

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aucatzyl 410×10^6 Zellen Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Aucatzyl (Obecabtagen autoleucel) ist ein auf genetisch veränderten autologen Zellen basierendes Arzneimittel, das T-Zellen enthält, welche *ex vivo* transduziert wurden, indem ein lentiviraler Vektor verwendet wurde, der einen chimären Anti-CD19-Antigenrezeptors (CAR) exprimiert. Der CAR umfasst ein murines einzelkettiges Anti-CD19-variables Fragment (scFv) verknüpft mit einer kostimulatorischen Domäne von 4-1BB und einer Signaldomäne von CD3-Zeta.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel von Aucatzyl enthält Obecabtagen autoleucel mit einer chargenabhängigen Konzentration von lebensfähigen CAR-T-Zellen. Aucatzyl enthält autologe T-Zellen, die genetisch verändert wurden, um CAR-positive lebensfähige Anti-CD19-T-Zellen zu exprimieren. Das Arzneimittel ist in 3 oder mehr Infusionsbeuteln verpackt, die insgesamt eine Zell-Infusionsdispersion mit einer empfohlenen Gesamtdosis von 410×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen, suspendiert in einer Lösung mit Kryokonservierungsmittel enthalten. Der Dosisbereich ist 308 bis 513×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen.

Das Gesamtvolumen der Behandlung wird entsprechend der Dosierung in 3 oder mehr Beutel von variablem Volumen mit $(10 + 100 + 300) \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen aufgeteilt (siehe Abschnitt 4.2).

Die quantitativen Angaben zu dem Arzneimittel, einschließlich der Anzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel (siehe Abschnitt 6), sind der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (*Release for Infusion certificate*, RfIC) im Deckel des für den Transport des Arzneimittels verwendeten Kryotransportbehälters zu entnehmen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 7,5 % Dimethylsulfoxid (DMSO), bis zu 1 131 mg Natrium und 39 mg Kalium pro Gesamtdosis (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion.

Farblose bis blassgelbe, stark opalisierende Dispersion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aucatzyl wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-lymphoblastischer Leukämie (B ALL).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Aucatzyl muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt angewendet werden, der über Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen bösartigen Erkrankungen verfügt und in der Anwendung und im Management von mit dem Arzneimittel behandelten Patienten geschult ist.

Für den Fall des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) müssen vor der Infusion mindestens eine Dosis von Tocilizumab und eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 24 Stunden Zugang zu zusätzlichen Dosen von Tocilizumab haben (siehe Abschnitt 4.4). In Ausnahmefällen, in denen Tocilizumab nicht verfügbar ist (z. B. aufgrund eines Engpasses, der in der Liste der Lieferengpässe der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist), muss anstelle von Tocilizumab eine geeignete alternative Anti-Interleukin (IL)-6-Therapie (z. B. Siltuximab) zur Behandlung des CRS vor der Infusion verfügbar sein.

Dosierung

Aucatzyl ist nur für die autologe und intravenöse Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Zieldosis beträgt 410×10^6 CD19-CAR-positive lebensfähige T-Zellen (Bereich: $308\text{--}513 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen), die in 3 oder mehr Infusionsbeuteln bereitgestellt werden.

Die Behandlung besteht aus Teildosen an Tag 1 und Tag 10 (± 2 Tage). Das Dosierungsschema wird anhand der Tumorlast bestimmt, beurteilt anhand des prozentualen Anteils der Knochenmark- (KM)-Blasten in einer Probe, die innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Lymphodepletion entnommen wurde (Abbildung 1).

Die RfIC und der Dosierungsschema-Planer (Anhang IIIA) im Deckel des Kryoversandbehälters müssen hinsichtlich der tatsächlichen Zellzahlen und der zu infundierenden Volumina und somit zur Einhaltung des Dosierungsschemas befolgt werden.

Knochenmarkbeurteilung

Eine KM-Beurteilung anhand eines Biopsats und/oder Aspirats, das innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion entnommen wurde, muss vorliegen. Die KM-Beurteilung dient zur Festlegung des Aucatzyl-Dosierungsschemas: Schema für eine hohe Tumorlast, wenn der prozentuale Anteil der Blasten $> 20\%$ beträgt, oder Schema für eine niedrige Tumorlast, wenn der prozentuale Anteil der Blasten $\leq 20\%$ beträgt (siehe Abbildung 1).

Wenn die Ergebnisse der KM-Beurteilung nicht eindeutig sind, muss die Biopsie oder Aspiration wiederholt werden (jedoch nur einmal). Eine wiederholte Biopsie oder Aspiration sollte nur vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erfolgen.

Wenn die Ergebnisse weiterhin nicht eindeutig sind, sollte das Schema für die hohe Tumorlast angewendet werden (d. h. Verabreichung der 10×10^6 -Dosis an Tag 1 gemäß Abbildung 1).

Abbildung 1: An die Tumorlast angepasstes Dosierungsschema für Aucatzyl Teildosen

Dosierungsschema für die hohe Tumorlast

(Knochenmarkblasten > 20 % oder nicht eindeutig)

Tag 1		Tag 10 (± 2 Tage)
10×10^6 -Dosis mittels <i>Spritze</i> verabreicht*	➔	100×10^6 -Dosis verabreicht über <i>Beutelinfusion</i> ⁺ und 300×10^6 -Dosis verabreicht über <i>Beutelinfusion</i> ⁺

Dosierungsschema für die niedrige Tumorlast

(Knochenmarkblasten ≤ 20 %)

Tag 1		Tag 10 (± 2 Tage)
100×10^6 -Dosis verabreicht über <i>Beutelinfusion</i> ⁺	➔	10×10^6 -Dosis mittels <i>Spritze</i> verabreicht* und 300×10^6 -Dosis verabreicht über <i>Beutelinfusion</i> ⁺

*Das exakte Volumen, das per Spritze verabreicht werden soll, ist der RfIC zu entnehmen. Die Beutel mit 10×10^6 CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen enthalten eine Überfüllung. Daher ist es wichtig, dass nur das angegebene Volumen entnommen wird.

⁺Die 100×10^6 - und 300×10^6 -Dosen werden in einem oder mehreren Infusionsbeuteln ohne Überfüllung suspendiert.

Überbrückungstherapie

Vor der Infusion kann nach Ermessen des verschreibenden Arztes eine Überbrückungstherapie in Betracht gezogen werden, um die Tumorlast zu reduzieren oder die Erkrankung zu stabilisieren (siehe Abschnitt 5.1).

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion muss vor der Infusion von Aucatzyl verabreicht werden: Fludarabin (FLU) 30 mg/m²/Tag intravenös und Cyclophosphamid (CY) 500 mg/m²/Tag intravenös an den Tagen -6 und -5, gefolgt von Fludarabin an den Tagen -4 und -3 (Gesamtdosis: FLU 120 mg/m²; CY 1 000 mg/m²). Angaben zu Dosisanpassungen für Cyclophosphamid und Fludarabin sind der entsprechenden Fachinformation für Cyclophosphamid und Fludarabin zu entnehmen.

Eine erneute Behandlung mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion kann bei Patienten, die die Aucatzyl-Dosis nicht wie geplant an Tag 1 erhalten konnten, in Betracht gezogen werden, wenn die Aucatzyl-Gabe um mehr als 10 Tage verschoben ist. Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion darf nach der Verabreichung der ersten Dosis von Aucatzyl nicht wiederholt werden.

Aucatzyl wird 3 Tage (± 1 Tag) nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Tag 1) infundiert, was eine mindestens 48-stündige Auswaschphase ermöglicht.

Die Behandlung mit Aucatzyl sollte bei einigen Risikopatientengruppen verschoben werden (siehe Abschnitt 4.4). Ein Aufschub der zweiten Teildosis kann zur Behandlung von Toxizitäten erforderlich sein.

Prämedikation

Es wird etwa 30 Minuten vor der Infusion von Aucatzyl eine Prämedikation mit Paracetamol (1 000 mg oral) und Diphenhydramin 12,5 bis 25 mg intravenös oder oral (oder äquivalenten

Arzneimitteln) empfohlen, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu reduzieren.

Die prophylaktische Anwendung systemischer Corticosteroide wird nicht empfohlen.

Gründe für einen Aufschub der Behandlung

Verschiebung der Behandlung mit Aucatzyll, wenn schwerwiegende Nebenwirkungen vorangegangener Chemotherapien fortbestehen, wenn der Patient eine schwere interkurrente Infektion hat oder eine aktive Graft-versus-Host-Erkrankung vorliegt. Wenn der Patient eine Sauerstoffzufuhr benötigt, darf Aucatzyll nur infundiert werden, wenn dies auf der Grundlage der Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Arzt als angemessen erachtet wird.

Gründe für einen Aufschub der zweiten Teildosis

Nach der ersten Teildosis können Dosisaufschub oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein, um Nebenwirkungen wie in Tabelle 1 beschrieben zu behandeln.

Tabelle 1: Dosisaufschub oder -abbruch – Leitfaden zur Reduzierung des Risikos von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Maßnahmen
		Zweite Teildosis Tag 10 (± 2 Tage)
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) nach der ersten Teildosis	Grad 2	Eine Verschiebung der Aucatzyll-Infusion bis zu Tag 21 ist zu erwägen, damit das CRS auf Grad 1 oder weniger abklingt. Wenn das CRS über Tag 21 hinaus andauert, die zweite Dosis nicht verabreichen.
	Grad ≥ 3	Behandlung abbrechen.
Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (<i>Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> , ICANS) nach der ersten Teildosis (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 1	Eine Verschiebung der Infusion von Aucatzyll bis zu Tag 21 ist zu erwägen, damit das ICANS vollständig abklingt. Wenn das ICANS über Tag 21 hinaus andauert, die zweite Dosis nicht verabreichen.
	Grad ≥ 2	Behandlung abbrechen.
Pulmonale oder kardiale Toxizitäten nach der ersten Teildosis ^{b, c}	Grad ≥ 3	Behandlung abbrechen.
Schwere interkurrente Infektion zum Zeitpunkt der Aucatzyll-Infusion (kann die erste und zweite Dosis betreffen) (siehe Abschnitt 4.4) ^b	Grad ≥ 3	Eine Verschiebung der Infusion von Aucatzyll bis zu Tag 21 ist zu erwägen, bis die schwere interkurrente Infektion als kontrolliert anzusehen ist. Wenn die schwere interkurrente Infektion über Tag 21 hinaus andauert, die zweite Dosis nicht verabreichen.
Sauerstoffzufuhr erforderlich (kann die erste und zweite Dosis betreffen) ^{b, c}	Grad ≥ 3	Eine Verschiebung der Behandlung mit Aucatzyll bis zu Tag 21 ist nur dann zu erwägen, wenn das CRS auf Grad 1 oder weniger und das ICANS vollständig abgeklungen ist. Wenn die Nebenwirkung über Tag 21 hinaus anhält, die zweite Dosis nicht verabreichen.

Andere klinisch relevante Nebenwirkungen nach der ersten Teildosis ^b	Grad ≥ 3	Eine Verschiebung der Aucatzyl-Infusion bis zu Tag 21 ist nur dann zu erwägen, wenn das CRS auf Grad 1 oder weniger und das ICANS vollständig abgeklungen ist. Wenn die Nebenwirkung über Tag 21 hinaus anhält, die zweite Dosis nicht verabreichen.
---	---------------	--

- ^a Auf der Grundlage der *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0*. Grad 1 ist leicht, Grad 2 ist mittelschwer, Grad 3 ist schwer und Grad 4 ist lebensbedrohlich. Nach *National Comprehensive Cancer Network v2.2024 Treatment Guidelines „Management of CAR T-Cell-Related Toxicities“ und ASTCT/ASBMT Consensus*.
- ^b Keine Dosisverschiebung der zweiten Dosis bei Ereignissen von Grad 1 oder 2.
- ^c Wenn die Sauerstoffsättigung aufgrund von Erkrankungen unter 92 % liegt.

Überwachung

Die Patienten sind nach der ersten Infusion 14 Tage lang täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, eines Immuneffektorzellenassoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS) und anderer Toxizitäten zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Häufigkeit der Überwachung nach den ersten 14 Tagen sollte nach Ermessen des Arztes erfolgen und soll für mindestens 4 Wochen fortgesetzt werden.

Die Patienten sollen angewiesen werden, nach der ersten Infusion für mindestens 4 Wochen in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums (Anfahrtszeit maximal 2 Stunden) zu bleiben.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aucatzyl bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Aucatzyl ist nur zur autologen und intravenösen Anwendung bestimmt.

Die Anweisungen zur Anwendung sind streng einzuhalten, um Dosierungsfehler zu minimieren.

- Es darf kein leukozytendepletierender Filter verwendet werden. Das Arzneimittel darf nicht bestrahlt werden.
- Der Aucatzyl Dosierungsschema-Planer (mit Angaben zum KM-Blastenanteil des Patienten und den Daten aus der RfIC) wird mit der RfIC bereitgestellt und unterstützt die Festlegung des entsprechenden Dosierungsschemas für die Anwendung an Tag 1 und Tag 10 (± 2 Tage). Die RfIC und der Dosierungsschema-Planer befinden sich im Deckel des Kryoversandbehälters.
- Die zeitliche Planung für das Auftauen und den Transfer von Aucatzyl muss mit der Infusionszeit abgestimmt sein.
- Vor der Anwendung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf dem Infusionsbeutel und in der RfIC übereinstimmt. Nicht infundieren, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht übereinstimmen.
- Ferner ist die Gesamtzahl der zu verwendeten Infusionsbeutel anhand der patientenspezifischen Informationen auf der RfIC zu bestätigen, siehe Abschnitt 6.6.

- Das zu verabreichende Volumen für die 10×10^6 -Dosis ist in der RfIC angegeben. Verwenden Sie die kleinste Spritze mit Luer-Lock-Konus, die für das in der RfIC angegebene Dosierungsvolumen erforderlich ist.
- Wenn mehr als ein Beutel benötigt wird, dürfen nachfolgende Beutel erst aufgetaut werden, wenn der vorherige Beutel vollständig verabreicht worden ist.
- Der gesamte Inhalt des Aucatzyl-Infusionsbeutels (100×10^6 und 300×10^6) muss innerhalb von 60 Minuten nach dem Auftauen (Infusionsrate zwischen 0,1 und 27 ml/Minute) mit einer Schwerkraft- oder Peristaltikpumpe bei Raumtemperatur infundiert werden.

Dosisverabreichung für 10×10^6 CD19-CAR-positive lebensfähige T-Zellen (Infusion mittels Spritze)

Die 10×10^6 - Zelldosis muss per Spritze verabreicht werden, da dies die einzige Möglichkeit ist, das in der RfIC angegebene Volumen zu verabreichen. Die Entnahme der **10×10^6 -Zelldosis** in die Spritze ist wie folgt durchzuführen:

- Aucatzyl muss unter aseptischen Bedingungen vorbereitet und angewendet werden, Schutzhandschuhe, Schutzkleidung und Schutzbrille müssen zur Vermeidung der potenziellen Übertragung von Infektionskrankheiten getragen werden.
- Den Inhalt des Beutels vorsichtig mischen, um Klumpen des Zellmaterials aufzulösen.
- **Das zu verabreichende Volumen für die 10×10^6 -Dosis ist in der RfIC angegeben.**
- Verwendung der kleinsten Spritze mit Luer-Lock-Konus (1, 3, 5 oder 10 ml) und mit einem Luer-Lock-Beuteldorn (oder Äquivalent), die das in der RfIC angegebene Volumen aufnimmt.
 - **KEINEN** leukozytendepletierenden Filter verwenden.
 - Die Spritze **NICHT** zum Mischen der Zellen verwenden.
- Den Schlauch vor der Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) füllen.
- Sobald Aucatzyl in die Spritze aufgezogen wurde, das Volumen überprüfen und das Arzneimittel als intravenöse Infusion (langsam mit etwa 0,5 ml/Minute) über einen zentralen Venenkatheter (oder einen großen peripheren Venenzugang, der für Blutprodukte geeignet ist) verabreichen.
- Die Infusion muss innerhalb von 60 Minuten nach dem Auftauen bei Raumtemperatur erfolgen, anschließend die Schlauchleitung mit 60 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) spülen.
- Nicht verwendete Mengen von Aucatzyl sind gemäß den lokalen Richtlinien zu entsorgen.

