatů, se pacienti mají zdržet řízení nebo obsluhy těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů po dobu nejméně 8 týdnů po infuzi nebo do vyřešení neurologické příhody ošetřujícím lékařem.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastější nelaboratorní nežádoucí účinky jakéhokoli stupně patřily CRS (68,5 %), infekce – nespécifikovaný patogen (44,9 %), muskuloskeletální bolest (31,5 %), pyrexie (29,1 %), bolest

(27,6 %), nauzea (26,0 %), průjem (25,2 %), bolest hlavy (23,6 %), únava (22,0 %) a krvácení (21,3 %).

Nejčastějšími nelaboratorními nežádoucími účinky 3. nebo vyššího stupně byly infekce – nespecifikovaný patogen (24,4 %), febrilní neutropenie (23,6 %), virové infekce (13,4 %) a bakteriální infekce (11,0 %).

Mezi nejčastější závažné nežádoucí účinky jakéhokoli stupně patřily infekce – nespecifikovaný patogen (20,5 %), febrilní neutropenie (13,4 %), ICANS (9,4 %), CRS (7,9 %), sepse (7,9 %) a pyrexie (7,1 %).

Mezi nejčastější laboratorní abnormality 3. nebo 4. stupně patřily neutropenie (98,4 %), pokles počtu leukocytů (97,6 %), pokles počtu lymfocytů (95,3 %), trombocytopenie (77,2 %) a anémie (65,4 %).

Lymfodepleční chemoterapie před podáním přípravku Aucatzyl také přispívá k laboratorním abnormalitám.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 4 shrnuje nežádoucí účinky u celkem 127 pacientů léčených přípravkem Aucatzyl ve studiích FELIX fáze Ib a fáze II. Tyto nežádoucí účinky jsou prezentovány podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a podle frekvence. Frekvence je definována jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ) a časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 4: Nežádoucí účinky zjištěné u přípravku Aucatzyl**

| Třídy orgánových systémů            | Četnost     | Nežádoucí účinek                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekce a infestace                 |             |                                                                                                                                                                               |
|                                     | Velmi časté | Infekce – nespecifikovaný patogen<br>Bakteriální infekce<br>COVID-19<br>Virové infekční poruchy kromě COVID-19<br>Mykotické infekce<br>Sepse                                  |
| Poruchy krve a lymfatického systému |             |                                                                                                                                                                               |
|                                     | Velmi časté | Neutropenie <sup>a</sup><br>Leukopenie <sup>a</sup><br>Lymfopenie <sup>a</sup><br>Trombocytopenie <sup>a</sup><br>Anémie <sup>a</sup><br>Febrilní neutropenie<br>Koagulopatie |
| Poruchy imunitního systému          |             |                                                                                                                                                                               |
|                                     | Velmi časté | Syndrom z uvolnění cytokinů                                                                                                                                                   |
|                                     | Časté       | Hypogamaglobulinemie<br>Hemofagocytující lymfohistiocytóza<br>Reakce štěpu proti hostiteli                                                                                    |
| Poruchy metabolismu a výživy        |             |                                                                                                                                                                               |
|                                     | Velmi časté | Snížená chuť k jídlu                                                                                                                                                          |
| Psychiatrické poruchy               |             |                                                                                                                                                                               |
|                                     | Časté       | Delirium <sup>b</sup>                                                                                                                                                         |
| Poruchy nervového systému           |             |                                                                                                                                                                               |
|                                     | Velmi časté | Bolest hlavy<br>Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami<br>Encefalopatie <sup>c</sup>                                                             |

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                            | <b>Četnost</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            |                | Závrať                                                                                                                                                        |
|                                                            | Časté          | Třes                                                                                                                                                          |
| <b>Srdeční poruchy</b>                                     |                |                                                                                                                                                               |
|                                                            | Velmi časté    | Tachykardie                                                                                                                                                   |
|                                                            | Časté          | Arytmie<br>Srdeční selhání<br>Palpitace                                                                                                                       |
| <b>Cévní poruchy</b>                                       |                |                                                                                                                                                               |
|                                                            | Velmi časté    | Hypotenze<br>Krvácení                                                                                                                                         |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>          |                |                                                                                                                                                               |
|                                                            | Velmi časté    | Kašel                                                                                                                                                         |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                          |                |                                                                                                                                                               |
|                                                            | Velmi časté    | Nauzea<br>Průjem<br>Zvracení<br>Bolest břicha<br>Zácpa                                                                                                        |
|                                                            | Časté          | Stomatitida                                                                                                                                                   |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>                        |                |                                                                                                                                                               |
|                                                            | Velmi časté    | Vyrážka                                                                                                                                                       |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b> |                |                                                                                                                                                               |
|                                                            | Velmi časté    | Muskuloskeletální bolest                                                                                                                                      |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>           |                |                                                                                                                                                               |
|                                                            | Velmi časté    | Pyrexie<br>Bolest<br>Únava<br>Edém                                                                                                                            |
|                                                            | Časté          | Zimnice                                                                                                                                                       |
| <b>Vyšetření</b>                                           |                |                                                                                                                                                               |
|                                                            | Velmi časté    | Zvýšená hladina alaninaminotransferázy <sup>a</sup><br>Snížení tělesné hmotnosti<br>Hyperferitinemie<br>Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy <sup>a</sup> |
| <b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>          |                |                                                                                                                                                               |
|                                                            | Časté          | Reakce související s infuzí                                                                                                                                   |

<sup>a</sup> Frekvencet založená na laboratorním parametru 3. nebo vyššího stupně.

<sup>b</sup> Delirium zahrnuje agitovanost, delirium, dezorientaci, halucinaci, podrážděnost.

<sup>c</sup> Encefalopatie zahrnuje afázii, kognitivní poruchu, stav zmatenosti, utlumený stav vědomí, poruchu pozornosti, dysartrii, dysgrafii, encefalopatii, letargii, poruchu paměti, změny duševního stavu, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie, somnolenci.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Syndrom z uvolnění cytokinů*

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) byl hlášen u 68,5 % pacientů, včetně CRS 3. stupně u 2,4 % pacientů. Medián doby do nástupu CRS jakéhokoli stupně byl 8 dní po první infuzi (rozmezí: 1–23 dní) s mediánem trvání 5 dní (rozmezí: 1–21 dní).

Ve studii FELIX mělo 80 % pacientů, u kterých se vyskytl CRS, v době lymfodeplece  $\geq 5$  % blastů v kostní dřeni, přičemž 39 % pacientů mělo  $> 75$  % blastů v kostní dřeni. Nejčastější projevy CRS u pacientů, u kterých se vyskytl CRS, zahrnovaly horečku (68,5 %), hypotenzi (25,2 %) a hypoxii (11,8 %).

U většiny pacientů se vyskytl CRS po první, ale před druhou infuzí přípravku Aucatzyl. Z 87 pacientů, u kterých se vyskytl CRS, se u 64,3 % CRS vyskytl po první, ale před druhou infuzí přípravku Aucatzyl, s mediánem doby do nástupu 6 dní (rozmezí: 3–9 dní). Medián doby do nástupu po druhé infuzi byl 2 dny (rozmezí: 1–2 dny). Primární léčbou CRS byl tocilizumab (75,9 %), přičemž pacienti také dostávali kortikosteroidy (22,9 %) a podstoupili další anticytokinové terapie (13,8 %), viz bod 4.4.

#### *Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH) / syndrom aktivace makrofágů (MAS)*

Po léčbě přípravkem Aucatzyl se mohou objevit HLH/MAS, včetně závažných a život ohrožujících reakcí. Případy HLH/MAS byly hlášeny u 1,6 % pacientů a zahrnovaly příhody 3. stupně s časem nástupu 22. den a příhody 4. stupně s časem nástupu 41. den. U jednoho pacienta se po infuzi přípravku Aucatzyl vyskytla souběžná příhoda ICANS (viz bod 4.4).

#### *Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami*

ICANS byl hlášen u 29 pacientů (22,8 %). ICANS  $\geq$  3. stupně se po léčbě přípravkem Aucatzyl vyskytl u 9 pacientů (7,1 %). U 1 pacienta (1,1 %) se vyskytl ICANS 4. stupně. Mezi nejčastější příznaky patřil stav zmatenosti (9,4 %) a třes (4,7 %).

Ve studii FELIX měla většina pacientů, u kterých se vyskytl ICANS (89,7 %), a všichni pacienti, u kterých se vyskytl ICANS  $\geq$  3. stupně, v době lymfodepleční léčby  $> 5$  % blastů v kostní dřeni. Z pacientů, u nichž se vyskytl ICANS  $\geq$  3. stupně, vykazovalo 5 pacientů  $> 75$  % blastů v kostní dřeni.

Medián doby do nástupu příhody ICANS byl 12 dní (rozmezí: 1–31 dní) s mediánem trvání 8 dní (rozmezí: 1–53 dní). Medián doby do nástupu příhody ICANS po první infuzi a před druhou infuzí byl 8 dní (rozmezí: 1–10 dní) a po druhé infuzi 6,5 dne (rozmezí: 2–22 dní). U většiny pacientů (62,1 %) došlo k nástupu ICANS po druhé infuzi.

Dvacet čtyři pacientů podstoupilo léčbu ICANS. Všichni léčení pacienti užívali vysoké dávky kortikosteroidů a 12 pacientů profylakticky užívalo antiepileptika (viz bod 4.4).

#### *Prodloužená cytopenie*

V bezpečnostního souboru ( $n=127$ ) byl medián doby ode dne infuze přípravku Aucatzyl do úpravy počtu neutrofilů na  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  a  $\geq 1 \times 10^9/l$  (na základě počtů při screeningu) 0,8 měsíce a 1,9 měsíce.

Cytopenie  $\geq$  3. stupně byly 1 měsíc po infuzi pozorovány u 68,5 % pacientů a zahrnovaly neutropenii (57,5 %) a trombocytopenii (52,0 %). Cytopenie 3. nebo vyššího stupně byly 3 měsíce po infuzi přípravku Aucatzyl pozorovány u 21,3 % pacientů a zahrnovaly neutropenii (13,4 %) a trombocytopenii (13,4 %) (viz bod 4.4).

#### *Infekce*

Infekce (všechny stupně) se po infuzi přípravku Aucatzyl vyskytly u 70,9 % pacientů. Infekce 3. nebo 4. stupně, jejichž původcem nebylo onemocnění COVID-19, se vyskytly u 44,9 % pacientů, včetně infekce nespecifikovaným patogenem (24,4 %), bakteriální infekce (11,0 %), sepse (10,2 %), virové infekce (5,5 %) a mykotické infekce (4,7 %).

U 0,8 % pacientů byly hlášeny fatální infekce nespecifikovaným patogenem. Fatální sepse se vyskytla u 3,9 % pacientů.

Po infuzi přípravku Aucatzyl byla u 23,6 % pacientů pozorována febrilní neutropenie 3. nebo vyššího stupně, která může být souběžná s výskytem CRS (viz bod 4.4).

## *Hypogamaglobulinemie*

U 9,4 % pacientů léčených přípravkem Aucatzyl byla hlášena hypogamaglobulinemie, včetně 2 případů (1,6 %) hypogamaglobulinemie 3. stupně (viz bod 4.4).

## *Imunogenita*

Humorální imunogenita přípravku Aucatzyl byla měřena pomocí testu pro detekci protilátek proti přípravku Aucatzyl. Ve studii FELIX mělo 8,7 % pacientů před infuzí pozitivní test na protilátky anti-CD19 CAR. Léčbou indukované protilátky anti-CD19 CAR byly detekovány u 1,6 % pacientů. Neexistuje žádný důkaz, podle něhož by přítomnost preexistujících nebo postinfuzních protilátek anti-CD19 CAR ovlivňovala účinnost, bezpečnost, počáteční expanzi a perzistenci přípravku Aucatzyl.

Buněčná imunogenita přípravku Aucatzyl byla měřena pomocí enzymově vázaného imunosorbentového bodového testu pro detekci T-buněčných odpovědí měřených produkcí interferonu gama (IFN- $\gamma$ ) na celou délku anti-CD19 CAR. Pouze 3,1 % (3/96) pacientů mělo po infuzi pozitivní test v odečtu buněčné imunogenity (IFN- $\gamma$ ). Neexistuje žádný důkaz, podle něhož by buněčná imunogenita ovlivňovala kinetiku počáteční expanze a perzistence přípravku Aucatzyl nebo bezpečnost či účinnost přípravku Aucatzyl.

## *Sekundární malignity*

Po léčbě jinými přípravky CAR T-lymfocytů byly hlášeny případy následujících nežádoucích účinků, které se mohou vyskytnout také po léčbě přípravkem Aucatzyl: sekundární malignita T-buněčného původu.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Během klinických studií byl výskyt předávkování při podání první dávky pozorován u 3,9 % pacientů. Všechny 5 pacientů mělo vysokou nádorovou zátěž. Měli dostat první dávku  $10 \times 10^6$ , ale dostali vyšší dávku v rozmezí  $68$  a  $103 \times 10^6$  CAR T-lymfocytů. U pacientů, u kterých došlo k předávkování, byly pozorovány CRS, ICANS a HLH včetně závažných příhod. V případě podezření na předávkování je třeba jakékoli nežádoucí účinky léčit v souladu s poskytnutými pokyny (viz bod 4.4).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, cytostatická buněčná a genová terapie, ATC kód: L01XL12

## Mechanismus účinku

Obecabtagen autoleucel je autologní imunoterapie sestávající z pacientových vlastních T-lymfocytů upravených k expresi CAR, která rozpoznává buňky CD19 v cílovém místě prostřednictvím myší domény vážící hybridom (CAT) CAT13.1E10. Zapojení anti-CD19 CAR pozitivních T-lymfocytů (CAT) s CD19 exprimovanými on-target buňkami, jako jsou rakovinné buňky a normální B-lymfocyty, vede k aktivaci anti-CD19 CAR pozitivních T-lymfocytů (CAT) a downstream signalizaci prostřednictvím domény CD3-zeta. Proliferace a perzistence anti-CD19 CAR pozitivních T-lymfocytů

(CAT) po aktivaci jsou posíleny přítomností kostimulační domény 4-1BB. Tato vazba na CD19 vede k protinádorové aktivitě a usmrcení cílových buněk exprimujících CD19.

Studie prokázaly, že rychlost vypnutí vazebné domény CD19 u obekabtagenu autoleucelu je  $3,1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ .

### Farmakodynamické účinky

Před infuzí a až 3 měsíce po infuzi obekabtagenu autoleucelu byly hodnoceny sérové hladiny cytokinů, jako jsou IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , a faktorů stimulujících granulocytární a makrofágové kolonie. Maximální zvýšení plazmatických cytokinů bylo pozorováno 28. den po infuzi obekabtagenu autoleucelu a hladiny se vrátily do výchozího stavu do 3 měsíců.

Vzhledem k cílovému (on-target) účinku obekabtagenu autoleucelu se očekává období aplazie B-lymfocytů.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost obekabtagenu autoleucelu je založena na výsledcích studie FELIX (číslo EU CT 2024-512903-38-00), otevřené, multicentrické jednoramenné studie fáze Ib/II hodnotící obekabtagen autoleucel u dospělých pacientů s r/r B ALL.

Primárním výsledkem kohorty IIA byla celková míra kompletní remise definovaná jako podíl pacientů, kteří dosáhli kompletní remise (complete remission, CR) nebo kompletní remise s neúplným zotavením krevního obrazu (complete remission with incomplete hematologology recovery, CRi) na základě hodnocení nezávislé hodnotící komise (Independent Response Review Committee, IRRC), a sekundární výsledky zahrnovaly trvání remise (duration of remission, DOR), míru kompletní remise (complete remission rate, CRR) a podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi negativní minimální reziduální nemoci (minimal residual disease, MRD).

Pacienti v pivotní studii byli dospělí ( $\geq 18$  let) s r/r CD19+ B ALL, přítomností  $\geq 5$  % blastů při screeningu v kostní dřeni a potvrzenou expresí CD19 po léčbě blinatumomabem. Relabující nebo refrakterní stav byl definován následovně: primární refrakterní onemocnění, první relaps po remisi trvající  $\leq 12$  měsíců, r/r akutní lymfoblastická leukemie (ALL) po 2 nebo více předchozích liniích systémové léčby nebo r/r ALL nejméně 3 měsíce po alogenní HSCT. Pacienti s ALL pozitivním na filadelfský chromozom byli způsobilí, pokud nesnášeli nebo u nich selhaly 2 linie léčby jakýmkoli inhibítorem tyrosinkinázy (TKI) nebo jedna linie TKI druhé generace, případně pokud u nich byla léčba TKI kontraindikována. Pacienti s předchozí cílenou léčbou CD19 kromě blinatumomabu byli vyloučeni. Léčba spočívala v lymfodepleční chemoterapii následované obekabtagenem autoleucelem jako infuzí s rozdělenou dávkou o celkovém cílovém množství  $410 \times 10^6$  CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů (viz bod 4.2).

V pivotní kohortě IIA bylo 113 pacientů, u nichž byla provedena leukaferéza (kohorta s leukaferézou), a 94 (83,2 %) pacientů bylo léčeno alespoň jednou infuzí obekabtagenu autoleucelu (kohorta s infuzí): 19 pacientů ukončilo léčbu bez podání infuze z důvodů souvisejících s úmrtím (12 pacientů), nežádoucí reakcí (neutropenická sepse související se základním onemocněním [1 pacient]) a rozhodnutím lékaře (1 pacient). Pět (4,4 %) ze 113 pacientů, u kterých byla provedena leukaferéza, nedostalo infuzi obekabtagenu autoleucelu kvůli problémům souvisejícím s výrobou.

Medián věku 94 pacientů, kterým byla podána infuze, byl 50 let; 83 z těchto pacientů bylo 26 let a více. Pokud jde o mužské a ženské pohlaví, rozdělení pacientů, kteří užívali obekabtagen autoleucel, bylo rovnoměrné, 47 mužů a 47 žen. Sedmdesát pacientů bylo bělošského původu (74,5 %); 29 pacientů (30,9 %) bylo hispánského nebo latinskoamerického etnického původu (tabulka 5).

Za účelem kontroly nádorové zátěže podstoupilo 88 pacientů (93,6 %) převáděcí léčbu (např. chemoterapii, inotuzumab ozogamicin, TKI) mezi leukaferézou a lymfodepleční chemoterapií.

První den dostali všichni pacienti infuzi obekabtagenu autoleucelu a byli hospitalizováni nejméně 10 dní.

**Tabulka 5: Výchozí demografické údaje a charakteristiky související s onemocněním ve studii FELIX (kohorta IIA)**

|                                                                               | Kohorta s infuzí<br>(n=94) | Kohorta<br>s leukaferézou<br>(n=113) |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| <b>Medián věku, rozmezí (roky)</b>                                            | 50 (20–81)                 | 49 (20–81)                           |
| <b>Věková kategorie (roky), n (%)</b>                                         |                            |                                      |
| ≥ 18 let a ≤ 25 let                                                           | 11 (11,7)                  | 13 (11,5)                            |
| > 25 let                                                                      | 83 (88,3)                  | 100 (88,5)                           |
| <b>Pohlaví, n (M/Ž)</b>                                                       | 47 mužů / 47 žen           | 61 mužů / 52 žen                     |
| <b>Etnický původ, n (%)</b>                                                   |                            |                                      |
| Bělošský                                                                      | 70 (74,5)                  | 87 (77,0)                            |
| <b>Stav s pozitivitou filadelfského chromozomu (BCR-ABL pozitivní), n (%)</b> | 25 (26,6)                  | 26 (23,0)                            |
| <b>Medián předchozích linií léčby, n (rozmezí)</b>                            | 2 (1–6)                    | 2 (1–6)                              |
| ≥ 3 předchozí linie, n (%)                                                    | 29 (30,9)                  | 35 (31,0)                            |
| Refrakterní k poslední předchozí linii léčby, n (%)                           | 51 (54,3)                  | 60 (53,1)                            |
| <b>Předchozí HSCT, n (%)</b>                                                  | 36 (38,3)                  | 43 (38,1)                            |
| <b>Předchozí léčba blinatumomabem, n (%)</b>                                  | 33 (35,1)                  | 42 (37,2)                            |
| <b>Předchozí léčba inotuzumabem, n (%)</b>                                    | 30 (31,9)                  | 37 (32,7)                            |
| <b>% blastů v KD při lymfodepleci, medián (rozmezí)</b>                       | 43,5 (0–100)               | 43,5 (0–100)                         |
| <b>% blastů v KD při lymfodepleci, n (%)</b>                                  |                            |                                      |
| > 75 %                                                                        | 30 (31,9)                  | 30 (26,5)                            |
| > 20 % až 75 %                                                                | 27 (28,7)                  | 27 (23,9)                            |
| 5 až 20 %                                                                     | 14 (14,9)                  | 14 (12,4)                            |
| < 5 %                                                                         | 23 (24,5)                  | 23 (20,4)                            |
| Chybí                                                                         | 0                          | 19 (16,8)                            |
| <b>Extramedulární onemocnění při lymfodepleci, n (%)</b>                      | 19 (20,2)                  | 21 (18,6)                            |

ABL = Abelsonova myší leukemie; BCR = oblast shluku breakpointů; KD = kostní dřev; Ž = žena; HSCT = transplantace hematopoetických kmenových buněk; M = muž

Primární analýza účinnosti byla hodnocena u pacientů, kteří v pivotní kohortě IIA studie FELIX dostali alespoň jednu infuzi obekabtagenu autoleucelu (soubor s infuzí) (tabulka 6). Z 94 pacientů v souboru s infuzí byl medián podané dávky  $410 \times 10^6$  CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů (rozmezí:  $10\text{--}480 \times 10^6$  CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů). Osmdesát pět pacientů (90,4 %) dostalo celkovou cílovou dávku  $410 \times 10^6$  CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů. Šest pacientů (6,4 %) dostalo pouze první dávku, především v důsledku nežádoucích účinků (3,2 %), progresivního onemocnění (1,1 %), problémů souvisejících s výrobou (1,1 %) a úmrtí (1,1 %). Medián doby výroby od přijetí leukaferézy do certifikace přípravku byl 20 dní (rozmezí: 17–43 dny) a medián doby od leukaferézy do infuze obekabtagenu autoleucelu byl 35,5 dne (rozmezí: 25–92 dny). Medián doby sledování (doba trvání od první infuze do data uzávěrky dat 7. února 2024) byl 20,25 měsíce (rozmezí: 13–30 měsíců).

Sekundární výsledek v podobě míry negativní MRD mezi pacienty s celkovou mírou remise (ORR = CR nebo CRi) byl hodnocen sekvenováním nové generace, polymerázovou řetězovou reakcí a průtokovou cytometrií.

**Tabulka 6: Analýza účinnosti (kohorta IIA)**

|                                            | Soubor s infuzí<br>(n=94) | Soubor<br>s leukaferézou<br>(n=113) |
|--------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| <b>Celková míra remise (ORR: CR + CRi)</b> |                           |                                     |
| n (%)                                      | 72 (76,6)                 | 72 (63,7)                           |

|                                                                                       | Soubor s infuzí<br>(n=94) | Soubor<br>s leukaferézou<br>(n=113) |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| 95% IS (%)                                                                            | (66,7; 84,7)              | (54,1; 72,6)                        |
| <b>Kompletní remise (CR) kdykoli</b>                                                  |                           |                                     |
| n (%)                                                                                 | 52 (55,3)                 | 55 (48,7)                           |
| 95% IS (%)                                                                            | (44,7; 65,6)              | (39,2; 58,3)                        |
| <b>Míra negativní MRD mezi CR nebo CRi (NGS/PCR/průtoková cytometrie)<sup>a</sup></b> |                           |                                     |
| N <sup>b</sup>                                                                        | 72                        | 72                                  |
| n (%)                                                                                 | 64 (88,9)                 | 64 (88,9)                           |
| 95% IS (%)                                                                            | (79,3; 95,1)              | (79,3; 95,1)                        |
| <b>Trvání remise (DOR)</b>                                                            |                           |                                     |
| N <sup>b</sup>                                                                        | 72                        | 72                                  |
| Medián v měsících <sup>c</sup>                                                        | 14,06                     | 14,06                               |
| 95% IS (rozmezí v měsících)                                                           | (8,18; NE)                | (8,18; NE)                          |

KD = kostní dřeň; BOR = nejlepší celková odpověď po infuzi přípravku Aucatzyl; IS = interval spolehlivosti; CR = kompletní remise; CRi = kompletní remise s neúplným zotavením krevního obrazu; DOR = doba trvání remise; FACS = třídění buněk aktivované fluorescencí; MRD = minimální reziduální onemocnění; IRRC = nezávislá komise pro hodnocení odpovědi; NE = nelze odhadnout; NGS = sekvenování příští generace; ORR = celková míra remise; PCR = polymerázová řetězová reakce; SCT = transplantace kmenových buněk

<sup>a</sup> Pacienti v remisi podle IRRC s negativním MRD KD podle centrálního ClonoSEQ NGS/PCR/FACS.