Dosisverabreichung für 100×10^6 und/oder 300×10^6 CD19-CAR-positive lebensfähige T-Zellen

- Die folgenden Angaben sind der RfIC zu entnehmen:
 - Das in jedem Infusionsbeutel enthaltene Volumen und die Gesamtzahl CD19-CAR-positiver lebensfähiger T-Zellen.
 - Abhängig von der Infusionsbeutelkonfiguration und der Krankheitslast des Patienten kann die Dosis in einem oder mehreren Infusionsbeuteln suspendiert werden, die an Tag 1 oder Tag 10 verabreicht werden. Die Dosis, die am jeweiligen Behandlungstag verabreicht werden soll, und die Anzahl der für die Verabreichung der angegebenen Dosis CD19-CAR-positiver lebensfähiger T-Zellen erforderlichen Beutel sind der RfIC und dem Dosierungsschema-Planer zu entnehmen. Wenn mehr als ein Beutel benötigt wird, wird der nachfolgende Beutel erst aufgetaut, wenn der vorherige Beutel vollständig verabreicht worden ist.
- Den Schlauch vor der Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) füllen.
- Aucatzyl wird mittels Schwerkraft- oder Peristaltikpumpen-unterstützter intravenöser Infusion über einen zentralen Venenkatheter (oder einen großen peripheren Venenzugang, der für Blutprodukte geeignet ist) verabreicht.
 - **KEINEN** leukozytendepletierenden Filter verwenden.
 - Die Durchführung einer Venenpunktion (falls zutreffend), das Durchstechen der Ports und die gesamte Zellverabreichung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
- Den Inhalt des Beutels während der Aucatzyl-Infusion vorsichtig mischen, um Zellklumpen aufzulösen.

- Den gesamten Inhalt des Aucatzyl-Infusionsbeutels innerhalb von 60 Minuten nach dem Auftauen mit einer Schwerkraft- oder Peristaltikpumpe bei Raumtemperatur infundieren.
 - o Sobald der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels infundiert wurde, den Beutel mit 30 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) spülen, dann die Schlauchleitung mit 60 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) spülen.
 - o Schritt 1–3 für alle weiteren Infusionsbeutel, die am jeweiligen Behandlungstag erforderlich sind, wiederholen. Das Auftauen des nächsten Beutels darf **NICHT** beginnen, bevor die Infusion des vorherigen Beutels abgeschlossen ist.

Ausführliche Anweisungen zu Planung, Zubereitung, Anwendung, Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und Beseitigung von Aucatzyl, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Gegenanzeigen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sind zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sind die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufzubewahren.

Autologe Anwendung

Aucatzyl ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Aucatzyl darf nicht angewendet werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und auf der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

Allgemeines

Die Verfügbarkeit von Aucatzyl muss vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bestätigt werden.

Die Patienten sollten vor der Verabreichung der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und von Aucatzyl erneut klinisch untersucht werden, um sicherzustellen, dass es keine Gründe für einen Aufschub der Therapie gibt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion müssen berücksichtigt werden.

Gründe für einen Aufschub oder einen Abbruch der Behandlung

Aucatzyl soll nicht an Patienten mit klinisch signifikanten aktiven systemischen Infektionen, bei Vorliegen von signifikanten Sicherheitsbedenken nach einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion oder an Patienten, die zur Behandlung ihrer Erkrankung zusätzlichen Sauerstoff benötigen, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Zytokin-Freisetzungsyndrom (CRS)

Es wurde über CRS nach der Behandlung mit Aucatzyl berichtet (siehe Abschnitt 4.8). CRS ist bei

Patienten mit einer hohen Tumorlast wahrscheinlicher. CRS kann bis zu 23 Tage nach der Infusion auftreten. Es wurde über schwere Nebenwirkungen nach der Infusion von Aucatzyll berichtet. Im Allgemeinen kann CRS nach einer CAR-T-Behandlung lebensbedrohlich sein.

Die Patienten müssen angewiesen werden, sich sofort in medizinische Behandlung zu begeben, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten.

Beim ersten Anzeichen eines CRS ist der Patient umgehend im Hinblick auf eine Krankenhausaufnahme und ein Vorgehen gemäß den Handlungsempfehlungen in Tabelle 2 sowie auf unterstützende Therapiemaßnahmen zu beurteilen. Die Anwendung von myeloischen Wachstumsfaktoren wie Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) oder Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) sollte während eines CRS vermieden werden, da sie die CRS-Symptome verschlimmern könnten.

Die Patienten sind nach der ersten Infusion 14 Tage lang täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS zu überwachen. Die häufigsten Manifestationen von CRS waren Fieber, Hypotonie und Hypoxie. Die Häufigkeit der Überwachung nach den ersten 14 Tagen sollte nach Ermessen des Arztes erfolgen, danach muss die Überwachung für mindestens 4 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Das CRS muss basierend auf dem klinischen Erscheinungsbild des Patienten und gemäß der Einstufung und dem Behandlungsleitfaden in Tabelle 2 behandelt werden. Beim ersten Anzeichen eines CRS ist eine Behandlung mit Tocilizumab oder Tocilizumab und Corticosteroiden einzuleiten.

Stellen Sie vor der Infusion von Aucatzyll sicher, dass für jeden Patienten Tocilizumab rund um die Uhr sofort verfügbar ist. In Ausnahmefällen, in denen Tocilizumab nicht verfügbar ist, muss vor der Infusion eine geeignete alternative Anti-IL-6-Therapie (z. B. Siltuximab) zur Behandlung von CRS verfügbar sein.

Bei Patienten mit schwerem oder nicht ansprechbarem CRS ist eine Evaluierung auf hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)/Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) in Betracht zu ziehen.

Vor Beginn der zweiten Teilinfusion/Dosis muss ein fortbestehendes CRS von Grad > 2 auf Grad 1 oder weniger abgeklungen sein.

Tabelle 2: Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS

CRS-Schweregrad ^a	Anti-IL-6-Therapie ^b	Corticosteroide ^c
Grad 1 Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$).	Bei Patienten mit anhaltendem CRS (> 3 Tage) oder mit ausgeprägten Symptomen, Komorbiditäten und/oder älteren Patienten 1 Dosis Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg).	n. z.

CRS-Schweregrad^a	Anti-IL-6-Therapie^b	Corticosteroide^c
Grad 2 Fieber mit Hypotonie, die keine Vasopressoren erfordert, und/oder Hypoxie, die Sauerstoff über eine <i>Low-Flow</i> -Nasenkannüle oder <i>Blow-by</i> -Sauerstoff erfordert.	Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg/Dosis). Wenn keine Besserung eintritt, erneute Gabe von Tocilizumab; nicht mehr als 3 Dosen in 24 Stunden – insgesamt maximal 4 Dosen. Wenn das Ansprechen auf die Behandlung mit Tocilizumab ± Corticosteroiden ausbleibt, kann Siltuximab hinzugefügt werden.	Bei persistierender refraktärer Hypotonie nach 1–2 Dosen Anti-IL-6-Therapie: Dexamethason 10 mg intravenös alle 12–24 Stunden erwägen.
Grad 3 Fieber mit Hypotonie, das einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert, und/oder Hypoxie, die Sauerstoff über eine <i>High-Flow</i> -Nasenkannüle, eine Gesichtsmaske, eine Maske ohne Rückatmung oder eine Venturi-Maske erfordert.	Tocilizumab wie bei Grad 2 ^c , wenn die maximale Dosis nicht innerhalb von 24 Stunden erreicht wird.	Dexamethason 10 mg intravenös alle 6–12 Stunden. Wenn refraktär, wie Grad 4 behandeln.
Grad 4 Fieber mit Hypotonie, die mehrere Vasopressoren erfordert (außer Vasopressin), und/oder Hypoxie, die eine Sauerstoffzufuhr mit positivem Atemwegsdruck (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung) erforderlich macht.	Tocilizumab wie bei Grad 2 ^c , wenn die maximale Dosis nicht innerhalb von 24 Stunden erreicht wird.	Dexamethason 10 mg intravenös alle 6 Stunden. Wenn refraktär, 3 Dosen Methylprednisolon 1 000 mg intravenös erwägen. Wenn refraktär, Gabe alle 12 Stunden erwägen.

BiPAP = positiver Atemwegsdruck auf zwei Druckstufen (*bilevel positive airway pressure*); CPAP = kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (*continuous positive airway pressure*); CRS = Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome*); CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; IL = Interleukin; n. z. = nicht zutreffend; NCI = *National Cancer Institute*.

^a Basierend auf ASTCT/ASBMT = *American Society for Transplantation and Cellular Therapy/American Society for Blood and Marrow Transplantation Consensus Grading and NCI CTCAE Version 5.0*.

^b Siehe Fachinformation für jeden Wirkstoff.

^c Beurteilung der Notwendigkeit einer erneuten Gabe nach jeder Dosis.

Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche neurologische Nebenwirkungen, auch bekannt als ICANS, wurden bei mit Aucatzyl behandelten Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome von ICANS überwacht und angewiesen werden, sich sofort in medizinische Behandlung zu begeben, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome einer Neurotoxizität auftreten. Vorübergehende neurologische Symptome können heterogen sein und Enzephalopathie, Aphasie, Lethargie, Kopfschmerzen, Tremor, Ataxie, Schlafstörungen, Angst, Agitiertheit und Anzeichen einer Psychose umfassen. Schwerwiegende Reaktionen können Krampfanfälle und getrübler Bewusstseinszustand sein.

Andere Ursachen neurologischer Anzeichen oder Symptome sind auszuschließen. Bei der Verschreibung von Arzneimitteln, die eine Dämpfung des zentralen Nervensystems (ZNS) verursachen können, ist Vorsicht geboten, abgesehen von Antikonvulsiva, die wie in Tabelle 3 für ICANS angegeben einzusetzen sind. Durchführung einer Elektroenzephalographie (EEG) für die Anfallsaktivität bei Neurotoxizität $\geq$ Grad 2.

Wenn der Verdacht auf ein gleichzeitiges CRS während des ICANS-Ereignisses besteht, ist die folgende Behandlungen zu verabreichen:

- Corticosteroide entsprechend der aggressiveren Intervention gemäß CRS- und ICANS-Graden in Tabelle 2 und Tabelle 3.
- Tocilizumab nach CRS-Grad in Tabelle 2.
- Antiepileptika nach ICANS in Tabelle 3.

Bei Verdacht auf ICANS sollte mindestens zweimal täglich eine neurologische Beurteilung und Einstufung durchgeführt werden, um die kognitive Beurteilung und die motorische Schwäche einzuschließen. Beim ersten Anzeichen einer Neurotoxizität sollte eine Konsultation mit einem Neurologen erfolgen und bei Neurotoxizität $\geq$ Grad 2 außerdem MRT-Bildgebung mit und ohne Kontrastmittel (oder Gehirn-CT, wenn MRT nicht möglich) durchgeführt werden.

Bei Verdacht auf ICANS folgt die Behandlung den Empfehlungen in Tabelle 3. Eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr wird bei Patienten zur Vorbeugung von Aspiration empfohlen. Schwere oder lebensbedrohliche neurologische Toxizitäten erfordern eine intensivmedizinische unterstützende Therapie.

Eine entsprechende therapeutische Behandlung ist durchzuführen und ein fortbestehendes ICANS von Grad > 1 muss vor Beginn der zweiten Teilinfusion/Dosis abgeklungen sein (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 3: Nebenwirkung ICANS – Einstufung und Behandlungsleitfaden (alle Schweregrade)

ICANS-Schweregrad ^a	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
Grad 1 ICE-Score ^b : 7–9 ohne getübten Bewusstseinszustand.	Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg). ^c	• Unterstützende Therapiemaßnahmen.
Grad 2 ICE-Score ^b : 3–6 und/oder leichte Somnolenz mit Aufwachen bei Ansprache.	Tocilizumab wie Grad 1^c, Zusätzliche Therapie, siehe Spalte „Kein gleichzeitiges CRS“. Bei Neurotoxizität mit CRS Grad ≥ 2 eine Verlegung des Patienten auf die Intensivstation (ITS) erwägen.	• Unterstützende Therapiemaßnahmen. • 1 Dosis Dexamethason 10 mg intravenös und erneute Beurteilung. Kann alle 6–12 Stunden wiederholt werden, wenn keine Besserung eintritt. • Antiepileptika (z. B. Levetiracetam) zur Krampfanfallsprophylaxe erwägen.
Grad 3 ICE-Score ^b : 0–2 und/oder	Tocilizumab wie Grad 1.^c Zusätzliche Therapie, siehe	• ITS-Behandlung wird empfohlen • Dexamethason 10 mg intravenös alle 6 Stunden oder

getrübter Bewusstseinszustand, wacht nur bei taktilen Stimulus auf und/oder jeglicher klinische fokale oder generalisierte Krampfanfall, der schnell abklingt, oder nicht-convulsive Anfall im EEG, der bei Intervention abklingt und/oder fokales oder lokales Ödem in der zerebralen Bildgebung	Spalte „Kein gleichzeitiges CRS“.	Methylprednisolon, 1 mg/kg intravenös alle 12 Stunden - Wiederholte zerebrale Bildgebung (CT oder MRT) alle 2–3 Tage ist zu erwägen, wenn der Patient eine anhaltende Neurotoxizität von Grad ≥ 3 aufweist - Antiepileptika (z. B. Levetiracetam) zur Krampfanfallsprophylaxe erwägen.
Grad 4 ICE-Score ^b : 0 (Patient lässt sich nicht aufwecken, ICE-Score kann nicht ermittelt werden) und/oder Stupor oder Koma und/oder lebensbedrohliche verlängerte Anfälle (≥ 5 Minuten) oder wiederholte klinische oder elektrische Anfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zu den Ausgangswerten und/oder diffuses Zerebralödem in der zerebralen Bildgebung, Dezerebrations- oder Dekortikationshaltung oder Papillenödem, Lähmung des Kraniaalnervs VI oder Cushing-Triade	Tocilizumab wie Grad 1. ^c Zusätzliche Therapie, siehe Spalte „Kein gleichzeitiges CRS“.	- ITS-Behandlung, mechanische Beatmung zum Schutz der Atemwege ist zu erwägen - Hochdosierte Steroide - Wiederholte zerebrale Bildgebung (CT oder MRT) alle 2–3 Tage ist zu erwägen, wenn der Patient eine anhaltende Neurotoxizität von Grad ≥ 3 aufweist - Der konvulsive Status epilepticus ist gemäß den Leitlinien der Einrichtung zu behandeln

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; ASBMT = American Society for Blood and Marrow Transplantation; CAT = chimärer Antigenrezeptor; CRS = Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome*); CT = Computertomographie; ICE = Immuneffektorzellenassoziierte Enzephalopathie (*immune effector cell-associated encephalopathy*); EEG = Elektroenzephalogramm; ICANS = Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*); ICP = intrakranieller Druck (*intracranial pressure*); ITS = Intensivstation; IL = Interleukin; i.v. = intravenös; MRT = Magnetresonanztomographie; NCCN = National Comprehensive Cancer Network.