<sup>b</sup> Pacienti, jejichž BOR byla CR nebo CRi.

<sup>c</sup> S cenzorováním pro SCT a jiné nové protinádorové léčby

Mezi pacienty v souboru s infuzí, kterým bylo 26 let a více (n=83), byla míra ORR 78,3 % (95% IS [interval spolehlivosti]: 67,9, 86,6) s mírou CR 57,8 % (95% IS: 46,5, 68,6). Medián DOR u pacientů s odpovědí byl 14,1 měsíce (95% IS: 8,1, NE [nelze odhadnout]).

Mezi pacienty, kteří dostali celkovou doporučenou dávku  $410 \times 10^6$  CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů, byla míra ORR 81,2 % s mírou CR 61,2 %. Medián DOR u pacientů s odpovědí byl 14,1 měsíce (95% IS: 8,2, NE). U 9 pacientů (9,6 %), kteří nedostali cílovou dávku, včetně 6 pacientů, kteří dostali pouze první dávku, byla míra ORR 33,3 % s mírou CR 0 %. Medián DOR u pacientů s odpovědí (CRi) byl 5,2 měsíce (95% IS: NE, NE).

Mezi pacientů, kteří dostali obě dávky (n=88; 93,6 %), měli pacienti, kteří dostali nižší první dávku  $10 \times 10^6$  buněk (> 20 % blastů v KD, vysoká zátěž onemocnění, n=56), numericky nižší ORR (75,0 %; 95% IS: 61,6; 85,6) než pacienti, kteří dostali vyšší první dávku  $100 \times 10^6$  buněk ( $\leq 20$  % blastů v kostní dřeni, nízká zátěž onemocnění, n=32) (87,5 %; 95% IS: 71,0; 96,5). Medián DOR u pacientů s odpovědí, kteří dostali nižší první dávku  $10 \times 10^6$  buněk, byl 12,5 měsíce (95% IS: 7,1; NE) a u pacientů s odpovědí, kteří dostali vyšší první dávku  $100 \times 10^6$  buněk, 14,2 měsíce (95% IS: 10,7; NE).

U pacientů, u kterých před zahájením nové protinádorové léčby došlo k relapsu, mělo 46,4 % CD19 negativní relaps, 10,7 % CD19 smíšený relaps, 42,9 % CD19 pozitivní relaps.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Aucatzyl u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s B ALL (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

### Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Buněčná kinetika

Farmakokinetika (FK) obekabtagenu autoleucelu byla hodnocena u 94 pacientů s r/r CD19+ B ALL, kteří dostali střední dávku  $410 \times 10^6$  CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů (rozmezí:  $10\text{--}480 \times 10^6$  CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů).

U většiny pacientů došlo po infuzi první dávky k rychlé expanzi, která pokračovala po druhé dávce až do mediánu doby maximální expanze do vrcholové hodnoty ( $T_{\max}$ ) 14. den (rozmezí: 2–55 dní).

Pokles koncentrací CAR T-lymfocytů začal krátce po 28. dnu a dosáhl stabilizované koncentrace od 6. měsíce, přičemž maximální perzistence byla pozorována po 27,7 měsících.

Byla obecně pozorována vysoká úroveň expanze bez ohledu na stav odpovědi (CR/CRi vs. non-CR/non-CRi). Celkem 84,6 % (22/26) pacientů, kteří byli v trvalé remisi, mělo při posledním laboratorním vyšetření přetrvávající CAR T-buňky.

**Tabulka 7: Souhrn FK parametrů v periferní krvi podle BOR (kohorta IIA, soubor s infuzí)**

| Parametr metrika                         | Nejlepší celková odpověď |                   | Celkově (n=94)    |
|------------------------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|
|                                          | CR/CRi (n=72)            | Bez CR/CRi (n=22) |                   |
| $C_{\max}$ (kopie/ $\mu$ g DNA)          |                          |                   |                   |
| n                                        | 72                       | 22                | 94                |
| Geometrický průměr (Geo-CV%)             | 117 381 (206,0)          | 107 465 (832,7)   | 114 982 (287,6)   |
| Rozmezí (min. – max.)                    | 2 120–478 000            | 129–600 000       | 129–600 000       |
| $T_{\max}$ (dny)                         |                          |                   |                   |
| n                                        | 72                       | 22                | 94                |
| Medián                                   | 14                       | 17                | 14                |
| Rozmezí (min. – max.)                    | 2–55                     | 6–28              | 2–55              |
| $AUC_{(0-28d)}$ (kopie/ $\mu$ g DNA*dny) |                          |                   |                   |
| n                                        | 68                       | 14                | 82                |
| Geometrický průměr (Geo-CV%)             | 1 089 908 (236,0)        | 1 404 899 (186,4) | 1 138 188 (225,6) |
| Rozmezí (min. – max.)                    | 17 900–6 730 000         | 176 000–7 230 000 | 17 900–7 230 000  |

$AUC_{(0-28d)}$  = plocha pod křivkou koncentrace-čas od 0. do 28. dne; BOR = nejlepší celková odpověď;  $C_{\max}$  = maximální koncentrace; CR = kompletní remise; CRi = kompletní remise s neúplným zotavením krevního obrazu; DNA = deoxyribonukleová kyselina; Geo-CV% = geometrický variační koeficient; FK = farmakokinetika;  $T_{\max}$  = doba do maximální koncentrace

Pacienti, kteří dostali první rozdělenou dávku  $10 \times 10^6$  buněk (> 20 % blastů), vykazovali vyšší expanzi CAR T-lymfocytů ( $C_{\max}$  a  $AUC_{0-28d}$ ) ve srovnání s pacienty, kteří dostali první rozdělenou dávku  $100 \times 10^6$  buněk ( $\leq 20$  % blastů). Naopak pacienti s vysokou expanzí měli tendenci mít vyšší výskyt CRS a ICANS. Proto je vysoká nádorová zátěž hlavním rizikovým faktorem pro vznik CRS a ICANS.

Ve studii FELIX byl medián tělesné hmotnosti 75,75 kg (rozmezí: 42,6–230,6 kg). FK profil byl mezi pacienty s nižší (< 75,75 kg) a vyšší ( $\geq 75,75$  kg) tělesnou hmotností srovnatelný.

### Zvláštní populace

Pohlaví ani věk (méně než 65 let, 65 až 74 let a 75 až 84 let) neměly významný vliv na FK přípravku

Aucatzyl ( $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-28d}$  nebo perzistence).

Údaje o jiné než bělošské populaci (tabulka 5) jsou příliš omezené na to, aby bylo možné vyvodit jakékoli závěry o dopadu etnického původu na FK parametry.

Studie s přípravkem Aucatzyl u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin nebyly provedeny.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek Aucatzyl obsahuje upravené lidské T-buňky, proto neexistují žádné reprezentativní *in vitro* analýzy, *ex vivo* modely ani *in vivo* modely, které by dokázaly přesně řešit toxikologické charakteristiky lidského produktu. Proto nebyly provedeny tradiční toxikologické studie používané pro vývoj léčivých přípravků.

U přípravku Aucatzyl nebyly provedeny žádné studie kancerogenity ani genotoxicity. Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky přípravku Aucatzyl na fertilitu, reprodukci a vývoj.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Dinatrium-edetát

Fyziologický roztok s fosfátovým pufrem (PBS): dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid draselný, voda pro injekci

Roztok lidského albuminu

Dimethylsulfoxid (DMSO)

### 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

6 měsíců při  $\leq -150\text{ °C}$

Po rozmrazení: 1 hodina při pokojové teplotě

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek Aucatzyl musí být uchováván v plynné fázi kapalného dusíku ( $\leq -150\text{ °C}$ ) a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě, aby bylo zajištěno, že pacientovi jsou podány životaschopné buňky. Po rozmrazení znovu nezmrazujte. Přípravek se nesmí před použitím ani během něj ozařovat, protože by to mohlo vést k jeho inaktivaci.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Infuzní vak(y) z ethylenvinylacetátu s utěsněnou plnicí hadičkou a 2 dostupnými porty pro hroty, obsahující buď 10–20 ml (50ml vaky) nebo 30–70 ml (250ml vaky) buněčné disperze. Jeden individuální léčebný režim zahrnuje 3 nebo více infuzních vaků a celkovou dávku  $410 \times 10^6$  CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů. Každý infuzní vak je samostatně umístěn v přebalu a kovové kazetě. Kovové kazety jsou zabaleny v modulární kryogenní soupravě ModPak. Do jedné soupravy ModPak se vejdou až 4 kazety. K přepravě maximálního počtu 7 kazet mohou být zapotřebí dvě soupravy ModPak.

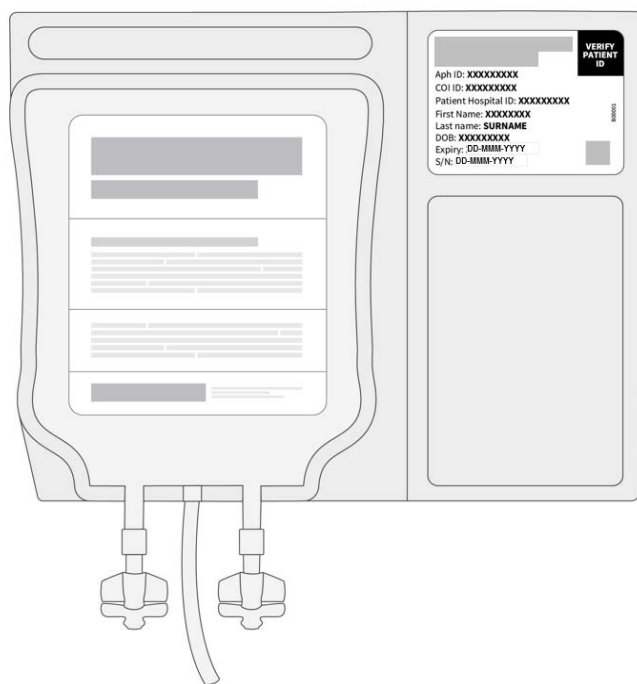
## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek se nesmí před použitím ani během něj ozařovat, protože by to mohlo vést k jeho inaktivaci.

### Příjem a uchování přípravku Aucatzyl

- Přípravek Aucatzyl se dodává v kryopřepravce v plynné fázi kapalného dusíku ( $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).
- Potvrďte pacientovu totožnost. Otevřete kryopřepravku, vyjměte RfIC a kovovou kazetu (kazety). Otevřete kovovou kazetu (kazety) a vyjměte infuzní vaky v průhledném přebalu. Pacientova totožnost musí odpovídat pacientovým identifikátorům uvedeným v RfIC k přípravku Aucatzyl umístěným uvnitř kryopřepravky a na štítcích infuzních vaků (obrázek 2).
- Doba mimo prostředí plynné fáze kapalného dusíku musí být co možná nejkratší, aby nedošlo k předčasnému rozmrazení přípravku (doporučuje se nepřekračovat 90 sekund).
- Pokud pacientova totožnost neodpovídá RfIC nebo štítku: Infuzi přípravku nepodávejte. V případě jakýchkoli rozporů mezi štítky a pacientovými identifikátory kontaktujte společnost Autolus na čísle 00800 0825 0829.
- Infuzní vak(y) ponechte v kovové kazetě (kazetách) a přeneste přípravek Aucatzyl do plynné fáze kapalného dusíku s kontrolovaným přístupem na pracovišti, kde jej budete uchovávat při teplotě  $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$  (dokud nebude připraven k přenosu, rozmrazení a infuzi).