^a Nach ASTCT/ASBMT ICANS Consensus and NCCN Guidelines v1.2025 on Management of CAR T-Cell-Related Toxicities. Der ICANS-Grad wird durch das schwerwiegendste Ereignis (ICE-Score, Bewusstseinsgrad, Krampfanfall, motorische Befunde, erhöhter ICP/Zerebralödem) bestimmt, das keiner anderen Ursache zuzuschreiben ist.

^b Ein getrübter Bewusstseinszustand darf auf keine andere Ursache zurückzuführen sein (z. B. kein sedierendes Arzneimittel).

^c Die Tocilizumab-Behandlung bei Bedarf alle 8 Stunden wiederholen, falls der Patient nicht auf intravenöse Flüssigkeiten oder eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr anspricht. Auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden beschränken; insgesamt maximal 4 Dosen. Bei Nichtverfügbarkeit von Tocilizumab muss eine geeignete alternative Anti-IL-6-Therapie (z. B. Siltuximab) verabreicht werden.

Länger anhaltende Zytopenien

In der FELIX-Studie traten nach der Aucatzyl-Infusion sehr häufig verlängerte Zytopenien Grad 3 oder höher auf und umfassten Thrombozytopenie und Neutropenie (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten können mehrere Wochen nach der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der Aucatzyl-Infusion Zytopenien aufweisen. Bei der Mehrzahl der Patienten, bei denen nach Monat 1 nach der Behandlung mit Aucatzyl Zytopenien Grad 3 auftraten, klangen diese nach Monat 3 auf Grad 2 oder darunter ab.

Das Blutbild der Patienten muss nach der Aucatzyl-Infusion überwacht werden. Länger anhaltende Zytopenien müssen gemäß den Richtlinien der Einrichtung behandelt werden.

Schwere Infektionen

Aucatzyl darf nicht bei Patienten mit klinisch signifikanten aktiven systemischen Infektionen angewendet werden. Die Patienten müssen vor, während und nach der Aucatzyl-Infusion auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Eine entsprechende prophylaktische und therapeutische Behandlung von Infektionen ist durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2) und eine schwere interkurrente Infektion muss vor Beginn der zweiten Dosis vollständig abgeklungen sein.

Schwere Infektionen, einschließlich lebensbedrohlicher oder tödlicher Infektionen, traten bei Patienten auf, die Aucatzyl erhielten. Febrile Neutropenie Grad 3 oder höher wurde bei Patienten nach der Infusion von Aucatzyl beobachtet (siehe Abschnitt 4.8) und kann gleichzeitig mit CRS auftreten. Im Falle einer febrilen Neutropenie muss die Infektion untersucht und mit Breitspektrum-Antibiotika, Flüssigkeiten und anderen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden, wenn dies medizinisch indiziert ist.

Bei immunsupprimierten Patienten wurden lebensbedrohliche und tödliche Infektionen durch opportunistische Erreger, einschließlich disseminierter Pilzinfektionen und viraler Reaktivierung (z. B. HHV-6), berichtet. Die Möglichkeit dieser Infektionen muss bei Patienten mit neurologischen Ereignissen in Betracht gezogen werden, und es müssen entsprechende diagnostische Abklärungen durchgeführt werden.

Virusreaktivierung

Eine Virusreaktivierung, z. B. HBV-Reaktivierung, kann bei Patienten auftreten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die gegen B-Zellen gerichtet sind, und kann zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod führen.

Hypogammaglobulinämie

Hypogammaglobulinämie wird durch B-Zell-Aplasie verursacht und wurde als Folge der Depletion normaler B-Zellen durch CD19-CAR-T-Therapie beobachtet. Hypogammaglobulinämie wurde bei mit Aucatzyl behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Hypogammaglobulinämie prädisponiert Patienten zu erhöhter Anfälligkeit für Infektionen. Die Immunglobulinspiegel müssen nach der Behandlung mit Aucatzyl überwacht werden, entsprechende Maßnahmen wie Infektionsvorkehrungen, Antibiotika oder antivirale Prophylaxe und Immunglobulinsersatz sind entsprechend den Richtlinien der Einrichtung zu ergreifen.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose und Makrophagenaktivierungssyndrom

HLH/MAS-Syndrom wurde nach der Behandlung mit Aucatzyl berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung erfolgt gemäß den Standards der Einrichtung.

Vorherige Stammzellentransplantation (GvHD)

Es wird nicht empfohlen, Patienten innerhalb von 3 Monaten nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzellentransplantation (HSZT) Aucatzyl zu verabreichen, da das Risiko einer Verschlechterung der GvHD durch Aucatzyl besteht.

Die Leukapherese für die Herstellung von Aucatzyl darf nicht früher als 3 Monate nach der allogenen HSZT durchgeführt werden.

Sekundäre Malignome, einschließlich mit T-Zell-Ursprung

Patienten, die mit Aucatzyl behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. T-Zell-Malignome wurden nach der Behandlung hämatologischer Malignome mit einer gegen BCMA oder CD19 gerichteten CAR-T-Zell-Therapie berichtet. T-Zell-Malignome, einschließlich CAR-positiver Malignome, wurden innerhalb von Wochen und bis zu mehreren Jahren nach der Anwendung einer CD19- oder BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapie berichtet. Es gab Fälle mit tödlichem Ausgang.

Die Patienten müssen lebenslang auf Anzeichen sekundärer Malignome überwacht werden. Falls ein sekundäres Malignom auftritt, sollten vom Unternehmen Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für Tests eingeholt werden.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS, das schwerwiegend sein kann, wurde in der FELIX-Studie beobachtet. Um das Risiko eines TLS möglichst gering zu halten, sollen Patienten mit hoher Tumorlast vor der Infusion von Aucatzyl eine TLS-Prophylaxe gemäß den Standardleitlinien erhalten. Anzeichen und Symptome eines TLS nach den Aucatzyl-Infusionen müssen überwacht und Ereignisse gemäß den Standardleitlinien behandelt werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können auf DMSO in Aucatzyl zurückzuführen sein.

Übertragung eines Infektionserregers

Obwohl Aucatzyl auf Sterilität und Mykoplasmen getestet wurde, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Aucatzyl anwenden, sollten daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

Interferenz mit virologischen Tests

Aufgrund begrenzter und kurzer Abschnitte identischer genetischer Informationen zwischen dem zur Herstellung von Aucatzyl verwendeten lentiviralen Vektor und HIV kann das Ergebnis in einigen HIV-Nukleinsäuretests (*Nucleic Acid Test*, NAT) falsch positiv ausfallen.

Serologische Tests

Das Screening auf HBV, HCV, HIV und andere Infektionserreger muss gemäß den klinischen Richtlinien vor der Entnahme von Zellen für die Herstellung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2). Leukapheresematerial von Patienten mit aktiver HIV-, aktiver HBV- oder aktiver HCV-Infektion wird nicht zur Herstellung angenommen.

Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Patienten, die mit Aucatzyl behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden. Diese Informationen sind im Patientenpass enthalten, der den Patienten nach der Behandlung ausgehändigt werden muss.

Aktives ZNS-Lymphom

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit aktivem ZNS-Lymphom vor, definiert als durch Bildgebung bestätigte Hirnmetastasen. Asymptomatische Patienten mit maximal ZNS-2-Erkrankung (definiert als weiße Leukozyten < 5/μl im Liquor mit Vorhandensein von Lymphoblasten) ohne klinisch evidente neurologische Veränderungen wurden mit Aucatzyl behandelt, jedoch liegen in dieser Population nur begrenzte Daten vor. Daher gilt das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Aucatzyl in diesen Populationen nicht als nachgewiesen.

Begleiterkrankung

Patienten mit einer anamnestisch bekannten oder aktiven ZNS-Erkrankung oder unzureichender Nieren-, Leber-, Lungen- oder Herzfunktion wurden von den Studien ausgeschlossen. Diese Patienten sind wahrscheinlich anfälliger für die Folgen der unten beschriebenen Nebenwirkungen und erfordern besondere Überwachung.

Frühere Anti-CD19-Therapie

Aucatzyl wird nicht empfohlen, wenn der Patient eine CD19-negative Erkrankung oder einen unbestätigten CD19-Status hat.

Langzeitnachsbeobachtung

Die Patienten werden voraussichtlich in einem Register aufgenommen oder an einer Langzeitnachsbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Aucatzyl genauer zu beschreiben.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 1 131 mg Natrium pro Zieldosis, entsprechend 57 % der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Kaliumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 39 mg Kalium pro Zieldosis, entsprechend 1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen täglichen Mindestaufnahme von Kalium mit der Nahrung von 3,51 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die prophylaktische Anwendung systemischer Corticosteroide kann die Aktivität von Aucatzyl beeinträchtigen. Die prophylaktische Anwendung systemischer Corticosteroide wird daher vor der Infusion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Verabreichung von Tocilizumab oder Corticosteroiden zur Behandlung von CRS und ICANS hatte keinen Einfluss auf die Geschwindigkeit oder das Ausmaß der Expansion und Persistenz.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Aucatzyl wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird für mindestens 6 Wochen vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Behandlung mit Aucatzyl und bis zur immunologischen Wiederherstellung nach der Behandlung eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Aucatzyl erhoben werden. Die Anwendung von Aucatzyl bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Informationen über die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode bei Patienten, die eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhalten, sind den Fachinformationen der Chemotherapeutika zur Lymphozytendepletion zu entnehmen.

Es liegen keine ausreichenden Expositionsdaten vor, um eine Empfehlung bezüglich der Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Aucatzyl zu geben.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Obecabtagen autoleucel bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Aucatzyl durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Anwendung bei einer Schwangeren den Fötus schädigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist nicht bekannt, ob Obecabtagen autoleucel das Potential hat, auf den Fötus übertragen zu werden. Basierend auf dem Wirkmechanismus können die transduzierten Zellen, wenn sie die Plazenta passieren, fetale Toxizität verursachen, einschließlich B-Zell-Lymphozytopenie. Die Anwendung von Aucatzyl bei schwangeren Frauen wird daher nicht empfohlen. Schwangere Frauen müssen über die möglichen Risiken für den Fötus aufgeklärt werden.

Eine Schwangerschaft nach einer Therapie mit Aucatzyl muss mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Aucatzyl behandelt wurden, ist die Untersuchung der Immunglobulinkonzentration und der Anzahl der B-Zellen angezeigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Obecabtagen autoleucel-Zellen in die Muttermilch übergehen oder auf das gestillte Kind übertragen werden. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Stillende Frauen müssen vom behandelnden Arzt über das potenzielle Risiko für den gestillten Säugling aufgeklärt werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über Wirkung von Aucatzyl auf die Fertilität vor. Die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht in tierexperimentellen Studien untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aucatzyl hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund des Potenzials für neurologische Ereignisse, wie veränderte mentale Fähigkeiten oder Krampfanfälle, dürfen die Patienten nach der Infusion mindestens 8 Wochen lang oder bis zum Abklingen des neurologischen Ereignisses nach Beurteilung des behandelnden Arztes kein Fahrzeug führen oder schwere oder potenziell gefährliche Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten von Laborwerten unabhängigen Nebenwirkungen jeglichen Grades waren CRS (68,5 %), Infektionen – Erreger nicht spezifiziert (44,9 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (31,5 %), Fieber (29,1 %), Schmerz (27,6 %), Übelkeit (26,0 %), Diarrhö (25,2 %), Kopfschmerzen (23,6 %), Ermüdung/Fatigue (22,0 %) und Blutung (21,3 %).

Die häufigsten von Laborwerten unabhängigen Nebenwirkungen Grad 3 oder höher waren Infektionen – Erreger nicht spezifiziert (24,4 %), febrile Neutropenie (23,6 %), Virusinfektionen (13,4 %) und bakterielle infektiöse Erkrankungen (11,0 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen jeglichen Grades waren Infektionen – Erreger nicht spezifiziert (20,5 %), febrile Neutropenie (13,4 %), ICANS (9,4 %), CRS (7,9 %), Sepsis (7,9 %) und Fieber (7,1 %).

Die häufigsten Laborauffälligkeiten Grad 3 oder 4 waren Neutropenie (98,4 %), Leukozytenzahl erniedrigt (97,6 %), Lymphozytenzahl erniedrigt (95,3 %), Thrombozytopenie (77,2 %) und Anämie (65,4 %).

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Anwendung von Aucatzyl ist auch an der Entstehung von Laborauffälligkeiten beteiligt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 4 fasst die Nebenwirkungen bei insgesamt 127 Patienten zusammen, die in der Phase-Ib- und Phase-II-FELIX-Studie mit Aucatzyl behandelt wurden. Diese Nebenwirkungen werden gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) nach Systemorganklasse und nach Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$) und häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Tabelle 4: Im Zusammenhang mit Aucatzyl identifizierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
	Sehr häufig	Infektionen – Erreger nicht spezifiziert Bakterielle infektiöse Erkrankungen COVID-19 Infektionserkrankungen durch Viren ohne COVID-19 Infektionserkrankungen durch Pilze Sepsis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung
	Sehr häufig	Neutropenie ^a Leukopenie ^a Lymphopenie ^a Thrombozytopenie ^a Anämie ^a Febrile Neutropenie Koagulopathie
Erkrankungen des Immunsystems		
	Sehr häufig	Zytokin-Freisetzungssyndrom
	Häufig	Hypogammaglobulinämie Hämophagozytische Lymphohistiozytose Graft-versus-Host-Erkrankung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
	Sehr häufig	Appetit vermindert
Psychiatrische Erkrankungen		
	Häufig	Delirium ^b
Erkrankungen des Nervensystems		
	Sehr häufig	Kopfschmerzen Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom Enzephalopathie ^c Schwindelgefühl
	Häufig	Tremor
Herzerkrankungen		
	Sehr häufig	Tachykardie
	Häufig	Arrhythmie Herzinsuffizienz Palpitationen
Gefäßerkrankungen		
	Sehr häufig	Hypotonie Blutung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	Sehr häufig	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
	Sehr häufig	Übelkeit Diarrhö Erbrechen Abdominalschmerz Obstipation
	Häufig	Stomatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
	Sehr häufig	Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
	Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	Sehr häufig	Fieber Schmerz Ermüdung/Fatigue Ödem
	Häufig	Schüttelfrost
Untersuchungen		
	Sehr häufig	Alaninaminotransferase erhöht ^a Gewicht erniedrigt Hyperferritinämie Aspartataminotransferase erhöht ^a

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
	Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

- ^a Häufigkeit basierend auf Laborparametern von Grad 3 oder höher.
- ^b Delirium umfasst Agitiertheit, Delirium, Orientierungsstörung, Halluzination, Reizbarkeit.
- ^c Enzephalopathie umfasst Aphasie, kognitive Störung, Verwirrheitszustand, getrübbten Bewusstseinszustand, Aufmerksamkeitsstörung, Dysarthrie, Dysgraphie, Enzephalopathie, Lethargie, Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Gemütszustand verändert, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom, Somnolenz.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

CRS wurde bei 68,5 % der Patienten berichtet, darunter CRS Grad 3 bei 2,4 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von CRS jeglichen Grades betrug 8 Tage nach der ersten Infusion (Bereich: 1–23 Tage) mit einer medianen Dauer von 5 Tagen (Bereich: 1–21 Tage).