**Obrázek 2: Pacientovy jedinečné identifikátory**



### **Pacientovy jedinečné identifikátory:**

ID aferézy  
ID pro sledování totožnosti  
ID nemocnice  
Pacientovo jméno  
Pacientovo datum narození

### Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Aucatzyl musí být v rámci zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných, nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské krvinky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Aucatzyl, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

### Plánování před přípravou přípravku Aucatzyl

Jedinečné RfIC pacientovy šarže a plánovač rozvrhu dávek budou přiloženy v kryopřepravce.

Potvrďte shodnost pacientových identifikátorů v RfIC a na infuzních vacích (obrázek 2).

1. Zajistěte, aby byly k dispozici výsledky hodnocení pacientovy kostní dřeně (viz bod 4.2, Vyšetření kostní dřeně).
2. Plánovač rozvrhu dávek přípravku Aucatzyl přiložený spolu s RfIC pomáhá určit vhodný dávkovací režim, který je třeba zahájit 1. den (3 dny [ $\pm 1$  den] po dokončení lymfodepleční chemoterapie) a 10. den ( $\pm 2$  dny). Do plánovače rozvrhu dávek zaznamenejte následující informace:
  - a. Procento blastů na základě hodnocení pacientovy kostní dřeně.
  - b. Sériové číslo (čísla) vaku s přípravkem Aucatzyl; počet typu vaků požadovaných pro každou dávku a specifikované množství k podání injekční stříkačkou (při dávce  $10 \times 10^6$ ) přepsané z RfIC.
3. Vyplněný plánovač rozvrhu dávek přípravku Aucatzyl bude ošetřujícímu lékaři sloužit jako vodítko, pokud jde o počet vaků, příslušnou požadovanou dávku a přípravu přípravku Aucatzyl na podání dávky 1. a 10. den ( $\pm 2$  dny), viz obrázek 1.

#### Přenos a rozmrazení před infuzí

- Pomocí vyplněného plánovače rozvrhu dávek jako vodítka přeneste z plynné fáze kapalného dusíku ve skladu na pracovišti do příslušné přepravní nádoby (tj. kryopřepravky s plynnou fází kapalného dusíku, která udržuje teplotu  $\leq -150$  °C) pro přepravu do místa rozmrazení vaku POUZE kazetu (kazety) / infuzní vak(y) potřebné na podání dávky v daný den.
- Požadovanou kazetu (požadované kazety) přeneste jednu po druhé, přičemž na každém štítku infuzního vaku zkontrolujte sériové číslo vaku s přípravkem Aucatzyl a pacientovy identifikační údaje (Obrázek 2).
- Doba mimo prostředí plynné fáze kapalného dusíku musí být co možná nejkratší, aby nedošlo k předčasnému rozmrazení přípravku (doporučuje se nepřekračovat 90 sekund).
- Pokud je v daný den podání dávky vyžadován více než jeden infuzní vak, rozmrazujte každý infuzní vak zvlášť. Nevyjímajte další vaky z plynné fáze kapalného dusíku ve skladu ( $\leq -150$  °C), dokud nedokončíte infuzi předchozího vaku.
- Infuzní vak s přípravkem Aucatzyl ponechte v přebalu, rozmrazte jej při teplotě 37 °C pomocí vodní lázně nebo rozmrazovacího zařízení a počkejte, až v infuzním vaku nezůstanou žádné viditelné zmrzlé shluky. Každý vak je třeba jemně mnout přesně do okamžiku, kdy buňky rozmrznou. Rozmrazení každého infuzního vaku trvá 2 až 8 minut. Ihned po rozmrazení vak vyjměte z vodní lázně nebo rozmrazovacího zařízení. Opatrně vyjměte infuzní vak z přebalu a dbejte na to, aby nedošlo k poškození vaku a portů.
- Jemně promíchejte obsah vaku, aby se rozptýlily shluky buněčného materiálu, a ihned jej podejte pacientovi.
- Rozmrazený přípravek znovu nemrazte ani neukládejte do chladničky.

#### Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice

V případě náhodné expozice se musí dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Aucatzyl, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

#### Opatření, která je třeba učinit při likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Aucatzyl (pevný a kapalný odpad), je třeba zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Autolus GmbH  
Im Schwarzenbach 4  
79576 Weil am Rhein  
Německo

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/25/1951/001

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace:

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A  
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ  
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Autolus Limited  
(The Nucleus)  
Marshgate  
Stevenage SG1 1FR  
Spojené království

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Marken Germany GmbH  
Moenchhofallee 13  
65451 Kelsterbach  
Německo

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Klíčové prvky:

*Dostupnost tocilizumabu a kvalifikace pracoviště*

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby nemocnice a k ní přidružená centra, která vydávají přípravek Aucatzyl, měly kvalifikaci v souladu s dohodnutým systémem kontrolované distribuce a to následovně:

- Zajištěním okamžitého přístupu k tocilizumabu na pracovišti pro každého pacienta před infuzí přípravku Aucatzyl. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný, musí mít zdravotnické zařízení místo tocilizumabu k dispozici vhodnou alternativu léčby CRS.
- Zajištěním, že zdravotničtí pracovníci (HCP) zapojení do léčby pacienta absolvují edukační program.

Edukační program

Před uvedením přípravku Aucatzyl v každém členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci nechat odsouhlasit obsah a formát edukačních materiálů příslušnou národní regulační autoritou.

Příručka pro zdravotnické pracovníky

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, ve kterém se přípravek Aucatzyl uvede na trh, všichni zdravotničtí pracovníci, u nichž se očekává, že budou předepisovat, vydávat a podávat přípravek Aucatzyl, obdrželi příručku s pokyny týkající se:

- sledování a zvládání CRS a neurologických známek a příznaků,
- sledování a zvládání ICANS,
- adekvátního a vhodného způsobu hlášení závažných nežádoucích účinků naznačujících CRS nebo ICANS,
- zajištění nepřetržitého okamžitého přístupu k tocilizumabu, inhibitoru receptoru IL-6, před infuzí přípravku Aucatzyl. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný, musí mít zdravotnické zařízení místo tocilizumabu k dispozici vhodnou alternativu léčby CRS.
- poskytnutí informací o riziku předávkování a omylů v souvislosti s léčivým přípravkem,
- poskytnutí informací o riziku sekundární malignity T-buněčného původu,
- poskytnutí informací o bezpečnosti a účinnosti v dlouhodobých studiích následného sledování a o důležitosti zapojení do těchto studií.

Karta pacienta

Informace a vysvětlení pro pacienty:

- rizika CRS a ICANS spojená s přípravkem Aucatzyl,
- nutnost ihned hlásit příznaky svému ošetřujícímu lékaři,
- nutnost zdržovat se v blízkosti pracoviště (do 2 hodin cesty), kde byl podán přípravek Aucatzyl, po dobu nejméně 4 týdnů po infuzi přípravku Aucatzyl,
- pacient nesmí darovat orgány nebo krev,
- nutnost nosit kartu pacienta neustále u sebe.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

| <b>Popis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Termín splnění</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Za účelem další charakterizace dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Aucatzyl u dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní akutní lymfoblastickou leukémií z prekursorů B-lymfocytů, držitel rozhodnutí o registraci dle schváleného protokolu provede dlouhodobou studii následného sledování, jíž se zúčastní pacienti po předchozí léčbě obekabtagenem autoleucelem a předloží její výsledky. | 30. června 2039       |
| Neintervenční, poregistrační studie bezpečnosti: Za účelem další charakterizace dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Aucatzyl u dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní akutní lymfoblastickou leukémií z prekursorů B-lymfocytů, držitel rozhodnutí o registraci provede prospektivní studii čerpající údaje z registru a předloží její výsledky                                            | 30. června 2045       |

#### **E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

| <b>Popis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Termín splnění</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Za účelem potvrzení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku Aucatzyl u dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní akutní lymfoblastickou leukémií z prekursorů B-lymfocytů, držitel rozhodnutí o registraci předloží finální výsledky klinické studie FELIX, nezaslepené, jednoramenné studie fáze Ib/II hodnotící obekabtagen autoleucel u dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní akutní lymfoblastickou leukémií z prekursorů B-lymfocytů. | 30. června 2029       |
| Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku Aucatzyl u dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní akutní lymfoblastickou leukémií z prekursorů B-lymfocytů, držitel rozhodnutí o registraci předloží výsledky prospektivní, neintervenční studie hodnotící účinnost a bezpečnost na základě údajů ze stejného registru použitého k charakterizování dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Aucatzyl podle dohodnutého protokolu.            | 31. července 2030     |

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### ŠTÍTEK MODPAK

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aucatzyl 410 × 10<sup>6</sup> buněk infuzní disperze  
obekabtagen autoleucel (CAR+ životaschopné T-buňky)

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologní obohacené lidské T-buňky transdukované *ex vivo* lentivirovým vektorem k expresi anti-CD19 chimérického antigenního receptoru (CAR).

Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu.

Obsahuje: 410×10<sup>6</sup> CAR+ životaschopných T-lymfocytů v koncentraci závislé na šarži.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dinatrium-edetát, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid draselný, voda pro injekci, dimethylsulfoxid, roztok lidského albuminu Další informace naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

##### Infuzní disperze

Cílová dávka může být dodávána v jednom nebo dvou soupravách ModPak. Každá souprava ModPak může obsahovat až 4 kazety s různými konfiguracemi vaků.

1/1

1/2

2/2

Před použitím si přečtěte osvědčení o výdeji infuze.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Před použitím si přečtěte osvědčení o výdeji infuze.

Pokyny k příslušnému dávkovacímu režimu pro konkrétního pacienta naleznete v plánovači rozvrhu dávek.

Intravenózní podání

PŘERUŠTE práci a ověřte pacientovu totožnost.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

NEOZAŘUJTE.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Pouze autologní použití.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Přepravujte a uchovávejte v plynné fázi kapalného dusíku při teplotě  $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Použijte do 1 hodiny po rozmrazení. Znovu nemrazte.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Autolus GmbH  
Im Schwarzenbach 4  
79576 Weil am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/25/1951/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Aph ID:  
COI ID:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU</b> |
|----------------------------------------|

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------|

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

|                                              |
|----------------------------------------------|
| <b>19. INFORMACE O DODAVATELSKÉM ŘETĚZCI</b> |
|----------------------------------------------|

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL (KAZETA)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aucatzyl 410 × 10<sup>6</sup> buněk infuzní disperze  
obekabtagen autoleucel (CAR+ životaschopné T-buňky)

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologně obohacené lidské T-buňky transdukované *ex vivo* lentivirovým vektorem k expresi anti-CD19 chimérického antigenního receptoru (CAR).

Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu.

Obsahuje:

≤ 100×10<sup>6</sup> CAR+ životaschopných T-lymfocytů v koncentraci závislé na šarži

100×10<sup>6</sup> CAR+ životaschopných T-lymfocytů v koncentraci závislé na šarži

≤ 300×10<sup>6</sup> CAR+ životaschopných T-lymfocytů v koncentraci závislé na šarži

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dinatrium-edetát, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid draselný, voda pro injekci, dimethylsulfoxid, roztok lidského albuminu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

Konfigurace vaku 10 × 10<sup>6</sup>

10 ml v jednom vaku

Konfigurace vaku 100 × 10<sup>6</sup>

10–20 ml v jednom vaku

Dávka může být suspendována v jednom nebo více infuzních vacích.

Konfigurace vaku 100 × 10<sup>6</sup>

30–70 ml v jednom vaku

Konfigurace vaku 300 × 10<sup>6</sup>

30–70 ml v jednom vaku

Dávka může být suspendována v jednom nebo více infuzních vacích.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Extrahujte specifikované množství injekční stříkačkou (konfigurace vaku 10 × 10<sup>6</sup>)

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Před použitím si přečtěte osvědčení o výdeji infuze.

Pokyny k příslušnému dávkovacímu režimu pro konkrétního pacienta naleznete v plánovači rozvrhu dávek.