In der FELIX-Studie wiesen 80 % der Patienten mit CRS zum Zeitpunkt der Lymphodepletion ≥ 5 % Blasten in ihrem KM auf, wobei 39 % der Patienten mit > 75 % Blasten in ihrem KM vorstellig wurden. Die häufigsten Manifestationen von CRS bei Patienten, bei denen CRS auftrat, waren Fieber (68,5 %), Hypotonie (25,2 %) und Hypoxie (11,8 %).

Bei der Mehrheit der Patienten trat CRS nach der ersten, aber vor der zweiten Infusion von Aucatzyl auf. Von den 87 Patienten mit CRS trat das CRS bei 64,3 % nach der ersten, aber vor der zweiten Infusion von Aucatzyl auf, wobei die mediane Zeit bis zum Einsetzen 6 Tage betrug (Bereich: 3–9 Tage). Die mediane Zeit bis zum Einsetzen nach der zweiten Infusion war 2 Tage (Bereich: 1–2 Tage). Die primäre Behandlung für CRS war Tocilizumab (75,9 %), wobei Patienten auch Corticosteroide (22,9 %) und andere Anti-Zytokin-Therapien (13,8 %) erhielten, siehe Abschnitt 4.4.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)/Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS)

HLH/MAS, einschließlich schwerer und lebensbedrohlicher Reaktionen, können nach der Behandlung mit Aucatzyl auftreten. HLH/MAS wurde bei 1,6 % der Patienten berichtet und umfasste Ereignisse von Grad 3 und Grad 4 mit Beginn an Tag 22 bzw. Tag 41. Bei einem Patienten trat nach der Aucatzyl-Infusion zugleich ein ICANS-Ereignis auf (siehe Abschnitt 4.4).

Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom

ICANS wurde bei 29 Patienten (22,8 %) berichtet. ICANS Grad ≥ 3 trat bei 9 Patienten (7,1 %) nach der Behandlung mit Aucatzyl auf. Ein Patient (1,1 %) hatte ICANS Grad 4. Die häufigsten Symptome waren Verwirrheitszustand (9,4 %) und Tremor (4,7 %).

In der FELIX-Studie hatten die meisten Patienten mit ICANS (89,7 %) und alle Patienten mit ICANS Grad ≥ 3 zum Zeitpunkt der Behandlung zur Lymphodepletion > 5 % Blasten in ihrem KM. Von den Patienten, bei denen ICANS Grad ≥ 3 auftrat, wiesen 5 Patienten > 75 % Blasten in ihrem KM auf.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten von ICANS-Ereignissen betrug 12 Tage (Bereich: 1–31 Tage) mit einer medianen Dauer von 8 Tagen (Bereich: 1–53 Tage). Die mediane Zeit bis zum Einsetzen von ICANS-Ereignissen nach der ersten Infusion und vor der zweiten Infusion betrug 8 Tage (Bereich: 1–10 Tage) und 6,5 Tage (Bereich: 2–22 Tage) nach der zweiten Infusion. Bei der Mehrzahl der Patienten (62,1 %) trat ICANS nach der zweiten Infusion auf.

Vierundzwanzig Patienten erhielten eine Behandlung für ICANS. Alle behandelten Patienten erhielten hochdosierte Corticosteroide und 12 Patienten erhielten prophylaktisch Antiepileptika (siehe Abschnitt 4.4).

Länger anhaltende Zytopenie

Im Sicherheitsset (N = 127) betrug die mediane Zeit vom Tag der Aucatzyt-Infusion bis zur Neutrophilenerholung auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$ und $\geq 1 \times 10^9/l$ (basierend auf der Anzahl beim Screening) 0,8 Monate bzw. 1,9 Monate.

Zytopenien von Grad ≥ 3 einen (1) Monat nach der Infusion wurden bei 68,5 % der Patienten beobachtet und umfassten Neutropenie (57,5 %) und Thrombozytopenie (52,0 %). Zytopenien Grad 3 oder höher 3 Monate nach der Aucatzyt-Infusion wurden bei 21,3 % der Patienten beobachtet und umfassten Neutropenie (13,4 %) und Thrombozytopenie (13,4 %) (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen

Infektionen nach der Aucatzyt-Infusion (alle Grade) traten bei 70,9 % der Patienten auf. Nicht-COVID-19-Infektionen vom Grad 3 oder 4 traten bei 44,9 % der Patienten auf, darunter solche mit nicht spezifiziertem Erreger (24,4 %), bakterielle (11,0 %), Sepsis (10,2 %), Virusinfektionen (5,5 %) und Pilzinfektionen (4,7 %).

Tödliche Infektionen mit nicht spezifiziertem Erreger wurden bei 0,8 % der Patienten berichtet. Eine tödliche Sepsis trat bei 3,9 % der Patienten auf.

Febrile Neutropenie Grad 3 oder höher wurde bei 23,6 % der Patienten nach der Infusion von Aucatzyt beobachtet und kann gleichzeitig mit CRS auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Hypogammaglobulinämie

Hypogammaglobulinämie wurde bei 9,4 % der mit Aucatzyt behandelten Patienten berichtet, darunter 2 Fälle (1,6 %) von Hypogammaglobulinämie Grad 3 (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

Die humorale Immunogenität von Aucatzyt wurde mit einem Assay zum Nachweis von Anti-Drug-Antikörpern gegen Aucatzyt gemessen. In der FELIX-Studie wurden 8,7 % der Patienten vor der Infusion positiv auf Anti-CD19-CAR-Antikörper getestet. Behandlungsbedingte Anti-CD19-CAR-Antikörper wurden bei 1,6 % der Patienten nachgewiesen. Es gibt keinen Nachweis dafür, dass das Vorhandensein von vorbestehenden oder nach der Infusion gebildeten Anti-CD19-CAR-Antikörpern die Wirksamkeit, Sicherheit, anfängliche Expansion und Persistenz von Aucatzyt beeinflusst.

Die zelluläre Immunogenität von Aucatzyt wurde mit einem enzymgekoppelten Immunadsorptionstest (*Enzyme Linked Immuno Spot Assay*, ELISpot) zum Nachweis von T-Zell-Antworten bestimmt, gemessen anhand der Produktion von Interferon gamma (IFN- γ), für Vollängen-anti-CD19-CAR. Nur bei 3,1 % (3/96) der Patienten war der zelluläre Immunogenitätstest (IFN- γ) nach der Infusion positiv. Es gibt keinen Hinweis, dass die zelluläre Immunogenität die Kinetik der anfänglichen Expansion und Persistenz von Aucatzyt oder die Sicherheit oder Wirksamkeit von Aucatzyt beeinflusst.

Sekundäre Malignome

Nach der Behandlung mit anderen CAR-T-Zell-Arzneimitteln wurden Fälle der folgenden Nebenwirkung(en) berichtet, die auch nach der Behandlung mit Aucatzyt auftreten könnten: sekundäre Malignome mit T-Zell-Ursprung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurde bei der Verabreichung der ersten Dosis bei 3,9 % der Patienten eine Überdosierung beobachtet. Alle 5 Patienten wiesen eine hohe Tumorlast auf und hätten eine erste Dosis von 10×10^6 erhalten sollen, erhielten jedoch eine höhere Dosis zwischen 68 und 103×10^6 CAR-T-Zellen. CRS, ICANS und HLH, einschließlich schwerer Ereignisse, wurden bei Patienten nach Überdosierung beobachtet. Im Falle einer vermuteten Überdosierung sind alle Nebenwirkungen gemäß den bereitgestellten Handlungsempfehlungen zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, antineoplastische Zell- und Gentherapie, ATC-Code: L01XL12.

Wirkmechanismus

Obecabtagen autoleucel ist eine autologe Immuntherapie, die aus patienteneigenen T-Zellen besteht, die dahingehend verändert wurden, dass sie einen CAR exprimieren, der CD19-On-Target-Zellen über die murine CAT13.1E10-Hybridom (CAT)-Bindungsdomäne erkennt. Die Bindung von Anti-CD19 (CAT)-CAR-positiven T-Zellen an CD19-exprimierte On-Target-Zellen, wie Krebszellen und normale B-Zellen, führt zur Aktivierung der Anti-CD19 (CAT)-CAR-positiven T-Zellen und nachgeschalteten Signaltransduktion über die CD3-Zeta-Domäne. Die Proliferation und Persistenz durch die Anti-CD19 (CAT)-CAR-positiven T-Zellen nach der Aktivierung werden durch das Vorhandensein der 4-1BB-Co-stimulatorischen Domäne verstärkt. Diese Bindung an CD19 führt zu Anti-Tumor-Aktivität und zur Abtötung CD19-exprimierender Zielzellen.

Studien zeigen, dass Obecabtagen autoleucel eine schnelle Off-Rate von $3,1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ seiner CD19-Bindungsdomäne aufweist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Serumspiegel von Zytokinen wie IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktoren wurden vor und bis zu 3 Monate nach der Infusion von Obecabtagen autoleucel untersucht. Eine maximale Erhöhung der Plasmazytokine wurde an Tag 28 nach der Infusion von Obecabtagen autoleucel beobachtet und die Spiegel kehrten bis Monat 3 auf den Ausgangswert zurück.

Aufgrund der On-Target-Wirkung von Obecabtagen autoleucel ist eine Phase der B-Zell-Aplasie zu erwarten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Obecabtagen autoleucel basiert auf den Ergebnissen der FELIX-Studie (EU-CT-Nummer 2024-512903-38-00), einer offenen, multizentrischen, einarmigen Studie der Phase Ib/II zu Obecabtagen autoleucel bei erwachsenen Patienten mit r/r B ALL.

Der primäre Endpunkt von Kohorte IIA war die Gesamtrate der kompletten Remission, definiert als Anteil der Patienten, die eine komplette Remission (*complete remission*, CR) oder eine komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (*complete remission with incomplete haematologic recovery*, CRi) erreichten, gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges Review-Komitee (*Independent Response Review Committee*, IRRC). Die sekundären Endpunkte umfassten Dauer der Remission (*duration of remission*, DOR), Rate der kompletten Remission (*complete remission rate*, CRR) und Anteil der Patienten, die ein Ansprechen ohne minimale Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) erreichten.

Die Patienten in der pivotalen Studie waren Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit r/r CD19+ B ALL, Vorhandensein von ≥ 5 % Blasten im KM beim Screening und bestätigter CD19-Expression nach Blinatumomab-Therapie. Der Status „rezidiert“ oder „refraktär“ wurde wie folgt definiert: primär refraktäre Erkrankung, erstes Rezidiv nach einer Remission von ≤ 12 Monaten, r/r akute lymphoblastische Leukämie (ALL) nach 2 oder mehr vorherigen systemischen Therapielinien oder r/r ALL mindestens 3 Monate nach allogener HSZT. Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL waren geeignet, wenn sie einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) nicht vertragen hatten oder wenn 2 Linien eines jeglichen TKI oder eine Linie eines TKI der zweiten Generation erfolglos blieben oder wenn es Gegenanzeigen gegen eine TKI-Therapie gab. Patienten mit früherer zielgerichteter CD19-Therapie außer Blinatumomab wurden ausgeschlossen. Die Behandlung bestand aus einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, gefolgt von Obecabtagen autoleucel als Infusion in Teildosen mit einer Gesamtzieldosis von 410×10^6 CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (siehe Abschnitt 4.2).

In der pivotalen Kohorte IIA wurden 113 Patienten einer Leukapherese unterzogen (Leukapherese-Set) und 94 (83,2 %) Patienten mit mindestens einer Infusion von Obecabtagen autoleucel (Infusions-Set) behandelt: 19 Patienten schieden ohne Infusion aus, Gründe waren Tod (12 Patienten), Nebenwirkungen (neutropenische Sepsis im Zusammenhang mit der Grunderkrankung [1 Patient]) und Entscheidung des Arztes (1 Patient). Fünf von 113 Leukapherese-Patienten (4,4 %) erhielten aufgrund von Problemen im Zusammenhang mit der Herstellung keine Infusion von Obecabtagen autoleucel.

Das mediane Alter der 94 Patienten, die Infusionen erhielten, betrug 50 Jahre, davon waren 83 Patienten mindestens 26 Jahre alt. Mit 47 männlichen und 47 weiblichen Patienten erhielten gleich viele männliche und weibliche Patienten Infusionen von Obecabtagen autoleucel. Siebzig Patienten waren weiß (74,5 %); 29 Patienten (30,9 %) waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung (Tabelle 5).

Achtundachtzig Patienten (93,6 %) erhielten eine Überbrückungstherapie (z. B. Chemotherapie, Inotuzumab-Ozogamicin, TKI) zwischen Leukapherese und Chemotherapie zur Lymphozytendepletion zur Kontrolle der Tumorlast. Alle Patienten erhielten an Tag 1 eine Infusion von Obecabtagen autoleucel und blieben bis mindestens Tag 10 im Krankenhaus.

Tabelle 5: Demografische und krankheitsbezogene Baseline-Merkmale für die FELIX-Studie (Kohorte IIA)

	Infusions-Set	Leukapherese-Set
	(N = 94)	(N = 113)
Medianes Alter, Bereich (Jahre)	50 (20–81)	49 (20–81)
Alterskategorie (Jahre), n (%)		
≥ 18 Jahre und ≤ 25 Jahre	11 (11,7)	13 (11,5)
> 25 Jahre	83 (88,3)	100 (88,5)
Geschlecht, n (M/W)	47 M/47 W	61 M/52 W
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
Kaukasisch	70 (74,5)	87 (77,0)
Philadelphia-Chromosom-positiver Status (BCR-ABL-positiv), n (%)	25 (26,6)	26 (23,0)
Mediane vorherige Behandlungslinien, n (Bereich)	2 (1–6)	2 (1–6)
≥ 3 vorherige Linien, n (%)	29 (30,9)	35 (31,0)
Refraktär gegenüber der letzten vorherigen Therapielinie, n (%)	51 (54,3)	60 (53,1)
Vorherige HSZT, n (%)	36 (38,3)	43 (38,1)
Vorherige Blinatumomab-Behandlung, n (%)	33 (35,1)	42 (37,2)
Vorheriges Inotuzumab, n (%)	30 (31,9)	37 (32,7)
% KM-Blasten bei Lymphodepletion, Median (Bereich)	43,5 (0–100)	43,5 (0–100)
% KM-Blasten bei Lymphodepletion, n (%)		
> 75 %	30 (31,9)	30 (26,5)
> 20 % bis 75 %	27 (28,7)	27 (23,9)
5 bis 20 %	14 (14,9)	14 (12,4)
< 5 %	23 (24,5)	23 (20,4)
Fehlt	0	19 (16,8)
Extramedulläre Erkrankung bei Lymphodepletion, n (%)	19 (20,2)	21 (18,6)

ABL = Abelson-Maus-Leukämie (*Abelson murine leukemia*); BCR = *Breakpoint Cluster Region*; KM = Knochenmark; W = weiblich; HSZT = hämatopoetische Stammzellentransplantation; M = männlich.

Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurden Patienten herangezogen, die in der pivotalen Kohorte IIA der FELIX-Studie mindestens eine Infusion von Obecabtagen autoleucel (Infusions-Set) erhalten hatten (Tabelle 6). Bei den 94 Patienten im Infusions-Set lag die mediane erhaltene Dosis bei 410×10^6 CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (Bereich: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19-CAR-positiv lebensfähige T-Zellen). Fünfundachtzig Patienten (90,4 %) erhielten die gesamte Zieldosis von 410×10^6 CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen. Sechs Patienten (6,4 %) erhielten nur die erste Dosis, hauptsächlich aufgrund von Nebenwirkungen (3,2 %), Krankheitsprogression (1,1 %), herstellungsbedingten Problemen (1,1 %) und Tod (1,1 %). Die mediane Herstellungszeit vom Erhalt der Leukapherese bis zur Produktzertifizierung betrug 20 Tage (Bereich: 17–43 Tage) und die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion von Obecabtagen autoleucel lag bei 35,5 Tagen (Bereich: 25–92 Tage). Die mediane Nachbeobachtung (Dauer von der ersten Infusion bis zum Datenstichtag 07. Feb. 2024) betrug 20,25 Monate (Bereich: 13–30 Monate).

Der sekundäre Endpunkt MRD-negative Rate als Teil der Gesamtremissionsrate (ORR = CR oder CRi) wurde mittels *Next-Generation-Sequencing*, Polymerase-Kettenreaktion und Durchflusszytometrie beurteilt.

Tabelle 6: Wirksamkeitsanalyse (Kohorte IIA)

	Infusionsset	Leukapherese-Set
	(N = 94)	(N = 113)
Gesamtremissionsrate (ORR: CR + CRi)		
n (%)	72 (76,6)	72 (63,7)

	Infusionsset (N = 94)	Leukapherese- Set (N = 113)
95-%-KI (%)	(66,7; 84,7)	(54,1; 72,6)
komplette Remission (CR) zu jeglichem Zeitpunkt		
n (%)	52 (55,3)	55 (48,7)
95-%-KI (%)	(44,7; 65,6)	(39,2; 58,3)
MRD-negative Rate bei CR oder CRi (NGS/PCR/Durchflusszytometrie)^a		
N ^b	72	72
n (%)	64 (88,9)	64 (88,9)
95-%-KI (%)	(79,3; 95,1)	(79,3; 95,1)
Dauer der Remission (DOR)		
N ^b	72	72
Median in Monaten ^c	14,06	14,06
95-%-KI (Bereich in Monaten)	(8,18; NE)	(8,18; NE)

KM = Knochenmark; BOR = bestes Gesamtansprechen (*best overall response*) nach der AUCATZYL-Infusion; KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission (*complete remission*); CRi = komplette Remission mit unvollständiger Erholung des Blutbildes (*complete remission with incomplete recovery of counts*); DOR = Dauer der Remission (*duration of remission*); FACS = fluoreszenzaktivierte Zellsortierung (*fluorescence-activated cell sorting*); MRD = minimale Resterkrankung (*minimal residual disease*); IRRC = *Independent Response Review Committee*; NE = nicht ermittelbar; NGS = Next-Generation-Sequencing; ORR = Gesamtremissionsrate (*overall remission rate*); PCR = Polymerase-Kettenreaktion (*polymerase chain reaction*); SZT = Stammzellentransplantation.

^a Patienten in Remission gemäß IRRC mit MRD-negativem KM mittels zentraler ClonoSEQ NGS/PCR/FACS.

^b Patienten, die ein BOR CR oder CRi erreichten.

^c Mit Zensurierung für SZT und andere neue Krebstherapien.

Unter den Patienten ab 26 Jahren im Infusions-Set (N = 83) betrug die ORR 78,3 % (95-%-KI [Konfidenzintervall]: 67,9; 86,6) bei einer CR-Rate von 57,8 % (95-%-KI: 46,5; 68,6). Die mediane DOR lag bei 14,1 Monaten (95-%-KI: 8,1; NE [nicht ermittelbar]) bei ansprechenden Patienten.

Unter den Patienten, die die empfohlene Gesamtdosis von 410×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen erhielten, betrug die ORR-Rate 81,2 % mit einer CR-Rate von 61,2 %. Die mediane DOR war 14,1 Monate (95-%-KI: 8,2; NE) bei ansprechenden Patienten. Bei 9 Patienten (9,6 %), die nicht die Zieldosis erhielten, darunter 6 Patienten, die nur die erste Dosis erhielten, lag die ORR-Rate bei 33,3 % mit einer CR-Rate von 0 %. Die mediane DOR betrug 5,2 Monate (95-%-KI: NE; NE) bei ansprechenden Patienten (CRi).

Unter den Patienten, die beide Dosen erhielten (N = 88; 93,6 %), wiesen Patienten, die eine niedrigere erste Dosis von 10×10^6 Zellen erhielten (> 20 % Blasten in KM, hohe Krankheitslast, N = 56), eine numerisch niedrigere ORR auf (75,0 %; 95-%-KI: 61,6; 85,6) als Patienten, die eine höhere erste Dosis von 100×10^6 Zellen erhielten (≤ 20 % Blasten in KM, niedrige Krankheitslast, N = 32) (87,5 %; 95-%-KI: 71,0; 96,5). Die mediane DOR betrug 12,5 Monate (95-%-KI: 7,1; NE) bei ansprechenden Patienten, die eine niedrigere erste Dosis von 10×10^6 Zellen erhielten, und 14,2 Monate (95-%-KI: 10,7; NE) bei ansprechenden Patienten, die eine höhere erste Dosis von 100×10^6 Zellen erhielten.

Von den Patienten, die vor Beginn neuer Krebstherapien ein Rezidiv erlitten, hatten 46,4 % ein CD19-negatives Rezidiv, 10,7 % ein gemischt CD19-positives und CD19-negatives Rezidiv, 42,9 % ein CD19-positives Rezidiv.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für AUCATZYL eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei B ALL

gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zelluläre Kinetik

Die Pharmakokinetik (PK) von Obecabtagen autoleucel wurde bei 94 Patienten mit r/r CD19+ B ALL untersucht, die eine mediane Dosis von 410×10^6 CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen erhielten (Bereich: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19-CAR-positive lebensfähige T-Zellen).

Bei der Mehrheit der Patienten trat nach der Infusion der ersten Dosis eine schnelle Expansion auf, die sich nach der zweiten Dosis bis zum medianen Zeitpunkt der maximalen Expansion bis zum Höchstwert ($T_{\max}$) an Tag 14 fortsetzte (Bereich: 2–55 Tage).

Die Abnahme der CAR-T-Konzentrationen setzte kurz nach Tag 28 ein, eine stabilisierte Konzentration war ab Monat 6 erreicht; eine maximale Persistenz von 27,7 Monaten wurde beobachtet.

Ein hohes Maß an Expansion wurde allgemeinen unabhängig vom Ansprechstatus beobachtet (CR/CRi vs. Nicht-CR/Nicht-CRi). Insgesamt 84,6 % (22/26) der Patienten mit anhaltender Remission zeigten bei der letzten Laboruntersuchung eine anhaltende CAR-T-Persistenz.

Tabelle 7: Zusammenfassung der PK-Parameter im peripheren Blut nach BOR (Kohorte IIA, Infusionsset)

Parameter Maß	Bestes Gesamtansprechen		Insgesamt (N = 94)
	CR/CRi (N = 72)	Nicht-CR/CRi (N = 22)	
$C_{\max}$ (Kopien/ μ g DNA)			
N	72	22	94
Geometrisches Mittel (Geo-CV%)	117 381 (206,0)	107 465 (832,7)	114 982 (287,6)
Bereich (min–max)	2 120–478 000	129–600 000	129–600 000
$T_{\max}$ (Tage)			
N	72	22	94
Median	14	17	14
Bereich (min–max)	2–55	6–28	2–55
$AUC_{(0-28T)}$ (Kopien/ μ g DNA*Tage)			
N	68	14	82
Geometrisches Mittel (Geo-CV%)	1 089 908 (236,0)	1 404 899 (186,4)	1 138 188 (225,6)
Bereich (min–max)	17 900–6 730 000	176 000–7 230 000	17 900–7 230 000

$AUC_{(0-28T)}$ = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von Tag 0 bis Tag 28 (*area under the concentration-time curve*); BOR = bestes Gesamtansprechen (*best overall response*); $C_{\max}$ = maximale Konzentration; CR = komplette Remission (*complete remission*); CRi = komplette Remission mit unvollständiger Erholung des Blutbildes (*complete remission with incomplete recovery of counts*); DNA = Desoxyribonukleinsäure (*deoxyribonucleic acid*); Geo-CV% = geometrischer Variationskoeffizient; PK = Pharmakokinetik; $T_{\max}$ = Zeit bis zur maximalen Konzentration.

Patienten, die eine erste Teildosis von 10×10^6 Zellen (> 20 % Blasten) erhielten, zeigten eine höhere Expansion der CAR-T-Zellen ($C_{\max}$ und AUC_{0-28T}) als Patienten, die eine erste Teildosis von

100×10^6 Zellen ($\leq 20\%$ Blasten) erhielten. Patienten mit einer hohen Expansion hatten allerdings tendenziell höhere Raten von CRS und ICANS. Daher ist eine hohe Tumormasse der Hauptrisikofaktor für das Auftreten von CRS und ICANS.

In der FELIX-Studie lag das mediane Körpergewicht bei 75,75 kg (Bereich: 42,6–230,6 kg). Das PK-Profil war bei Patienten mit niedrigerem ($< 75,75$ kg) und höherem ($\geq 75,75$ kg) Körpergewicht vergleichbar.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht oder Alter (unter 65 Jahren, zwischen 65 und 74 Jahren und zwischen 75 und 84 Jahren) hatten keine signifikanten Auswirkungen auf die PK von Aucatzyl ($C_{\max}$, AUC_{0-28T} oder Persistenz).

Daten für die nicht-weiße Population (Tabelle 5) sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf die Auswirkungen der ethnischen Zugehörigkeit auf die PK-Parameter zu ziehen.

Studien mit Aucatzyl zu Leber- und Nierenfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aucatzyl enthält modifizierte menschliche T-Zellen; daher gibt es keine repräsentativen *In-vitro*-Assays, *Ex-vivo*-Modelle oder *In-vivo*-Modelle, die die toxikologischen Eigenschaften des Humanarzneimittels genau erfassen können. Es wurden daher keine traditionellen toxikologischen Studien durchgeführt, wie sie für die Entwicklung von Arzneimitteln verwendet wurden.

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential und zur Genotoxizität von Aucatzyl durchgeführt. Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Auswirkungen von Aucatzyl auf die Fertilität, Reproduktion und Entwicklung durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatrium-EDTA

Phosphatgepufferte Salzlösung (*phosphate buffered saline*, PBS): Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

Humanalbumin-Lösung

Dimethylsulfoxid (DMSO)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

6 Monate bei $\leq -150\text{ °C}$.

Nach dem Auftauen: 1 Stunde bei Raumtemperatur.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Aucatzyl ist in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff ($\leq -150\text{ °C}$) zu lagern und muss im gefrorenen Zustand bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Gabe an den Patienten zur Verfügung stehen. Aufgetautes Arzneimittel darf nicht wieder eingefroren werden. Das Arzneimittel darf vor oder während der Anwendung nicht

bestrahlt werden, da dies zu einer Inaktivierung des Arzneimittels führen könnte.

Aufbewahrungsbedingungen und Dauer der Aufbewahrung nach dem Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Ethylenvinylacetat-Infusionsbeutel mit einem versiegelten Füllröhrchen und 2 verfügbaren Spike-Ports, die entweder 10–20 ml (50-ml-Beutel) oder 30–70 ml (250-ml-Beutel) Zelldispersion enthalten. Ein einzelnes Behandlungsschema sieht 3 oder mehr Infusionsbeutel für die Gesamtdosis von 410×10^6 CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen vor. Jeder Infusionsbeutel ist einzeln in einer Umverpackung in einer Metallkassette verpackt. Metallkassetten sind in einem ModPak *Modular Cryogenic Packout Kit* verpackt. Bis zu 4 Kassetten passen in ein einziges ModPak. Es können zwei ModPak erforderlich sein, um die maximale Anzahl von 7 Kassetten zu transportieren.

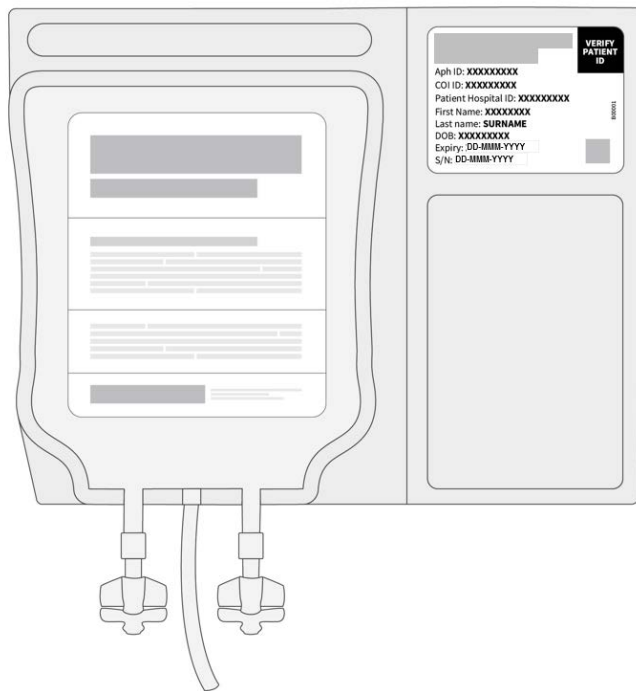
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel darf vor oder während der Anwendung nicht bestrahlt werden, da dies zu einer Inaktivierung des Arzneimittels führen könnte.

Erhalt und Aufbewahrung von Aucatzyl

- Aucatzyl wird in einem Kryoversandbehälter in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff ($\leq -150\text{ °C}$) geliefert.
- Identität des Patienten bestätigen. Kryoversandbehälter öffnen, RfIC und Metallkassette(n) entnehmen. Die Metallkassette(n) öffnen, um die Infusionsbeutel in ihrer durchsichtigen Umverpackung zu entnehmen. Die Identität des Patienten muss mit den eindeutigen Patienteninformationen in der Aucatzyl RfIC im Kryoversandbehälter und auf den Etiketten der Infusionsbeutel übereinstimmen (siehe Abbildung 2).
- Die Zeit, in der sich das Arzneimittel außerhalb der Dampfphase von flüssigem Stickstoff befindet, muss auf ein absolutes Minimum beschränkt bleiben, um ein vorzeitiges Auftauen des Arzneimittels zu vermeiden (es wird empfohlen, 90 Sekunden nicht zu überschreiten).
- Wenn die Identität des Patienten nicht mit der RfIC oder dem Etikett übereinstimmt: Das Arzneimittel darf nicht infundiert werden. Wenden Sie sich unter 00800 0825 0829 an Autolus, wenn es Diskrepanzen zwischen den Etiketten und den Patienteninformationen gibt.
- Den/die Infusionsbeutel in der/den Metallkassette(n) aufbewahren. Überführen Sie Aucatzyl zur Lagerung bei $\leq -150\text{ °C}$ in die vor Ort vorhandene, zugangskontrollierte Dampfphase von flüssigem Stickstoff (bis zur Übergabe, dem Auftauen und der Infusion).