Intravenózní podání

PŘERUŠTE práci a ověřte pacientovu totožnost.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

NEOZARUJTE.

|                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ</b> |
|--------------------------------------------------------|

Pouze autologní použití.

|                        |
|------------------------|
| <b>8. POUŽITELNOST</b> |
|------------------------|

EXP

|                                            |
|--------------------------------------------|
| <b>9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ</b> |
|--------------------------------------------|

Přepravujte a uchovávejte v plynné fázi kapalného dusíku při teplotě  $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Použijte do 1 hodiny po rozmrazení. Znovu nemrazte.

|                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI</b> |
|------------------------------------------------------------|

Autolus GmbH  
Im Schwarzenbach 4  
79576 Weil am Rhein  
Německo

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA</b> |
|------------------------------------|

EU/1/25/1951/001

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU</b> |
|------------------------------------------------------------|

Aph ID:

COI ID:

ID nemocnice:

Jméno:

Příjmení:

Datum narození:

S/N:

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ</b> |
|----------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>15. NÁVOD K POUŽITÍ</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU</b> |
|----------------------------------------|

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------|

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

## MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

### INFUZNÍ VAK

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Aucatzyl  $410 \times 10^6$  buněk infuzní disperze  
obekabtagen autoleucel (CAR+ životaschopné T-buňky)  
Intravenózní podání

#### 2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Extrahujte specifikované množství injekční stříkačkou (konfigurace vaku  $10 \times 10^6$ ).

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Před použitím si přečtěte osvědčení o výdeji infuze.  
NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.  
NEOZAŘUJTE.

#### 3. POUŽITELNOST

EXP

#### 4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aph ID:  
COI ID:  
ID nemocnice:  
Jméno:  
Příjmení:  
Datum narození:  
S/N:

#### 5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Konfigurace vaku  $10 \times 10^6$   
10 ml v jednom vaku  
Obsahuje:  $\leq 100 \times 10^6$  CAR+ životaschopných T-lymfocytů

Konfigurace vaku  $100 \times 10^6$   
10–20 ml v jednom vaku  
Obsahuje:  $\leq 100 \times 10^6$  CAR+ životaschopných T-lymfocytů  
Dávka může být suspendována v jednom nebo více infuzních vacích.

Konfigurace vaku  $100 \times 10^6$   
30–70 ml v jednom vaku  
Obsahuje:  $100 \times 10^6$  CAR+ životaschopných T-lymfocytů

Konfigurace vaku  $300 \times 10^6$   
30–70 ml v jednom vaku  
Obsahuje:  $\leq 300 \times 10^6$  CAR+ životaschopných T-lymfocytů

Dávka může být suspendována v jednom nebo více infuzních vacích.

|                |
|----------------|
| <b>6. JINÉ</b> |
|----------------|

PŘERUŠTE práci a ověřte pacientovu totožnost.

Pouze autologní použití.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ V OSVĚDČENÍ O VÝDEJI INFUZE (RfIC) PŘILOŽENÉ KE KAŽDÉ ZÁSILCE PRO JEDNOTLIVÉHO PACIENTA**

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Aucatzyl  $410 \times 10^6$  buněk infuzní disperze  
obekabtagen autoleucel (CAR+ životaschopné T-buňky)

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Autologně obohacené lidské T-buňky *ex vivo* transdukované lentivirovým vektorem k expresi anti-CD19 chimérického antigenního receptoru (CAR).

**3. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET A DÁVKA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

|                     |                                                                                      |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cílová dávka</b> | <b><math>410 \times 10^6</math> CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů</b> |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                      |           |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------|
| <b>Konfigurace vaku: <math>10 \times 10^6</math> CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů (modrý vak)</b>                    |           |               |
| <b>Sériové číslo vaku DP</b>                                                                                                         |           |               |
| Počet vaků k dosažení dávky $10 \times 10^6$                                                                                         | <b>1</b>  | <b>Vak</b>    |
| Množství v jednom vaku                                                                                                               | <b>10</b> | <b>ml</b>     |
| Počet CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů v jednom vaku                                                                 |           | $\times 10^6$ |
| Množství podávané injekční stříkačkou k dosažení <b><math>10 \times 10^6</math> CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů</b> |           | <b>ml</b>     |

|                                                                                                                       |                             |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------|
| <b>Konfigurace vaku: <math>100 \times 10^6</math> CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů (oranžový vak)</b> |                             |               |
| <b>Sériové číslo (sériová čísla) vaku DP</b>                                                                          |                             |               |
| Počet vaků potřebných k dosažení dávky $100 \times 10^6$                                                              |                             | <b>Vak(y)</b> |
| Množství v jednom vaku                                                                                                |                             | <b>ml</b>     |
| Počet CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů v každém vaku                                                  |                             | $\times 10^6$ |
| Množství podávané infuzí                                                                                              | <b>Celý vak (celé vaky)</b> |               |

|                                                                                                                      |                             |               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------|
| <b>Konfigurace vaku: <math>300 \times 10^6</math> CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů (červený vak)</b> |                             |               |
| <b>Sériové číslo (sériová čísla) vaku DP</b>                                                                         |                             |               |
| Počet vaků potřebných k dosažení dávky $300 \times 10^6$                                                             |                             | <b>Vak(y)</b> |
| Množství v jednom vaku                                                                                               |                             | <b>ml</b>     |
| Počet CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů v každém vaku                                                 |                             | $\times 10^6$ |
| Množství podávané infuzí                                                                                             | <b>Celý vak (celé vaky)</b> |               |

#### **4. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání

PŘERUŠTE práci a ověřte pacientovu totožnost.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

NEOZAŘUJTE.

Pokyny k příslušnému dávkovacímu režimu pro konkrétního pacienta naleznete v plánovači rozvrhu dávek.

#### **5. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Tento dokument si uschovejte a mějte jej k dispozici při přípravě na podání přípravku Aucatzyl.

Pouze autologní použití.

V případě urgentního dotazu kontaktujte oddělení Autolus Patient Scheduling na čísle 00800 0825 0829.

#### **6. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Přepravujte a uchovávejte v plynné fázi kapalného dusíku ( $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Použijte do 1 hodiny po rozmrazení.

Rozmrazený léčivý přípravek neuchovávejte v chladničce ani znovu nemrazte.

#### **7. POUŽITELNOST**

Doba použitelnosti přípravku:

#### **8. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krvinky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro nakládání s odpadem z materiálu lidského původu.

#### **9. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ID pro sledování totožnosti (CoI): CHG2344

Jednotný evropský kód:

Identifikátor aferézy:

Pacientovo nemocniční ID:

Pacientovo křestní jméno:

Pacientovo prostřední jméno:

Pacientovo příjmení:

Datum narození:

#### **10. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Autolus GmbH

Im Schwarzenbach 4  
79576 Weil am Rhein  
Německo

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>11. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA</b> |
|------------------------------------|

EU/1/25/1951/001

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: Informace pro pacienta**

### **Aucatzyl 410 × 10<sup>6</sup> buněk infuzní disperze** obekabtagen autoleucel (CAR+ životaschopné T-buňky)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Lékař Vám dá kartu pacienta. Pečlivě si ji přečtěte a postupujte podle pokynů, které jsou v ní uvedeny.
- Vždy ukažte kartu pacienta lékaři nebo zdravotní sestře, když je navštívíte nebo když jdete do nemocnice.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Aucatzyl a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Aucatzyl podán
3. Jak se přípravek Aucatzyl podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Aucatzyl uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Aucatzyl a k čemu se používá**

Aucatzyl je přípravek pro genovou terapii, který obsahuje léčivou látku obekabtagen autoleucel. Přípravek je vyroben speciálně pro Vás z Vašich vlastních T-lymfocytů. T-buňky jsou druhem bílých krvinek, které jsou důležité pro správnou funkci imunitního systému (obranyschopnost těla).

Přípravek Aucatzyl je přípravek k léčbě nádorového onemocnění (rakoviny) používaný u dospělých ve věku 26 let a více k léčbě akutní lymfoblastické leukemie B-lymfocytů (B ALL), což je druh rakoviny krve, který ovlivňuje bílé krvinky v kostní dřeni zvané B-lymfoblasty. Používá se při návratu (relapsu) nádorového onemocnění nebo v případě, že při předchozí léčbě nedošlo k jeho zlepšení (je refrakterní).

Obekabtagen autoleucel, léčivá látka v přípravku Aucatzyl, obsahuje pacientovy vlastní T-buňky, které byly geneticky modifikovány v laboratoři tak, aby vytvářely protein (bílkovinu) nazývaný chimérický antigenní receptor (CAR). CAR se může navázat na jiný protein na povrchu nádorových buněk nazývaných CD19. Když je pacientovi podána infuze (takzvaná kapačka) přípravku Aucatzyl, modifikované T-buňky se přichytí k rakovinným buňkám a usmrtí je, čímž pomáhají odstranit rakovinu z těla.

Máte-li jakékoli dotazy ohledně působení přípravku Aucatzyl nebo důvodů, pro které Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Aucatzyl podán**

### **Přípravek Aucatzyl Vám nesmí být podán:**

- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.
- pokud nemůžete podstoupit léčbu nazývanou lymfodepleční chemoterapie, která se používá ke snížení počtu bílých krvinek v krvi (viz také bod 3, Jak se přípravek Aucatzyl podává).

### **Upozornění a opatření**

Přípravek Aucatzyl se vyrábí z Vašich vlastních bílých krvinek a smí se podávat pouze Vám (autologní použití).

U pacientů léčených přípravkem Aucatzyl se mohou objevit nová nádorová onemocnění. Byly hlášeny případy, kdy se u pacientů po léčbě podobnými léky rozvinula rakovina T-lymfocytů. Pokud se u Vás vyskytne jakýkoli nový otok žláz (mízních uzlin) nebo změny kůže, jako jsou nové vyrážky nebo bulky, promluvte si se svým lékařem.

### **Vyšetření a kontroly**

#### **Před podáním přípravku Aucatzyl**

Lékař provede vyšetření, na jejichž základě se rozhodne, jak Vám bude přípravek Aucatzyl podáván nebo zda potřebujete další léky (viz také bod 3, Jak se přípravek Aucatzyl podává). Na základě výsledků vyšetření může lékař Vaši plánovanou léčbu přípravkem Aucatzyl odložit nebo změnit.

Lékař Vám provede následující vyšetření a kontroly:

- Zkontroluje, zda nemáte obtíže s plicemi, srdcem, játry nebo ledvinami.
- Bude vyhledávat známky infekce; jakákoli infekce bude léčena před podáním přípravku Aucatzyl.
- Zkontroluje známky a příznaky reakce štěpu proti hostiteli, pokud jste během posledních 3 měsíců podstoupil(a) transplantaci kmenových buněk (postup, při kterém se kostní dřeň pacienta nahrazuje za účelem vytvoření nové kostní dřeně). K reakci štěpu proti hostiteli dochází, když transplantované buňky napadají Vaše tělo a způsobují příznaky, jako je vyrážka, pocit na zvracení, zvracení, průjem a krvavá stolice.
- Zkontroluje, zda nemáte nebo jste neměl(a) onemocnění ovlivňující centrální nervový systém. Patří sem stavy, jako je epilepsie, cévní mozková příhoda, závažná poranění mozku nebo duševní onemocnění v posledních 3 měsících.
- Zkontroluje, zda se Vaše nádorové onemocnění nezhoršuje. Příznaky zhoršujícího se nádorového onemocnění mohou zahrnovat horečku, pocit slabosti, krvácení dásní a tvorbu modřin.
- Zkontroluje, zda se rakovina nerozšířila do mozku.
- Zkontroluje, zda nemáte v krvi kyselinu močovou a kolik nádorových buněk máte v krvi. Na základě toho bude zřejmé, zda u Vás existuje pravděpodobnost vzniku onemocnění, které se nazývá syndrom nádorového rozpadu. Mohou Vám být podány léky k prevenci tohoto onemocnění.
- Zkontroluje, zda nemáte hepatitidu B, hepatitidu C nebo infekci HIV. Je možné, že před podáním přípravku Aucatzyl budete muset podstoupit léčbu některé z těchto infekcí.
- Zkontroluje, zda jste v předchozích 6 týdnech nepodstoupil(a) očkování nebo zda očkování v následujících několika měsících neplánujete.

Vztahuje-li se na Vás kterákoli z výše uvedených možností nebo si nejste jistý(á), před podáním přípravku Aucatzyl si promluvte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

## Po podání přípravku Aucatzyl

Pokud se u Vás rozvine některý z následujících stavů, ihned informujte lékaře nebo zdravotní sestru, případně okamžitě vyhledejte lékařskou pohotovost:

- Horečka a zimnice, nízký krevní tlak a nízká hladina kyslíku v krvi, což může způsobit příznaky, jako je rychlý nebo nepravidelný srdeční tep a dušnost. Může se jednat o známky závažných obtíží, které se nazývají syndrom z uvolnění cytokinů (anglická zkratka je CRS). Další příznaky CRS jsou uvedeny v bodě 4.
- Ztráta vědomí nebo snížená úroveň vědomí, mimovolní třes, epileptické záchvaty, potíže s mluvením, nezřetelná řeč a porozumění řeči. Může se jednat o známky závažných problémů s nervovým systémem, které se nazývají syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (anglická zkratka je ICANS).
- Pocit tepla, horečka, zimnice nebo třes, bolest v krku nebo vředy v ústech. Může se jednat o známky infekce, která může být způsobena nízkou hladinou bílých krvinek zvaných neutrofily.
- Pocit velké únavy, slabosti a dušnosti. Může se jednat o známky nízké hladiny červených krvinek (anémie).
- Snadnější krvácení nebo tvorba modřin. Může se jednat o známky nízké hladiny krevních destiček (trombocytopenie), složek krve, které pomáhají srážlivosti krve.

Vztahuje-li se na Vás kterákoli z výše uvedených možností (nebo si nejste jistý(á)), promluvte si se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Aby se snížila výše uvedená rizika, budete denně po dobu 14 dní po první infuzi kontrolován kvůli nežádoucím účinkům. Lékař rozhodne, jak často bude po prvních 14 dnech probíhat Vaše sledování, a poté bude ve sledování pokračovat po dobu nejméně 4 týdnů. Lékař Vám možná bude muset podat další léky ke zvládnutí nežádoucích účinků, např. glukokortikoidy, tocilizumab a/nebo antibiotika.

Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krevní obraz, protože počet krvinek se může snížit, případně zůstat nízký, pokud již nízký je.

Po dobu nejméně 4 týdnů se zdržujte v blízkosti (do 2 hodin cesty) léčebného centra, kde Vám byl přípravek Aucatzyl podán. Viz bod 3.

Budete požádán(a), abyste se nechal(a) zařadit do dlouhodobé následné studie nebo registru, abychom lépe porozuměli dlouhodobým účinkům přípravku.

Nedarujte krev, orgány, tkáň ani buňky k transplantaci.

## Děti a dospívající

Přípravek Aucatzyl se nesmí používat u dětí a dospívajících do 18 let.

## Další léčivé přípravky a přípravek Aucatzyl

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Před podáním přípravku Aucatzyl si promluvte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, zejména pokud:

- Užíváte jakékoli léky, které oslabují imunitní systém, jako jsou kortikosteroidy, protože tyto léky mohou narušovat účinek přípravku Aucatzyl.
- V minulosti jste podstoupil(a) léčbu zaměřenou na protein CD19.

## Očkování

Nesmíte dostat určité vakcíny, které se označují jako živé:

- během 6 týdnů před podáním krátkého cyklu chemoterapie (nazývané lymfodepleční chemoterapie) v rámci přípravy Vašeho těla na přípravek Aucatzyl,
- během léčby přípravkem Aucatzyl,
- po léčbě, zatímco se imunitní systém zotavuje.

Pokud potřebujete podstoupit jakékoli očkování, promluvte si se svým lékařem.

## Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek dostávat. Důvodem je skutečnost, že účinky přípravku Aucatzyl u těhotných nebo kojících žen nejsou známy a že přípravek může poškodit Vaše nenarozené nebo kojené dítě.

Před zahájením léčby Vám bude proveden těhotenský test. Přípravek Aucatzyl se má podávat pouze v případě, že jeho výsledek vyloučí těhotenství. Během léčby přípravkem Aucatzyl musíte používat antikoncepci. Pokud po léčbě přípravkem Aucatzyl otěhotníte nebo se domníváte, že můžete být těhotná, ihned si promluvte se svým lékařem.

## Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po dobu nejméně 8 týdnů po infuzi neřídte dopravní prostředky, neobsluhujte nástroje či stroje a nezapojujte se do činností, které vyžadují ostražitost. Přípravek Aucatzyl může způsobit obtíže, jako jsou změněný nebo zhoršený stav vědomí, zmatenost a epileptické záchvaty. Viz bod 4, Možné nežádoucí účinky.

## Přípravek Aucatzyl obsahuje sodík, draslík a dimethylsulfoxid (DMSO).

Celková dávka tohoto přípravku obsahuje 1 131 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli). To odpovídá 57 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Tento přípravek obsahuje 39 mg draslíku v jedné dávce. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku.

Přípravek Aucatzyl také obsahuje dimethylsulfoxid, který může způsobit závažné alergické reakce.

## 3. Jak se přípravek Aucatzyl podává

### Poskytnutí vlastních krvinek pro výrobu přípravku Aucatzyl

Přípravek Aucatzyl se vyrábí z Vašich vlastních bílých krvinek.

- Lékař Vám pomocí kanyly (katetr) zavedené do žíly odebere trochu krve.
- Část bílých krvinek bude oddělena od krve a zbytek krve bude vrácen do Vašeho těla. Tomuto postupu se říká leukaferéza a může trvat 3 až 6 hodin.
- Vaše bílé krvinky se použijí k výrobě přípravku Aucatzyl určeného speciálně pro Vás. Tento postup může trvat přibližně 21 dní.

### Další léky, které budete užívat před podáním přípravku Aucatzyl.

- Od 6. do 3. dne před podáním přípravku Aucatzyl Vám bude podána léčba, která se nazývá lymfodepleční chemoterapie. Tato léčba umožní množení modifikovaných T-lymfocytů

z přípravku Aucatzyl ve Vašem těle po jeho podání. V závislosti na tom, jak reagujete na chemoterapii, lze léčbu přípravkem Aucatzyl odložit.

- Před zahájením lymfodepleční chemoterapie je nutné provést vyšetření kostní dřeně, aby se stanovilo množství přípravku Aucatzyl, které Vám bude podáno v první a druhé infuzi.
- Přibližně 30 minut před podáním přípravku Aucatzyl dostanete paracetamol a difenhydramin (k léčbě alergie). Tyto léky pomáhají předcházet reakcím na infuzi a horečce.

### **Jak se přípravek Aucatzyl podává**

Přípravek Aucatzyl Vám v kvalifikovaném zdravotnickém zařízení bude podávat lékař se zkušenostmi s tímto přípravkem.

- Lékař zkontroluje, zda byl přípravek Aucatzyl připraven z Vaší vlastní krve, a to tak, že zkontroluje, zda pacientovy identifikační údaje na infuzním vaku s přípravkem Aucatzyl odpovídají Vaším údajům.
- Přípravek Aucatzyl se podává infuzí (takzvanou kapačkou) do žíly.
- Celková cílová dávka přípravku Aucatzyl Vám bude podána ve 2 infuzích s odstupem přibližně 9 dní. První infuze nebude trvat déle než 10 minut. Pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, okamžitě informujte lékaře. Druhá infuze obvykle trvá méně než hodinu.
- Množství přípravku Aucatzyl podávaného v první a druhé infuzi bude záviset na rozsahu Vaší leukemie. Dávka obekabtagenu autoleucelu podávaná v první a druhé infuzi se upravuje podle závažnosti leukemie. Celková cílová dávka však zůstává nezměněna bez ohledu na to, jak pokročilá je Vaše leukemie.

Máte-li pochybnosti o způsobu podávání přípravku Aucatzyl, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

### **Po podání první dávky přípravku Aucatzyl**

- Po dobu nejméně 4 týdnů se zdržujte v blízkosti léčebného centra (do 2 hodin cesty).
- Po první infuzi budete po dobu 14 dní denně sledován(a), aby lékař mohl zkontrolovat, zda léčba funguje, a v případě potřeby Vám pomůže s jakýmkoli nežádoucími účinky, jako je CRS, ICANS nebo infekce (viz bod 2, Upozornění a opatření).
- Lékař posoudí, zda bude druhá dávka přípravku Aucatzyl pokračovat podle plánu. Pokud se u Vás vyskytnou jakékoli závažné příznaky, může se stát, že bude nutné odložit druhou dávku nebo léčbu ukončit. Stejně jako po první infuzi, i po druhé dávce musíte být denně sledován(a) s ohledem na možné nežádoucí účinky, a to po dobu 14 dní po podání infuze.

### **Pokud zmeškáte návštěvu lékaře**

Pokud zmeškáte návštěvu, co nejdříve kontaktujte svého lékaře nebo zdravotnické zařízení a domluvte se na termínu další návštěvy.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### **Závažné nežádoucí účinky**

Přípravek Aucatzyl může způsobit nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující. Pokud se u Vás po infuzi přípravku Aucatzyl vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, **ihned informujte lékaře:**

### **Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob**

- Horečka a zimnice, nízký krevní tlak, nízká hladina kyslíku v krvi, což může způsobit příznaky, jako je rychlý nebo nepravidelný srdeční tep a dušnost. Může se jednat o známky závažných obtíží, které se nazývají syndrom z uvolnění cytokinů (CRS). Dalšími příznaky syndromu z uvolnění cytokinů jsou pocit na zvracení, zvracení, průjem, únava, bolest svalů, bolest kloubů, otok, bolest hlavy, selhání srdce, plic a ledvin a poškození jater.
- Ztráta vědomí nebo snížená úroveň vědomí, mimovolní třes, epileptické záchvaty, potíže s mluvením, nezřetelná řeč a porozumění řeči. Může se jednat o známky závažných problémů s nervovým systémem, které se nazývají syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS).
- Pocit tepla, horečka, zimnice nebo třes, vředy v ústech nebo bolest v krku. Může se jednat o známky infekce.
- Pocit velké únavy, slabosti a dušnosti. Může se jednat o známky nízké hladiny červených krvinek (anémie).
- Abnormálně nízké hladiny neutrofilů (neutropenie), což je druh bílých krvinek, které mohou zvýšit riziko infekce.
- Snadnější krvácení nebo tvorba modřin. Může se jednat o známky nízké hladiny krevních destiček (trombocytopenie), složek krve, které pomáhají srážlivosti krve.

Pokud se u Vás po podání přípravku Aucatzyl vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, **vyhledejte urychleně lékařskou pomoc.**

### **Další nežádoucí účinky**

Další nežádoucí účinky jsou uvedeny níže. Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou závažnými nebo život ohrožujícími, nebo pokud se jich obáváte, ihned informujte lékaře.

### **Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob**

- nízký počet bílých krvinek (leukopenie)
- nízké hladiny lymfocytů, druh bílých krvinek (lymfopenie)
- neutropenie s horečkou (febrilní neutropenie)
- nevolnost (pocit na zvracení)
- zácpa
- průjem
- bolest břicha
- zvracení
- bolest hlavy
- abnormální funkce mozku (encefalopatie)
- závratě
- horečka (pyrexie)
- rychlý srdeční tep (tachykardie)
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- krvácení (hemoragie)
- bolest
- únava
- otok (edém)
- kašel
- snížená chuť k jídlu
- bolest kloubů (muskuloskeletální bolest)
- vyrážka
- plísňová infekce
- úbytek tělesné hmotnosti
- potíže se srážením krve (koagulopatie)

- vysoké hladiny sérového feritinu, bílkoviny ukládající železo v těle (hyperferitinemie)
- zvýšení hladiny jaterních enzymů pozorované v krevních testech

**Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob**

- zimnice
- hromadění bílých krvinek, poškození orgánů, včetně kostní dřeně, jater a sleziny, a zničení dalších krvinek (hemofagocytující lymfohistiocytóza)
- nízké hladiny imunoglobulinů (protilátek) v krvi vedoucí k vysokému riziku infekce (hypogamaglobulinemie)
- zánět sliznice úst (stomatitida)
- nepravidelný srdeční tep (arytmie)
- srdeční selhání
- reakce související s infuzí, včetně příznaků, jako jsou horečka, zimnice, vyrážka nebo potíže s dýcháním
- nekontrolovaný třes nebo chvění v jedné nebo více částech těla
- zmatenost (delirium)

U pacientů užívajících jiné léky s CAR T-buňkami byl hlášen rozvoj nových typů rakoviny vznikajících z T-lymfocytů (sekundární malignita T-buněčného původu).

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, promluvte si se svým lékařem. Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou závažnými nebo život ohrožujícími, nebo pokud se jich obáváte, ihned si promluvte se svým lékařem.

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak přípravek Aucatzyl uchovávat**

**Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře.**

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku infuzního vaku za EXP.

Uchovávejte a převázejte zmrazené v plynné fázi kapalného dusíku při teplotě  $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Přípravek nerozmrazujte, dokud není připraven k použití. Doba použitelnosti po rozmrazení: 1 hodina.

Znovu nemrazte.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud je infuzní vak poškozený nebo netěsní.

V případě nepoužitého léčivého přípravku nebo odpadního materiálu je třeba dodržovat místní pokyny pro nakládání s odpadem z materiálu lidského původu.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Aucatzyl obsahuje**

Léčivou látkou je obekabtagen autoleucel. Přípravek je balen ve 3 nebo více infuzních vacích obsahujících cílový celkový počet  $410 \times 10^6$  anti-CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů, což umožňuje rozdělení dávkovacího režimu.

Dalšími složkami jsou dinatrium-edetát, dimethylsulfoxid (DMSO), roztok lidského albuminu a fyziologický roztok s fosfátovým pufrům (PBS), který se skládá z dihydrogenfosforečnanu draselného, chloridu sodného, hydrogenfosforečnanu sodného, chloridu draselného a vody pro injekci. Viz bod 2, Přípravek Aucatzyl obsahuje sodík, draslík a dimethylsulfoxid (DMSO).

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské krvinky.

### **Jak přípravek Aucatzyl vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Aucatzyl je bezbarvá až světle žlutá, velmi opaleskující infuzní disperze. Dodává se ve 3 nebo více infuzních vacích samostatně umístěných v přebalu a kovové kazetě. Kovové kazety jsou zabaleny v soupravě ModPak, která se přepravuje v kryopřepravce.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Autolus GmbH  
Im Schwarzenbach 4  
79576 Weil am Rhein  
Německo

**Tel.: 00800 0825 0829 (bezplatné číslo platí ve všech zemích EU)**

### **Výrobce**

Marken Germany GmbH  
Moenchhofallee 13  
65451 Kelsterbach  
Německo

### **Tato příbalová informace byla naposledy revidována v**

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení.

Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

### **Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

**Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky (viz SmPC bod 6.6):**

Přípravek Aucatzyl je určen k autolognímu použití.

Léčba sestává z rozdělené dávky pro infuzi, která obsahuje disperzi CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů ve 3 nebo více infuzních vacích.

Cílová dávka přípravku Aucatzyl je  $410 \times 10^6$  CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů a dodává se ve 3 nebo více infuzních vacích.

Léčebný režim se skládá z rozdělené dávky pro infuzi, která se podává 1. a 10. den ( $\pm 2$  dny):

- Dávkovací režim se stanoví podle nádorové zátěže hodnocené podle procenta blastů v kostní dřeni ze vzorku získaného během 7 dní před zahájením lymfodeplece (viz bod níže – Vyšetření kostní dřene).
- Kromě toho nahlédněte do osvědčení o výdeji infuze (Release for Infusion Certificate, RfIC) a plánovače rozvrhu dávek, kde jsou uvedeny skutečné počty a objemy buněk, které mají být podány infuzí, a vyberte vhodný dávkovací režim.

Před zahájením režimu lymfodepleční chemoterapie potvrďte dostupnost přípravku Aucatzyl (viz SmPC, bod 4.4). Doba výroby (od přijetí leukaferézy do certifikace přípravku) je přibližně 20 dní (rozmezí: 17–43 dny).

Pacienti musí před podáním lymfodepleční chemoterapie a přípravku Aucatzyl podstoupit opětovné klinické hodnocení, které potvrdí, že je pacient způsobilý k léčbě.

**Příjem a uchování přípravku Aucatzyl**

- Přípravek Aucatzyl se dodává přímo do laboratoře pro buněčnou terapii přidružené k infuznímu centru, a to v plynné fázi kapalného dusíku v kryopřepravce ( $\leq -150^\circ\text{C}$ ).
- Pacientova totožnost musí odpovídat pacientovým identifikátorům uvedeným v RfIC k přípravku Aucatzyl a na štítcích infuzních vaků.
- **Potvrďte pacientovu totožnost na infuzních vacích pomocí pacientových identifikátorů na kryopřepravce**, viz obrázek 1. V případě jakýchkoli rozporů mezi štítky a pacientovými identifikátory kontaktujte společnost Autolus na čísle 00800 0825 0829.
- Infuzní vak(y) ponechte v kovové kazetě (kazetách) a přeneste přípravek Aucatzyl do plynné fáze kapalného dusíku s kontrolovaným přístupem na pracovišti, kde jej budete uchovávat při teplotě  $\leq -150^\circ\text{C}$  (dokud nebude připraven k rozmrazení a podání).
- **Doba mimo prostředí plynné fáze kapalného dusíku musí být co možná nejkratší, aby nedošlo k předčasnému rozmrazení přípravku (doporučuje se nepřekračovat 90 sekund).**

#### Podání

K minimalizaci omylů v dákování důsledně dodržujte pokyny k podávání.

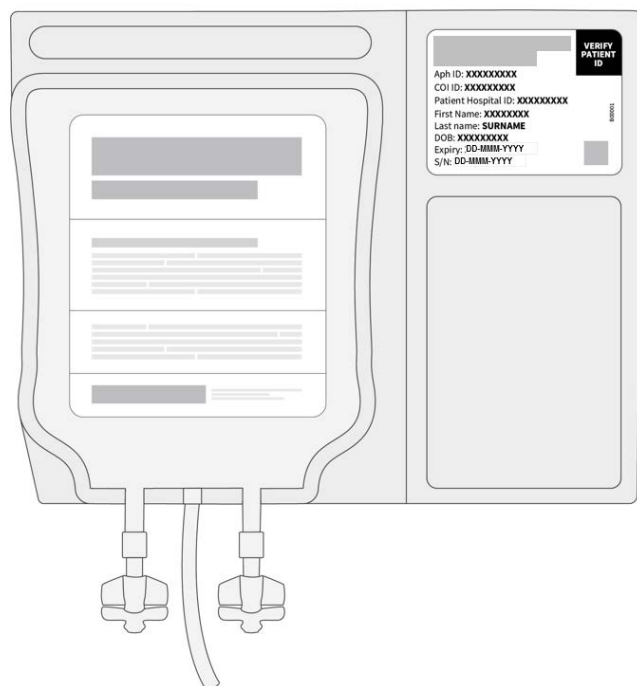
Přípravek Aucatzyl je určen pouze autolognímu použití. Pacientova totožnost musí odpovídat pacientovým identifikátorům na infuzním vaku přípravku Aucatzyl. Pokud se informace na pacientově jedinečném štítku neshodují s údaji zamýšleného pacienta, infuzi přípravku Aucatzyl nepodávejte.

#### Příprava pacienta na infuzi přípravku Aucatzyl

##### *Vyšetření kostní dřene*

Vyšetření kostní dřene je třeba provést ze vzorku biopsie a/nebo aspirátu získaného během 7 dní před zahájením lymfodepleční chemoterapie. Vyšetření kostní dřene se použije ke stanovení dávkovacího režimu přípravku Aucatzyl: Režim při vysoké nádorové zátěži, pokud je procento blastů  $> 20\%$ , nebo režim při nízké nádorové zátěži, pokud je procento blastů  $\leq 20\%$ , viz obrázek 2.

**Obrázek 1: Pacientovy jedinečné identifikátory**



**Pacientův jedinečný identifikátor:**

- ID aferézy
- ID pro sledování totožnosti
- Pacientovo nemocniční ID
- Pacientovo jméno
- Pacientovo datum narození

Pokud jsou výsledky vyšetření kostní dřeně neprůkazné:

- Opakujte biopsii nebo aspirát (avšak pouze jednou). POZNÁMKA: Opakovaná biopsie nebo aspirát se musí provést pouze před lymfodepleční chemoterapií.
- Pokud výsledky zůstanou neprůkazné, pokračujte režimem při vysoké nádorové zátěži (tj. podání dávky  $10 \times 10^6$  1. den) podle režimu rozdělené dávky přípravku Aucatzyl upraveného podle nádorové zátěže.

**Obrázek 2: Režim rozdělené dávky upravený podle nádorové zátěže**

**Dávkovací režim při vysoké nádorové zátěži**  
(Blasty v kostní dřeni  $> 20\%$  nebo neprůkazné)

| 1. den                                                     | 10. den ( $\pm 2$ dny)                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dávka $10 \times 10^6$ podaná <i>injekční stříkačkou</i> * | Dávka $100 \times 10^6$ podaná <i>infuzí z vaku</i> <sup>+</sup><br>a<br>dávka $300 \times 10^6$ podaná <i>infuzí z vaku</i> <sup>+</sup> |

**Dávkovací režim při nízké nádorové zátěži**  
(Blasty v kostní dřeni  $\leq 20\%$ )

| 1. den                                                           | 10. den ( $\pm 2$ dny)                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dávka $100 \times 10^6$ podaná <i>infuzí z vaku</i> <sup>+</sup> | Dávka $10 \times 10^6$ podaná <i>injekční stříkačkou</i> *<br>a<br>dávka $300 \times 10^6$ podaná <i>infuzí z vaku</i> <sup>+</sup> |

\*Přesné množství, které má být podáno injekční stříkačkou, naleznete v RfIC. Vak s  $10 \times 10^6$  CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů obvykle obsahuje předplnění, a proto je důležité odebrat pouze specifikované množství.

+ Dávky  $100 \times 10^6$  a  $300 \times 10^6$  budou suspendovány v jednom nebo více infuzních vacích.

## Převáděcí léčba

Před podáním infuzí lze dle volby předepisujícího lékaře zvážit převáděcí léčbu, která sníží nádorovou zátěž nebo stabilizuje onemocnění.

## Předléčba (lymfodepleční chemoterapie)

- Před zahájením lymfodepleční chemoterapie potvrďte dostupnost přípravku Aucatzyl. Doba výroby (od přijetí leukaferézy do certifikace přípravku) je přibližně 20 dní (rozmezí: 17–43 dny).
- Před podáním infuze přípravku Aucatzyl podejte lymfodepleční chemoterapii: fludarabin (FLU) 30 mg/m<sup>2</sup>/den intravenózně a cyklofosfamid (CY) 500 mg/m<sup>2</sup>/den intravenózně. FLU a CY se budou podávat společně po dobu 2 dní a samotný fludarabin třetí a čtvrtý den (celková dávka: FLU 120 mg/m<sup>2</sup>; CY 1 000 mg/m<sup>2</sup>). Úpravy dávky cyklofosfamidu a fludarabinu viz příslušné souhrny údajů o přípravku pro cyklofosfamid a fludarabin.
- Pokud dojde ke zpoždění dávky přípravku Aucatzyl o více než 10 dní, u pacientů, kteří nemohli dostat dávku přípravku Aucatzyl podle plánu 1. den, lze zvážit opakovanou lymfodepleční chemoterapii. Po podání první dávky přípravku Aucatzyl se lymfodepleční chemoterapie nemá opakovat. Podejte infuzi přípravku Aucatzyl 3 dny ( $\pm$  1 den) po dokončení lymfodepleční chemoterapie (1. den), což umožňuje minimální dobu eliminace (washout) 48 hodin.

Léčba přípravkem Aucatzyl se u některých rizikových skupin pacientů musí odložit. Pokud dojde ke zpoždění dávky přípravku Aucatzyl o více než 10 dní, u pacientů, kteří nemohli dostat dávku přípravku Aucatzyl podle plánu 1. den, lze zvážit opakovanou lymfodepleční chemoterapii. Ke zvládnutí toxicity může být nutné odložit druhou dělenou dávku.

## Premedikace

- K minimalizaci rizika infuzní reakce před infuzí přípravku Aucatzyl premedikujte paracetamolem (1 000 mg perorálně) a difenhydraminem 12,5 až 25 mg intravenózně nebo perorálně (nebo ekvivalentními léčivými přípravky). Profylaktické užívání systémových kortikosteroidů se nedoporučuje.

## Příprava přípravku Aucatzyl

Před podáním je třeba potvrdit, že pacientova totožnost odpovídá pacientovým jedinečným informacím na infuzním vaku s přípravkem Aucatzyl a v RfIC prezentovaném na plánovacím portálu Autolus; RfIC bude také přiloženo v kryoprepravce. Celkový počet infuzních vaků, které mají být podány, musí být také ověřen podle pacientových jedinečných údajů v RfIC.

## Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Aucatzyl musí být v rámci zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných, nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské krvinky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Aucatzyl, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

## Příprava před podáním

- Infuzní vak(y) ponechte v kovové kazetě (kazetách) a přeneste Aucatzyl do regulované plyné fáze kapalného dusíku na pracovišti pro uchování při  $\leq -150$  °C (dokud nebude připraven k rozmrazení a podání).
- **Doba mimo prostředí plyné fáze kapalného dusíku musí být co možná nejkratší, aby nedošlo k předčasnému rozmrazení přípravku (doporučuje se nepřekračovat 90 sekund).**

## Plánování před přípravou přípravku Aucatzyl

Jedinečné RfIC pacientovy šarže a plánovač rozvrhu dávek budou přiloženy v kryopřepravce a k dispozici na plánovacím portálu.

Potvrďte shodnost pacientových identifikátorů v RfIC a na infuzních vacích, obrázek 1.

1. Zajistěte, aby byly k dispozici výsledky hodnocení pacientovy kostní dřeně (viz SmPC bod 4.2, Vyšetření kostní dřeně).

**POZNÁMKA:** Výsledky vyšetření blastů v pacientově kostní dřeni budou použity pro výběr vhodného dávkovacího režimu: Dávkovací režim při vysoké nádorové zátěži, pokud je procento blastů  $> 20 \%$  nebo neprůkazné, nebo dávkovací režim při nízké nádorové zátěži, pokud je procento blastů  $\leq 20 \%$ , viz obrázek 2.

2. Plánovač rozvrhu dávek přípravku Aucatzyl přiložený spolu s RfIC pomáhá určit vhodný dávkovací režim, který je třeba zahájit 1. den (3 dny  $[\pm 1 \text{ den}]$  po dokončení lymfodepleční chemoterapie) a 10. den ( $\pm 2$  dny). Do plánovače rozvrhu dávek zaznamenejte následující informace:
  - a. Procento blastů na základě hodnocení pacientovy kostní dřeně.
  - b. Sériové číslo (čísla) vaku s přípravkem Aucatzyl; počet typu vaků požadovaných pro každou dávku a specifikované množství k podání injekční stříkačkou (při dávce  $10 \times 10^6$ ) přeepsané z RfIC.
3. Vyplněný plánovač rozvrhu dávek přípravku Aucatzyl bude ošetřujícímu lékaři sloužit jako vodítko, pokud jde o počet vaků, příslušnou požadovanou dávku a přípravu přípravku Aucatzyl na podání dávky 1. a 10. den ( $\pm 2$  dny). RfIC poskytuje více informací a nachází se uvnitř víčka kryopřepravky.

## *Přeprava a rozmrazování*

- Pomocí vyplněného plánovače rozvrhu dávek jako vodítka přeneste z plynné fáze kapalného dusíku ve skladu na pracovišti do příslušné přepravní nádoby (tj. kryopřepravky s plynnou fází kapalného dusíku, která udržuje teplotu  $\leq -150^\circ\text{C}$ ) pro přepravu do místa rozmrazení vaku POUZE kazetu (kazety) / infuzní vak(y) potřebné na podání dávky v daný den.
- Přenášejte požadované kazety jednu po druhé, přičemž na každém štítku infuzního vaku potvrďte sériové číslo vaku s přípravkem Aucatzyl a identifikační údaje pacienta, viz obrázek 1.
- **Doba mimo prostředí plynné fáze kapalného dusíku musí být co možná nejkratší, aby nedošlo k předčasnému rozmrazení přípravku (doporučuje se nepřekračovat 90 sekund).**
- Pokud je v daný den podání dávky vyžadován více než jeden infuzní vak, rozmrazujte každý infuzní vak zvlášť. NEVYJÍMEJTE další vaky z plynné fáze kapalného dusíku ve skladu ( $\leq -150^\circ\text{C}$ ), dokud nedokončíte infuzi předchozího vaku.
- Infuzní vak s přípravkem Aucatzyl ponechte v přebalu, rozmrazte jej při teplotě  $37^\circ\text{C}$  pomocí vodní lázně nebo rozmrazením za sucha a počkejte, až ve vaku nezůstanou žádné viditelné zmrzlé shluky. Každý vak je třeba jemně mnout přesně do okamžiku, kdy buňky rozmrznou. Rozmrazení každého infuzního vaku trvá 2 až 8 minut. Ihned po rozmrazení vak vyjměte z vodní lázně nebo rozmrazovacího zařízení. Opatrně vyjměte infuzní vak z přebalu a dbejte na to, aby nedošlo k poškození vaku a portů.
- Jemně promíchejte obsah vaku, aby se rozptýlily shluky buněčného materiálu, a ihned jej podejte pacientovi.
- Rozmražený přípravek znovu nemrazte ani neukládejte do chladničky.

## Pokyny k podání infuze

Přípravek Aucatzyl je určen pouze k autolognímu a intravenóznímu podání. Premedikace a dostupnost tocilizumabu nebo vhodné alternativní anti-IL-6 terapie (např. siltuximab) viz SmPC bod 4.2.

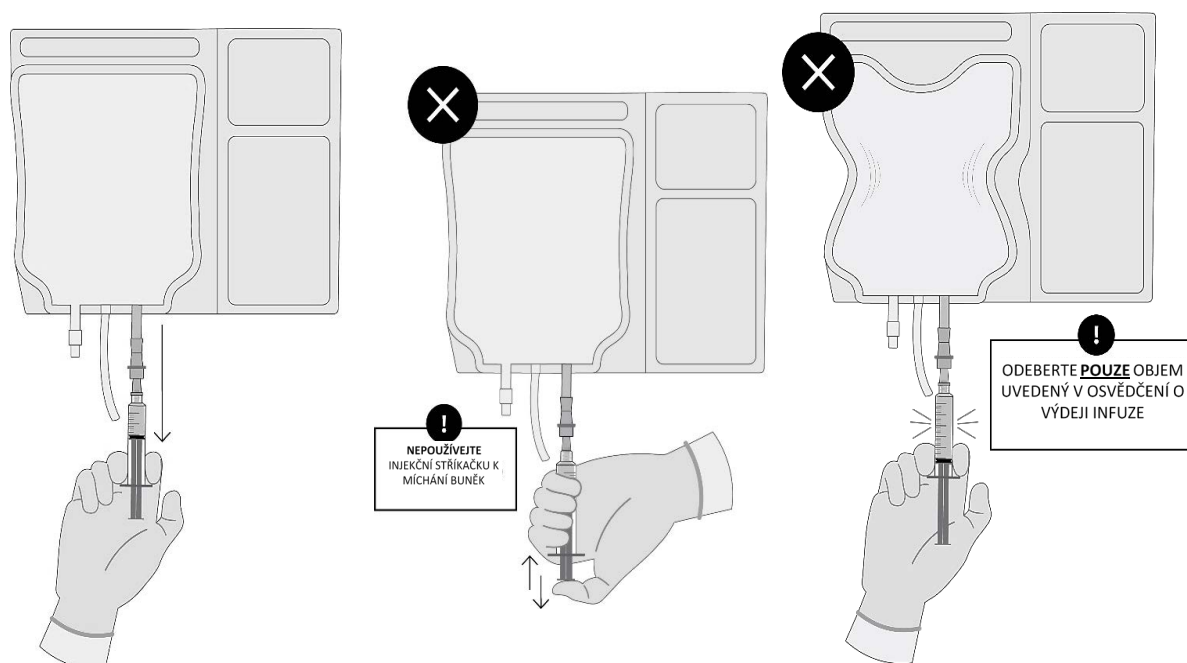
Pacientova totožnost musí odpovídat pacientovým identifikátorům v osvědčení o výdeji infuze (RfIC) k přípravku Aucatzyl a na infuzním vaku.

*Podání dávky  $10 \times 10^6$  CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů (infuze injekční stříkačkou)*

Dávka  $10 \times 10^6$  buněk se podává injekční stříkačkou, protože je to jediný způsob, jak podat množství specifikované v RfIC. Dávka  $10 \times 10^6$  buněk se do injekční stříkačky musí natahnout následujícím způsobem:

- Přípravek Aucatzyl připravujte a podávejte aseptickou technikou.
- Jemně promíchejte obsah vaku, aby se rozptýlily shluky buněčného materiálu.
- **Množství, které je třeba podat k dosažení dávky  $10 \times 10^6$ , je uvedeno v RfIC.**
- K natažení množství specifikovaného v RfIC použijte nejmenší možnou injekční stříkačku s koncovkou Luer-lock (1, 3, 5 nebo 10 ml) s hrotem Luer-Lock na infuzní vak.
  - o **NEPOUŽÍVEJTE** leukodepleční filtr.
  - o **NEPOUŽÍVEJTE** injekční stříkačku k míchání buněk, viz obrázek 3.

**Obrázek 3: Pokyny pro podání infuze injekční stříkačkou k dosažení dávky  $10 \times 10^6$**



- Před infuzí naplňte hadičku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
- Po natažení přípravku Aucatzyl do injekční stříkačky ověřte jeho množství a podejte jej jako intravenózní infuzi (pomalým vstříknutím (push) přibližně 0,5 ml/min) centrálním žilním přístupem (nebo velkým periferním žilním přístupem vhodným pro krevní produkty).
- Podejte infuzi při pokojové teplotě do 60 minut po rozmrazení a propláchněte hadičku 60 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
- Proveďte likvidaci veškerého nepoužitého přípravku Aucatzyl (v souladu s místními předpisy).

*Podání dávky  $100 \times 10^6$  a/nebo  $300 \times 10^6$  CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů*

- Následující podrobnosti naleznete v RfIC a plánovači rozvrhu dávek:
  - o Objem a celkový počet CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů obsažených v každém infuzním vaku.
  - o Dávka, která má být v daný den podána, a počet vaků potřebných k podání přepsané dávky CD19 CAR pozitivních životaschopných T-lymfocytů.

- o Pokud je zapotřebí více než jeden vak, následující vak rozmrazte až po úplném podání předchozího vaku.
- Před infuzí naplňte hadičku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
- Přípravek Aucatzyl podávejte gravitační infuzí nebo infuzí s podporou peristaltického čerpadla centrálním žilním přístupem (nebo velkým periferním žilním přístupem vhodným pro krevní produkty).
  - o **NEPOUŽÍVEJTE** leukodepleční filtr.
  - o Při provádění venepunkce, propíchnutí portů a během procesu podávání buněk je nutné použít aseptickou techniku.
  - o Během infuze přípravku Aucatzyl obsah vaku jemně promíchejte, aby se rozptýlily shluky buněk.
  - o Celý obsah infuzního vaku s přípravkem Aucatzyl podávejte při pokojové teplotě do 60 minut po rozmrazení pomocí gravitační nebo peristaltické pumpy. Po podání celého obsahu infuzního vaku propláchněte vak 30 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) a poté hadičku 60 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
  - o Opakujte kroky 1–3 se všemi dalšími infuzními vaky požadovanými v daný den podání dávky. **NEZAHAJUJTE** rozmrazování dalšího vaku, dokud nedokončíte infuzi předchozího vaku.

#### Sledování

- Pacienti musí být po dobu 14 dní po první infuzi denně sledováni s ohledem na známky a příznaky potenciálního CRS, ICANS a dalších toxicit.
- Četnost sledování po prvních 14 dnech závisí na uvážení lékaře s tím, že sledování má pokračovat nejméně 4 týdny po podání infuze.
- Poučte pacienty, aby se po dobu nejméně 4 týdnů po první infuzi zdržovali v bezprostřední blízkosti kvalifikovaného léčebného centra (do 2 hodin cesty).

#### Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice

V případě náhodné expozice se musí dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Aucatzyl, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

#### Opatření, která je nutno přijmout při likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Aucatzyl (pevný a kapalný odpad), je třeba zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

#### **PŘÍLOHA IV**

### **ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNEČNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

### **Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:**

- **Podmínečná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněčná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.