Abbildung 2: Patientenspezifische Informationen



Patientenspezifische Informationen:

Apherese-ID
ID der Chargenrückverfolgung
Krankenhaus-ID
Name des Patienten
Geburtsdatum des Patienten

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Aucatzyl muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruch sicheren und austrittssicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte menschliche Blutzellen. Angehörige der Gesundheitsberufe müssen daher bei der Handhabung von Aucatzyl angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Schutzhandschuhe, Schutzkleidung und Augenschutz tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Planung vor der Aucatzyl-Vorbereitung

Die Patientenchargen-spezifische RfIC und der Dosierungsschema-Planer werden im Kryoversandbehälter bereitgestellt.

Bestätigen Sie, dass die Patienteninformationen in der RfIC und auf den Infusionsbeuteln übereinstimmen (siehe Abbildung 2).

1. Stellen Sie sicher, dass die Ergebnisse der KM-Untersuchung des Patienten vorliegen (siehe Abschnitt 4.2, Knochenmarkuntersuchung).
2. Der mit der RfIC gelieferte Aucatzyl-Dosierungsschema-Planer unterstützt die Festlegung des geeigneten Dosierungsschemas für die Verabreichung an Tag 1 (3 Tage $\pm$ 1 Tag] nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) und Tag 10 ($\pm$ 2 Tage). Tragen Sie Folgendes im Dosierungsschema-Planer ein:
 - a. den Blastenanteil aus der KM-Untersuchung des Patienten.
 - b. die Seriennummer(n) des/der Aucatzyl-Beutel(s); Anzahl der Beuteltypen, die für jede Dosis erforderlich sind; und das spezifische Volumen für die Verabreichung mittels Spritze (für die 10×10^6 -Dosis), das aus der RfIC übertragen wird.
3. Der ausgefüllte Aucatzyl-Dosierungsschema-Planer dient dem behandelnden Arzt als Anleitung hinsichtlich der Anzahl der Beutel und der erforderlichen Dosis sowie für die Vorbereitung von Aucatzyl für die Dosis an Tag 1 und Tag 10 ($\pm$ 2 Tage), siehe Abbildung 1.

Transfer und Auftauen vor der Infusion

- Auf der Grundlage des ausgefüllten Dosierungsschema-Planers transferieren Sie NUR die für den jeweiligen Verabreichungstag erforderliche(n) Kassette(n)/Infusionsbeutel aus dem örtlichen Lagersystem zur Aufbewahrung in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff in ein geeignetes Transfergefäß (d. h. Kryoversandbehälter für den Transport in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff bei einer Temperatur $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) für den Transport zum Auftauort des Beutels.
- Überführen Sie die erforderliche(n) Kassette(n) nacheinander und überprüfen Sie die Seriennummern des Aucatzyl-Beutels und die Patienteninformationen auf jedem Infusionsbeuteletikett (siehe Abbildung 2).
- Die Zeit, in der sich das Arzneimittel außerhalb der Dampfphase von flüssigem Stickstoff befindet, muss auf ein absolutes Minimum beschränkt bleiben, um ein vorzeitiges Auftauen des Arzneimittels zu vermeiden (es wird empfohlen, 90 Sekunden nicht zu überschreiten).
- Wenn an dem betreffenden Verabreichungstag mehr als ein Infusionsbeutel benötigt wird, tauen Sie jeden Infusionsbeutel einzeln auf; nehmen Sie die nachfolgenden Beutel nicht aus der Aufbewahrung in flüssigem Stickstoff in der Dampfphase ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$), bis die Infusion des vorherigen Beutels abgeschlossen ist.
- Lassen Sie den Aucatzyl-Infusionsbeutel in seiner Umverpackung und tauen Sie ihn mit einem Wasserbad oder einem Auftaugerät bei $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf, bis keine gefrorenen Klumpen mehr im Infusionsbeutel sichtbar sind. Jeder Beutel sollte sanft massiert werden, bis die Zellen gerade aufgetaut sind. Das Auftauen eines Infusionsbeutels dauert 2 bis 8 Minuten. Sofort nach dem Auftauen aus dem Wasserbad oder dem Auftaugerät nehmen. Nehmen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig aus der Umverpackung und achten Sie darauf, dass der Beutel und die Anschlüsse nicht beschädigt werden.
- Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um Klumpen von Zellmaterial aufzulösen, und verabreichen Sie diesen sofort dem Patienten.
- Aufgetautes Arzneimittel nicht erneut einfrieren oder im Kühlschrank lagern.

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Aucatzyl in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Aucatzyl in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1951/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON
MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER
„BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Autolus Limited
(The Nucleus)
Marshgate
Stevenage SG1 1FR
Vereinigtes Königreich

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Marken Germany GmbH
Mönchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
 - jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Schlüsselemente:

Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifikation des Behandlungszentrums

Der MAH stellt sicher, dass Krankenhäuser und deren zugehörige Zentren, die Aucatzyl abgeben, gemäß dem vereinbarten Programm zur kontrollierten Verteilung qualifiziert sind durch:

- Sicherstellung der unmittelbaren örtlichen Verfügbarkeit von Tocilizumab für den Patienten vor der Aucatzyl-Infusion. In Ausnahmefällen, in denen Tocilizumab nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum Zugang zu geeigneten alternativen Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung von CRS haben.
- Sicherstellung, dass das medizinische Fachpersonal (*healthcare professionals*, HCP), das an der Behandlung eines Patienten beteiligt ist, das Schulungsprogramm abgeschlossen hat.

Schulungs-/Sicherheitsberatungs-Tools

Vor der Markteinführung von Aucatzyl in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Leitfaden für medizinisches Fachpersonal

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Aucatzyl vermarktet wird, sämtliches medizinische Fachpersonal, das voraussichtlich Aucatzyl verschreibt, abgibt und verabreicht, Handlungsempfehlungen erhält für:

- die Überwachung und Behandlung von CRS und neurologischen Symptomen
- die Überwachung und Behandlung von ICANS
- die angemessene und korrekte Meldung schwerwiegender Nebenwirkungen, die auf CRS oder ICANS hindeuten
- die Sicherstellung des sofortigen Zugangs rund um die Uhr zu Tocilizumab, einem IL-6-Rezeptor-Inhibitor, vor der Infusion von Aucatzyl. In Ausnahmefällen, in denen Tocilizumab nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum Zugang zu geeigneten alternativen Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung von CRS haben.
- die Aufklärung über das Risiko einer Überdosierung und von Arzneimittelirrtümern
- die Aufklärung über das Risiko eines von T-Zellen ausgehenden sekundären Malignoms
- die Aufklärung über die Sicherheit und Wirksamkeit in Langzeit-Nachbeobachtungsstudien und die Wichtigkeit eines Beitrags zu solchen Studien

Patientenpass

Um zu informieren und Patienten aufzuklären über:

- die Risiken von CRS und ICANS im Zusammenhang mit Aucatzyl
- die Notwendigkeit, die Symptome sofort ihrem behandelnden Arzt zu melden
- die Notwendigkeit, für mindestens 4 Wochen nach der Aucatzyl-Infusion in der Nähe des Ortes zu bleiben (Anfahrtszeit maximal 2 Stunden), an dem Aucatzyl verabreicht wurde

- die Tatsache, dass der Patient keine Organe und kein Blut spenden kann
- die Notwendigkeit, den Patientenpass stets bei sich zu tragen

• **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Zur weiteren Charakterisierung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Aucatzyl bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-lymphoblastischer Leukämie muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Langzeitnachsbeobachtungsstudie an Patienten, die zuvor mit Obecabtagen autoleucel behandelt wurden, nach einem vereinbarten Prüfplan durchführen und deren Ergebnisse vorlegen.	30. Juni 2039
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung: Um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Aucatzyl bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-lymphoblastischer Leukämie weiter zu charakterisieren, muss der MAH eine prospektive Studie auf der Grundlage von Daten aus einem Register durchführen und die Ergebnisse vorlegen.	30. Juni 2045

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur Bestätigung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Aucatzyl bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-lymphoblastischer Leukämie muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Endergebnisse der klinischen Studie FELIX, einer offenen, einarmigen Phase-Ib/II-Studie zu Obecabtagen autoleucel bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-lymphoblastischer Leukämie, vorlegen.	30. Juni 2029
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Aucatzyl bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-lymphoblastischer Leukämie zu bestätigen, muss der MAH die Ergebnisse einer prospektiven, nichtinterventionellen Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit auf der Grundlage von Daten aus demselben Register, das zur Charakterisierung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Aucatzyl herangezogen wurde, vorlegen.	31. Juli 2030

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

MODPAK-ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aucatzyl 410 × 10⁶ Zellen Infusionsdispersion
Obecabtagen autoleucel (CAR-positive lebensfähige T-Zellen)

2. WIRKSTOFF(E)

Angereicherte autologe menschliche T-Zellen *ex vivo* transduziert mit einem lentiviralen Vektor, um einen chimären Anti-CD19-Antigenrezeptor (CAR) zu exprimieren.

Dieses Arzneimittel enthält Zellen menschlicher Herkunft.

Enthält: 410×10⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen in einer chargenabhängigen Konzentration.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatrium-EDTA, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Dimethylsulfoxid, Humanalbumin-Lösung. Weitere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion

Die Zieldosis kann in einem oder zwei ModPaks bereitgestellt werden. Jedes ModPak kann bis zu 4 Kassetten mit verschiedenen Beutelkonfigurationen enthalten.

1/1-Packung.

1/2-Packung.

2/2-Packung.

Bescheinigung der Freigabe für die Infusion vor der Anwendung beachten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Bescheinigung der Freigabe für die Infusion vor der Anwendung beachten.

Weitere Informationen zum entsprechenden patientenspezifischen Dosierungsschema finden Sie im Dosierungsschema-Planer.

Intravenöse Anwendung.

STOPP Patienten-ID verifizieren.

KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

NICHT bestrahlen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Dampfphase von flüssigem Stickstoff $\leq -150\text{ °C}$ versenden und aufbewahren. Nach dem Auftauen innerhalb von 1 Stunde verbrauchen. Nicht erneut einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Zellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1951/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Apheresis identification number, Aph-ID:
Chain of identity identification number, COI-ID:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

19. LIEFERKETTENINFORMATIONEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERES BEHÄLTNIS (KASSETTE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aucatzyl 410 × 10⁶ Zellen Infusionsdispersion
Obecabtagen autoleucel (CAR-positive lebensfähige T-Zellen)

2. WIRKSTOFF(E)

Angereicherte autologe menschliche T-Zellen *ex vivo* transduziert mit einem lentiviralen Vektor, um einen chimären Anti-CD19-Antigenrezeptor (CAR) zu exprimieren.

Dieses Arzneimittel enthält Zellen menschlicher Herkunft.

Enthält:

≤ 100 × 10⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen in einer chargenabhängigen Konzentration.

100 × 10⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen in einer chargenabhängigen Konzentration.

≤ 300 × 10⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen in einer chargenabhängigen Konzentration.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatrium-EDTA, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Dimethylsulfoxid, Humanalbumin-Lösung. Weitere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion.

Beutelkonfiguration 10 × 10⁶.
10 ml pro Beutel.

Beutelkonfiguration 100 × 10⁶.
10–20 ml pro Beutel.

Die Dosis kann in einem oder mehreren Infusionsbeuteln suspendiert werden.

Beutelkonfiguration 100 × 10⁶.
30–70 ml pro Beutel.

Beutelkonfiguration 300 × 10⁶.
30–70 ml pro Beutel.

Die Dosis kann in einem oder mehreren Infusionsbeuteln suspendiert werden.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Spezifiziertes Volumen mittels Spritze entnehmen (Beutelkonfiguration 10 x 10⁶)

Packungsbeilage beachten.

Bescheinigung der Freigabe für die Infusion vor der Anwendung beachten.

Weitere Informationen zum entsprechenden patientenspezifischen Dosierungsschema finden Sie im Dosierungsschema-Planer.

Intravenöse Anwendung.

STOPP Patienten-ID verifizieren.

KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

NICHT bestrahlen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Dampfphase von flüssigem Stickstoff $\leq -150\text{ °C}$ versenden und aufbewahren. Nach dem Auftauen innerhalb von 1 Stunde verwenden. Nicht erneut einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Zellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1951/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Apheresis identification number, Aph-ID:
Chain of identity identification number, COI-ID:
Krankenhaus-ID:
Vorname:
Nachname:
Geburtsdatum des Patienten/der Patientin:
S/N:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

INFUSIONSBEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Aucatzyl 410×10^6 Zellen Infusionsdispersion
Obecabtagen autoleucel (CAR-positive lebensfähige T-Zellen)
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Spezifiziertes Volumen mittels Spritze entnehmen (Beutelkonfiguration 10×10^6).

Packungsbeilage beachten.
Bescheinigung der Freigabe für die Infusion vor der Anwendung beachten.
KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.
NICHT bestrahlen.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Aph-ID:
COI-ID:
Krankenhaus-ID:
Vorname:
Nachname:
Geburtsdatum des Patienten/der Patientin:
S/N:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Beutelkonfiguration 10×10^6 .
10 ml pro Beutel.
Enthält: $\leq 100 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen.

Beutelkonfiguration 100×10^6 .
10–20 ml pro Beutel.
Enthält: $\leq 100 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen.
Die Dosis kann in einem oder mehreren Infusionsbeuteln suspendiert sein.

Beutelkonfiguration 100×10^6 .
30–70 ml pro Beutel.
Enthält: 100×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen.

Beutelkonfiguration 300×10^6 .
30–70 ml pro Beutel.
Enthält: $\leq 300 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen.

Die Dosis kann in einem oder mehreren Infusionsbeuteln suspendiert sein.

6. WEITERE ANGABEN

STOPP Patienten-ID verifizieren.

Nur zur autologen Anwendung.

**MINDESTANGABEN AUF DER JEDER LIEFERUNG FÜR EINEN PATIENTEN
BEILIEGENDEN BESCHEINIGUNG DER FREIGABE FÜR DIE INFUSION (*Release for
Infusion Certificate, RfIC*)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aucatzyl 410×10^6 Zellen Infusionsdispersion
Obecabtagen autoleucel (CAR-positive lebensfähige T-Zellen)

2. WIRKSTOFF(E)

Angereicherte autologe menschliche T-Zellen, die mit einem lentiviralen Vektor *ex vivo* transduziert wurden, um einen chimären Anti-CD19-Antigenrezeptor (CAR) zu exprimieren.

**3. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEIT UND DOSIS DES
ARZNEIMITTELS**

Zieldosis	410×10^6 CD19-CAR-positive lebensfähige T-Zellen
------------------	---

Beutelkonfiguration: 10×10^6 CD19-CAR-positive lebensfähige T-Zellen (blauer Beutel)		
Arzneimittel-Beutel-Seriennummer		
Anzahl der Beutel für die Dosis 10×10^6	1	Beutel
Volumen pro Beutel	10	ml
Anzahl der CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen im Beutel		$\times 10^6$
Mittels Spritze zu verabreichendes Volumen für 10×10^6 CD19-CAR-positive lebensfähige T-Zellen		ml

Beutelkonfiguration: 100×10^6 CD19-CAR-positive lebensfähige T-Zellen (orangefarbener Beutel)		
Arzneimittel-Beutel-Seriennummer(n)		
Anzahl der Beutel, die für die Dosis 100×10^6 benötigt wird		Beutel
Volumen pro Beutel		ml
Anzahl der CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen in jedem Beutel		$\times 10^6$
Mittels Infusion zu verabreichendes Volumen	Gesamte(r) Beutel	

Beutelkonfiguration: 300×10^6 CD19-CAR-positive lebensfähige T-Zellen (roter Beutel)		
Arzneimittel-Beutel-Seriennummer(n)		
Anzahl der für die Dosis 300×10^6 benötigten Beutel		Beutel
Volumen pro Beutel		ml
Anzahl der CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen in jedem Beutel		$\times 10^6$
Mittels Infusion zu verabreichendes Volumen	Gesamte(r) Beutel	

4. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.
STOPP Patienten-ID verifizieren.
KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.
NICHT bestrahlen.
Weitere Informationen zum entsprechenden patientenspezifischen Dosierungsschema finden Sie im Dosierungsschema-Planer.

5. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Bewahren Sie dieses Dokument auf und halten Sie es bei der Vorbereitung der Anwendung von Aucatzyl zur Verfügung.
Nur zur autologen Anwendung.
Bei dringenden Fragen wenden Sie sich bitte an die Terminvergabe für Autolus-Patienten unter 00800 0825 0829

6. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Dampfphase von flüssigem Stickstoff ($\leq -150\text{ °C}$) versenden und aufbewahren.
Nach dem Auftauen innerhalb von 1 Stunde anwenden.
Aufgetautes Arzneimittel nicht im Kühlschrank lagern oder erneut einfrieren.

7. VERFALLDATUM

Verfalldatum des Arzneimittels:

8. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.

9. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

ID der Chargenrückverfolgung (*Chain of Identity*, CoI): CHG2344
Single European Code, SEC:
Apherese-Kennung:
Patienten-ID des Krankenhauses:
Vorname:
Initiale des zweiten Vornamens:
Nachname:
Geburtsdatum des Patienten/der Patientin:

10. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Deutschland

11. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1951/001

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Aucatzyl 410 × 10⁶ Zellen Infusionsdispersion

Obecabtagen autoleucel (CAR-positive lebensfähige T-Zellen)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen. Lesen Sie diesen Patientenpass sorgfältig durch und befolgen Sie die Instruktionen darauf.
- Zeigen Sie den Patientenpass bei jedem Arztbesuch und bei jeder Krankenhauseinweisung dem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Aucatzyl und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Aucatzyl beachten?
3. Wie ist Aucatzyl anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Aucatzyl aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Aucatzyl und wofür wird es angewendet?

Aucatzyl ist ein Gentherapieprodukt, das den Wirkstoff Obecabtagen autoleucel enthält. Das Arzneimittel wird speziell für Sie aus Ihren eigenen T-Zellen hergestellt. T-Zellen sind eine Art von weißen Blutzellen, die wichtig für eine funktionierende Immunabwehr (die Abwehrkräfte des Körpers) sind.

Aucatzyl ist ein Krebsmedikament, das bei Erwachsenen ab 26 Jahren zur Behandlung der akuten lymphoblastischen B-Zell-Leukämie (B ALL) eingesetzt wird, einer Art von Blutkrebs, der die weißen Blutzellen in Ihrem Knochenmark betrifft, die sogenannten B-Lymphoblasten. Es wird eingesetzt, wenn Ihr Krebs erneut auftritt (rezidiert) oder eine frühere Behandlung keine Besserung erreicht hat (der Krebs refraktär ist).

Der Wirkstoff in Aucatzyl, Obecabtagen autoleucel, enthält patienteneigene T-Zellen, die in einem Labor genetisch so verändert wurden, dass sie einen Eiweißstoff namens chimärer Antigenrezeptor (CAR) herstellen. CAR kann sich an einen anderen Eiweißstoff auf der Oberfläche von Krebszellen anheften, der als CD19 bezeichnet wird. Wenn ein Patient eine Infusion (Tropf) mit Aucatzyl erhält, heften sich die veränderten T-Zellen an die Krebszellen an und töten sie ab, was hilft, den Krebs aus dem Körper zu entfernen.

Wenn Sie Fragen dazu haben, wie Aucatzyl wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Aucatzyl beachten?

Sie dürfen Aucatzyl nicht erhalten

- wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6. genannten Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie glauben, dass Sie allergisch sind, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn Sie eine als Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bezeichnete Behandlung nicht erhalten können, die zur Verringerung der Anzahl der weißen Blutzellen in Ihrem Blut verwendet wird (siehe auch Abschnitt 3, Wie ist Aucatzyl anzuwenden?).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Aucatzyl wird aus Ihren eigenen weißen Blutzellen hergestellt und darf nur Ihnen verabreicht werden (autologe Anwendung).

Patienten, die mit Aucatzyl behandelt werden, können neue Krebserkrankungen entwickeln. Es liegen Berichte über Patienten vor, die nach der Behandlung mit vergleichbaren Arzneimitteln Krebserkrankungen entwickelt haben, die von den T-Zellen ausgehen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine neue Schwellung Ihrer Drüsen (Lymphknoten) oder Veränderungen Ihrer Haut bemerken, wie z. B. neue Ausschläge oder Knoten.

Tests und Untersuchungen

Bevor Sie Aucatzyl erhalten

Ihr Arzt wird Untersuchungen durchführen, um zu entscheiden, wie Aucatzyl Ihnen verabreicht werden soll oder ob Sie zusätzliche Arzneimittel benötigen (siehe auch Abschnitt 3, Wie ist Aucatzyl anzuwenden?). Aufgrund der Ergebnisse der Tests könnte Ihr Arzt Ihre geplanten Behandlungen mit Aucatzyl verschieben oder ändern.

Ihr Arzt wird die folgenden Tests und Untersuchungen durchführen:

- Überprüfen, ob Sie Lungen-, Herz-, Leber- oder Nierenprobleme haben.
- Untersuchen, ob Sie Anzeichen einer Infektion aufweisen; jede Infektion wird behandelt, bevor Sie Aucatzyl erhalten.
- Auf Anzeichen und Symptome einer Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) achten, wenn Sie innerhalb der letzten 3 Monate eine Stammzellentransplantation (ein Verfahren, bei dem das Knochenmark eines Patienten ersetzt wird, sodass sich neues Knochenmark bildet) hatten. GvHD tritt auf, wenn transplantierte Zellen Ihren Körper angreifen und Symptome wie Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und blutigen Stuhl verursachen.
- Überprüfen, ob Sie Erkrankungen haben oder hatten, die das Zentralnervensystem betreffen. Dazu gehören Erkrankungen wie Epilepsie, Schlaganfall, schwere Hirnschädigungen oder psychische Erkrankungen in den letzten 3 Monaten.
- Überprüfen, ob sich Ihre Krebserkrankung verschlechtert. Symptome für eine Verschlimmerung Ihrer Krebserkrankung können Fieber, Schwächegefühl, Zahnfleischbluten und Blutergüsse.
- Überprüfen, ob sich der Krebs auf das Gehirn ausgebreitet hat.
- Ihr Blut auf Harnsäure untersuchen und feststellen, wie viele Krebszellen sich in Ihrem Blut befinden. Dies zeigt, ob Sie wahrscheinlich ein sogenanntes Tumorlysesyndrom entwickeln werden. Sie können Arzneimittel zur Vorbeugung der Erkrankung erhalten.
- Sie auf eine Hepatitis-B-, Hepatitis-C- oder HIV-Infektion untersuchen. Möglicherweise muss eine solche Infektion behandelt werden, bevor Sie Aucatzyl erhalten können.
- Überprüfen, ob Sie in den letzten 6 Wochen eine Impfung erhalten haben oder planen, sich in den nächsten Monaten impfen zu lassen.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Aucatzyll erhalten.

Nachdem Sie Aucatzyll erhalten haben

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal oder begeben Sie sich sofort in Nothilfe, wenn bei Ihnen eines oder mehrere der folgenden Symptome auftreten:

- Fieber und Schüttelfrost, niedriger Blutdruck und niedriger Sauerstoffgehalt im Blut, was Symptome wie schnellen oder unregelmäßigen Herzschlag und Kurzatmigkeit verursachen kann. Dies können Anzeichen eines schwerwiegenden Problems sein, das als Zytokin-Freisetzungssyndrom (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) bezeichnet wird. Weitere Symptome von CRS sind Abschnitt 4 zu entnehmen.
- Verlust des Bewusstseins oder vermindertes Bewusstsein, unwillkürliches Zittern (Tremor), Krampfanfälle, Schwierigkeiten beim Sprechen, undeutliche Aussprache und gestörtes Sprachverstehen. Dies können Anzeichen schwerwiegender Probleme mit Ihrem Nervensystem sein, das sogenannte Immuneffektorzellenassoziierte Neurotoxizitätssyndrom (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS).
- Wärmegefühl, Fieber, Schüttelfrost oder Frösteln, rauer Hals oder Mundgeschwüre. Dies können Anzeichen einer Infektion sein, die durch eine niedrige Anzahl weißer Blutzellen, die als Neutrophile bezeichnet werden, verursacht werden kann.
- Starke Müdigkeit, Schwäche und Kurzatmigkeit. Dies können Anzeichen einer niedrigen Anzahl roter Blutzellen (Anämie) sein.
- Erhöhte Neigung zu Blutungen oder Blutergüssen. Dies können Anzeichen einer niedrigen Anzahl von Blutplättchen sein, die die Blutgerinnung unterstützen (Thrombozytopenie).

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Um die oben genannten Risiken möglichst gering zu halten, werden Sie nach der ersten Infusion 14 Tage lang täglich auf Nebenwirkungen untersucht. Ihr Arzt wird entscheiden, wie engmaschig Sie nach den ersten 14 Tagen überwacht werden. Die Überwachung wird noch für mindestens 4 Wochen danach fortgeführt. Ihr Arzt muss möglicherweise zusätzliche Arzneimittel verabreichen, um die Nebenwirkungen zu kontrollieren, z. B. Glucocorticoide, Tocilizumab und/oder Antibiotika.

Ihr Arzt wird Ihr Blutbild regelmäßig kontrollieren, da die Anzahl der Blutzellen sinken oder niedrig bleiben kann.

Bleiben Sie für mindestens 4 Wochen in der Nähe (Anfahrtszeit maximal 2 Stunden) des Behandlungszentrums, in dem Aucatzyll verabreicht wurde. Siehe Abschnitt 3.

Sie werden gebeten, an einer Langzeitnachbeobachtungsstudie teilzunehmen oder sich in ein Register aufnehmen zu lassen, um die langfristigen Wirkungen von Aucatzyll besser zu verstehen.

Sie dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für Transplantationen spenden.

Kinder und Jugendliche

Aucatzyll darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von Aucatzyll zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, bevor Sie Aucatzyl erhalten, wenn:

- Sie Arzneimittel einnehmen, die Ihr Immunsystem schwächen, wie z. B. Corticosteroide, da diese Arzneimittel die Wirkung von Aucatzyl beeinträchtigen können.
- Sie zuvor eine Behandlung erhalten haben, die auf den Eiweißstoff CD19 abzielt.

Impfungen

Sie dürfen bestimmte Impfstoffe, sogenannte Lebendimpfstoffe, nicht erhalten:

- in den 6 Wochen vor der Verabreichung der kurzen Chemotherapie (sogenannte Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) zur Vorbereitung Ihres Körpers auf Aucatzyl.
- während der Behandlung mit Aucatzyl.
- nach der Behandlung, solange sich das Immunsystem erholt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie geimpft werden müssen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor dem Erhalt dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Der Grund dafür ist, dass die Wirkungen von Aucatzyl bei schwangeren oder stillenden Frauen nicht bekannt sind und es Ihrem ungeborenen Kind oder Ihrem gestillten Kind schaden kann.

Vor Behandlungsbeginn wird ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Aucatzyl darf nur verabreicht werden, wenn das Ergebnis zeigt, dass Sie nicht schwanger sind. Sie müssen während der Behandlung mit Aucatzyl verhüten. Wenn Sie nach der Behandlung mit Aucatzyl schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen

Sie dürfen für mindestens 8 Wochen nach der Infusion kein Fahrzeug führen, keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen und nicht an Aktivitäten teilnehmen, die Ihre volle Aufmerksamkeit erfordern. Aucatzyl kann Probleme wie verändertes oder vermindertes Bewusstsein, Verwirrtheit und Anfälle (Krampfanfälle) verursachen. Siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

Aucatzyl enthält Natrium, Kalium und Dimethylsulfoxid (DMSO)

Dieses Arzneimittel enthält 1 131 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) in der Gesamtdosis. Dies entspricht 57 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Dieses Arzneimittel enthält 39 mg Kalium pro Dosis. Wenn Sie an eingeschränkter Nierenfunktion leiden oder eine kontrollierte Kalium-Diät (Diät mit niedrigem Kaliumgehalt) einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Aucatzyl enthält auch DMSO, das schwere allergische Reaktionen verursachen kann.

3. Wie ist Aucatzyl anzuwenden?

Eigene Blutzellen zur Herstellung von Aucatzyl spenden

Aucatzyl wird aus Ihren eigenen weißen Blutzellen hergestellt.

- Ihr Arzt wird über einen venösen Zugang (Katheter in Ihrer Vene) etwas Blut entnehmen.

- Einige Ihrer weißen Blutzellen werden von Ihrem Blut abgetrennt und der Rest Ihres Blutes wird in Ihren Körper zurückgeleitet. Dies wird als „Leukapherese“ bezeichnet und kann 3 bis 6 Stunden dauern.
- Ihre weißen Blutzellen werden verwendet, um Aucatzyl speziell für Sie herzustellen. Dies kann etwa 21 Tage dauern.

Andere Arzneimittel, die Sie vor Aucatzyl erhalten

- Von Tag 6 bis Tag 3 vor der Gabe von Aucatzyl erhalten Sie eine Behandlung, die als Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bezeichnet wird. Dies ermöglicht es den veränderten T-Zellen in Aucatzyl, sich in Ihrem Körper zu vermehren, nachdem Ihnen Aucatzyl verabreicht wurde. Ein Aufschub der Behandlung mit Aucatzyl ist möglich, je nachdem, wie Sie auf die Chemotherapie reagieren.
- Vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion ist eine Knochenmarkuntersuchung erforderlich, um die Menge an Aucatzyl zu bestimmen, die in der ersten und zweiten Infusion verabreicht werden soll.
- Etwa 30 Minuten, bevor Sie Aucatzyl erhalten, erhalten Sie Paracetamol und Diphenhydramin (ein Antiallergikum). Dies dient der Vorbeugung von Infusionsreaktionen und Fieber.

Wie ist Aucatzyl anzuwenden?

Aucatzyl wird Ihnen von einem Arzt in einem qualifizierten Behandlungszentrum verabreicht, das Erfahrung mit diesem Arzneimittel hat.

- Ihr Arzt wird sich vergewissern, dass das Aucatzyl aus Ihrem eigenen Blut hergestellt wurde, indem er überprüft, ob die Angaben zur Patientenidentität auf dem Aucatzyl-Infusionsbeutel mit Ihren Daten übereinstimmen.
- Aucatzyl wird als Infusion (Tropf) in eine Vene verabreicht.
- Aucatzyl wird Ihnen in 2 Teilinfusionen im Abstand von etwa 9 Tagen verabreicht, um die gesamte Zieldosis zu erreichen. Die erste Infusion dauert nicht länger als 10 Minuten. Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt. Die zweite Infusion dauert normalerweise weniger als eine Stunde.
- Die in der ersten und zweiten Infusion verabreichte Menge von Aucatzyl hängt von der Schwere Ihrer Leukämie ab. Die in der ersten und zweiten Infusion verabreichte Dosis von Obecabtagen autoleucel wird an den Schweregrad Ihrer Leukämie angepasst. Die gesamte Zieldosis bleibt jedoch gleich, unabhängig davon, wie weit Ihre Leukämie fortgeschritten ist.

Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Ihnen Aucatzyl verabreicht wird.

Nach der Anwendung der ersten Dosis Aucatzyl

- Bleiben Sie für mindestens 4 Wochen in der Nähe des Behandlungszentrums (Anfahrtszeit maximal 2 Stunden).
- Sie werden nach der ersten Infusion 14 Tage lang täglich überwacht, damit Ihr Arzt überprüfen kann, ob die Behandlung wirkt, und Ihnen bei Nebenwirkungen wie CRS, ICANS oder Infektionen helfen kann (siehe Abschnitt 2, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen).
- Ihr Arzt wird beurteilen, ob Ihre zweite Dosis Aucatzyl wie geplant verabreicht wird. Wenn bei Ihnen schwerwiegende Symptome auftreten, muss die zweite Dosis möglicherweise verschoben oder die Behandlung abgebrochen werden. Auch nach der zweiten Dosis müssen Sie nach der Infusion 14 Tage lang täglich auf mögliche Nebenwirkungen überwacht werden, wie schon bei der ersten Infusion.

Wenn Sie einen Behandlungstermin versäumen

Wenn Sie einen Termin versäumen, rufen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt oder das Krankenhaus an, um Ihren Termin zu verschieben.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Aucatzyl kann Nebenwirkungen verursachen, die schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können. **Informieren Sie sofort Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen nach Ihrer Aucatzyl-Infusion eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Fieber und Schüttelfrost, niedriger Blutdruck, niedriger Sauerstoffgehalt im Blut, was Symptome wie schnellen oder unregelmäßigen Herzschlag und Kurzatmigkeit verursachen kann. Dies können Anzeichen eines schwerwiegenden Problems sein, das als Zytokin-Freisetzungssyndrom (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) bezeichnet wird. Weitere Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms sind Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Ermüdung/Fatigue, Muskelschmerzen, Gelenkschmerz, Schwellung, Kopfschmerzen, Herz-, Lungen- und Nierenversagen sowie Leberschädigung.
- Verlust des Bewusstseins oder vermindertes Bewusstsein, unwillkürliches Zittern (Tremor), Krampfanfälle, Schwierigkeiten beim Sprechen, undeutliche Aussprache und gestörtes Sprachverstehen. Dies können Anzeichen schwerwiegender Probleme mit Ihrem Nervensystem sein, das sogenannte Immuneffektorzellenassoziierte Neurotoxizitätssyndrom (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS).
- Wärmegefühl, Fieber, Schüttelfrost oder Frösteln, Mundgeschwüre oder rauer Hals. Dies können Anzeichen einer Infektion sein.
- Starke Müdigkeit, Schwäche und Kurzatmigkeit. Dies können Anzeichen einer niedrigen Anzahl roter Blutzellen (Anämie) sein.
- Abnorm niedrige Werte der Neutrophilen, einer Art von weißen Blutzellen (Neutropenie), was Ihr Infektionsrisiko erhöhen kann.
- Erhöhte Neigung zu Blutungen oder Blutergüssen. Dies können Anzeichen einer niedrigen Anzahl von Blutplättchen sein, die die Blutgerinnung unterstützen (Thrombozytopenie).

Wenn bei Ihnen eine oder mehrere der oben genannten Nebenwirkungen auftreten, nachdem Sie Aucatzyl erhalten haben, **nehmen Sie dringend ärztliche Hilfe in Anspruch**.

Andere mögliche Nebenwirkungen

Nachfolgend sind weitere Nebenwirkungen aufgeführt. Wenn diese Nebenwirkungen schwer oder schwerwiegend werden oder wenn Sie besorgt sind, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- niedrige Anzahl weißer Blutzellen (Leukopenie)
- niedrige Anzahl von Lymphozyten, einer Art von weißen Blutzellen (Lymphopenie)
- Neutropenie mit Fieber (febrile Neutropenie)
- Übelkeit (Nausea)
- Verstopfung
- Durchfall

- Bauchschmerzen (Abdominalschmerz)
- Erbrechen
- Kopfschmerzen
- abnorme Hirnfunktion (Enzephalopathie)
- Schwindelgefühl
- Fieber (Pyrexie)
- schneller Herzschlag (Tachykardie)
- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Blutung (Hämorrhagie)
- Schmerzen
- Ermüdung (Fatigue)
- Schwellung (Ödem)
- Husten
- verminderter Appetit
- Gelenkschmerzen (Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems)
- Ausschlag
- Pilzinfektion
- Gewichtsverlust
- gestörte Blutgerinnung (Koagulopathie)
- Hohe Werte für Ferritin im Serum, einen Eiweißstoff, der Eisen im Körper speichert (Hyperferritinämie)
- Anstieg der Leberenzyme in Bluttests

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schüttelfrost
- Ansammlung weißer Blutzellen, die Organe schädigt, einschließlich Knochenmark, Leber und Milz, und Zerstörung anderer Blutzellen (hämophagozytische Lymphohistiozytose)
- niedrige Werte von Immunglobulinen (Antikörper) im Blut, die zu einem hohen Infektionsrisiko führen (Hypogammaglobulinämie)
- Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis)
- unregelmäßiger Herzschlag (Arrhythmie)
- Herzversagen (Herzinsuffizienz)
- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, einschließlich Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag oder Atemnot
- unkontrolliertes Zittern oder Schüttelbewegungen in einem oder mehreren Körperteilen (Tremor)
- Verwirrtheit (Delirium)

Es liegen Berichte über die Entwicklung neuer Krebsarten, die von T-Zellen ausgehen (von T-Zellen ausgehendes sekundäres Malignom), in Patienten vor, die andere CAR-T-Arzneimittel erhielten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine oder mehrere der oben aufgelisteten Nebenwirkungen bemerken. Wenn diese Nebenwirkungen schwer oder schwerwiegend werden oder wenn Sie besorgt sind, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Aucatzyl aufzubewahren?

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bestimmt.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett des Infusionsbeutels nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

In der Dampfphase von flüssigem Stickstoff $\leq -150\text{ °C}$ gefroren lagern und transportieren. Das Arzneimittel erst unmittelbar vor der Verwendung auftauen. Haltbarkeit nach dem Auftauen: 1 Stunde.

Nicht erneut einfrieren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn der Infusionsbeutel beschädigt oder undicht ist.

Die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs sind für nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien einzuhalten.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Aucatzyl enthält

Der Wirkstoff ist: Obecabtagen autoleucel. Das Arzneimittel ist in 3 oder mehr Infusionsbeuteln verpackt, die insgesamt 410×10^6 CD19-CAR-positive lebensfähige T-Zellen für die Verabreichung in Teildosen enthalten.

Die sonstigen Bestandteile sind: Dinatrium-EDTA, Dimethylsulfoxid (DMSO), Humanalbumin-Lösung und phosphatgepufferte Salzlösung (*phosphate buffered saline*, PBS), bestehend aus Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumchlorid und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2, Aucatzyl enthält Natrium, Kalium und Dimethylsulfoxid (DMSO).

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte menschliche Blutzellen.

Wie Aucatzyl aussieht und Inhalt der Packung

Aucatzyl ist eine farblose bis blassgelbe, stark opalisierende Infusionsdispersion. Es wird in 3 oder mehr Infusionsbeuteln geliefert, die einzeln in einer Umverpackung und in einer Metallkassette verpackt sind. Die Metallkassetten werden in ein ModPak verpackt, das in einem Kryoversandbehälter transportiert wird.

Pharmazeutischer Unternehmer

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Deutschland

Tel.: 00800 0825 0829 (gebührenfrei, diese Nummer ist in allen EU-Ländern gültig)

Hersteller

Marken Germany GmbH
Mönchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Deutschland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt (siehe Fachinformation, Abschnitt 6.6):

Aucatzyl ist für die autologe Anwendung bestimmt.

Die Behandlung besteht aus Teildosen zur Infusion, die eine Dispersion von CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen in 3 oder mehr Infusionsbeuteln enthalten.

Die Zieldosis von Aucatzyl beträgt 410×10^6 CD19-CAR-positive lebensfähige T-Zellen in 3 oder mehr Infusionsbeuteln.

Das Behandlungsschema sieht eine Infusion in Teildosen vor, die an Tag 1 und Tag 10 (± 2 Tage) verabreicht werden:

- Das Dosierungsschema wird anhand der Tumorlast bestimmt, beurteilt anhand des prozentualen Anteils der Knochenmark- (KM)-Blasten in einer Probe, die innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Lymphodepletion entnommen wurde (siehe nachfolgenden Abschnitt – „Knochenmarkuntersuchung“).
- Siehe auch Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (*Release for Infusion Certificate*, RfIC) und Dosierungsschema-Planer für die tatsächlichen Zellzahlen und zu infundierenden Volumina und für die Wahl des korrekten Dosisschemas.

Bestätigen Sie die Verfügbarkeit von Aucatzyl vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (siehe Fachinformation, Abschnitt 4.4). Die Herstellungszeit (Zeit vom Erhalt der Leukapherese bis zur Produktzertifizierung) beträgt etwa 20 (Bereich: 17–43) Tage.

Die Patienten sollten vor der Verabreichung der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und von Aucatzyl erneut klinisch untersucht werden, um sicherzustellen, dass der Patient für die Therapie geeignet ist.

Erhalt und Aufbewahrung von Aucatzyl:

- Aucatzyl wird in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff (≤ -150 °C) in einem Kryoversandbehälter direkt an das dem Infusionszentrum angeschlossene Zelltherapielabor geliefert.
- Die Identität des Patienten muss mit den eindeutigen Patienteninformationen in der RfIC für Aucatzyl und auf dem Etikett des Infusionsbeutels übereinstimmen.
- **Bestätigen Sie die Identität des Patienten auf den Infusionsbeuteln mit den Patienteninformationen auf dem Kryoversandbehälter**, siehe Abbildung 1. Wenden Sie sich unter 00800 0825 0829 an Autolus, wenn es Diskrepanzen zwischen den Etiketten und den Patientenkennungen gibt.
- Bewahren Sie den/die Infusionsbeutel in der/den Metallkassette(n) auf. Überführen Sie Aucatzyl zur Lagerung bei ≤ -150 °C in die vor Ort vorhandene, zugangskontrollierte Dampfphase von flüssigem Stickstoff (bis zur Übergabe, dem Auftauen und der Infusion).
- **Die Zeit, in der sich das Arzneimittel außerhalb der Dampfphase von flüssigem Stickstoff befindet, muss auf ein absolutes Minimum beschränkt bleiben, um ein vorzeitiges Auftauen des Arzneimittels zu vermeiden (es wird empfohlen, 90 Sekunden nicht zu überschreiten).**

Anwendung

Halten Sie die Anweisungen zur Anwendung strikt ein, um Dosierungsfehler möglichst zu vermeiden.

Aucatzyl ist nur zur autologen Anwendung bestimmt. Die Identität des Patienten muss mit den Patienteninformationen auf dem Aucatzyl-Infusionsbeutel übereinstimmen. Sie dürfen Aucatzyl nicht infundieren, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen, für den das Arzneimittel vorgesehen ist.

Vorbereitung des Patienten für die Aucatzyl-Infusion

Knochenmarkbeurteilung

Eine KM-Beurteilung anhand eines Biopsats und/oder Aspirats, das innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion entnommen wurde, muss vorliegen. Die KM-Beurteilung dient zur Festlegung des Aucatzyl-Dosierungsschemas: Schema für eine hohe Tumorlast, wenn der prozentuale Anteil der Blasten $> 20\%$ beträgt, oder Schema für eine niedrige Tumorlast, wenn der prozentuale Anteil der Blasten $\leq 20\%$ beträgt (siehe Abbildung 2).

Abbildung 1: Patientenspezifische Informationen



Patientenspezifische Informationen:

Apherese-ID
ID der Chargenrückverfolgung
Patienten-ID des Krankenhauses
Name des Patienten
Geburtsdatum des Patienten

Wenn die Ergebnisse der KM-Beurteilung nicht eindeutig sind:

- Biopsie oder Aspiration wiederholen (jedoch nur einmal). HINWEIS: Eine wiederholte Biopsie oder Aspiration darf nur vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erfolgen.
- Wenn die Ergebnisse weiterhin nicht schlüssig sind, fahren Sie mit dem Schema für hohe Tumorlast (d. h. Verabreichung der Dosis 10×10^6 an Tag 1) gemäß dem an die Tumorlast angepassten, geteilten Dosierungsschema für Aucatzyl fort.

Abbildung 2: An die Tumorlast angepasstes, Dosierungsschema für Teildosen

Dosierungsschema für die hohe Tumorlast

(Knochenmarkblasten $> 20\%$ oder nicht eindeutig)

Tag 1	Tag 10 (± 2 Tage)
10×10^6 -Dosis mittels <i>Spritze</i> verabreicht*	100×10^6 -Dosis verabreicht über <i>Beutelinfusion</i> ⁺ und 300×10^6 -Dosis verabreicht über <i>Beutelinfusion</i> ⁺

Dosierungsschema für die niedrige Tumorlast (Knochenmarkblasten $\leq 20\%$)

Tag 1	Tag 10 (± 2 Tage)
100×10^6-Dosis verabreicht über <i>Beutelinfusion</i> ⁺	10×10^6-Dosis mittels <i>Spritze</i> verabreicht* und 300×10^6-Dosis verabreicht über <i>Beutelinfusion</i> ⁺

* Das genaue Volumen, das mittels Spritze verabreicht werden soll, ist der RfIC zu entnehmen. Die Beutel mit 10×10^6 CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen enthalten normalerweise eine Überfüllung. Daher ist es wichtig, dass nur das angegebene Volumen entnommen wird.

+ Die 100×10^6 - und 300×10^6 -Dosen werden in einem oder mehreren Infusionsbeuteln suspendiert.

Überbrückungstherapie

Vor der Infusion kann nach Ermessen des verschreibenden Arztes eine Überbrückungstherapie in Betracht gezogen werden, um die Tumorlast zu reduzieren oder die Erkrankung zu stabilisieren.

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)

- Bestätigen Sie die Verfügbarkeit von Aucatzyl vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Die Herstellungszeit (Zeit vom Erhalt der Leukapherese bis zur Produktzertifizierung) beträgt etwa 20 Tage (Bereich: 17–43 Tage).
- Verabreichen Sie vor der Infusion von Aucatzyl die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin (FLU) $30 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ intravenös und Cyclophosphamid (CY) $500 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ intravenös. FLU und CY werden an 2 Tagen zusammen verabreicht, Fludarabin allein am dritten und vierten Tag (Gesamtdosis: FLU 120 mg/m^2 ; CY $1\,000 \text{ mg/m}^2$). Angaben zu Dosisanpassungen für Cyclophosphamid und Fludarabin sind der entsprechenden Fachinformation für Cyclophosphamid und Fludarabin zu entnehmen.
- Eine erneute Behandlung mit Chemotherapie zur Lymphozytendepletion kann bei Patienten, die die Aucatzyl-Dosis nicht wie geplant an Tag 1 erhalten konnten, in Betracht gezogen werden, wenn die Aucatzyl-Gabe um mehr als 10 Tage verschoben ist. Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion darf nach der Verabreichung der ersten Dosis von Aucatzyl nicht wiederholt werden. Infundieren Sie Aucatzyl 3 Tage (± 1 Tag) nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Tag 1), was eine mindestens 48-stündige Auswaschphase ermöglicht.

Die Aucatzyl-Behandlung sollte bei einigen Risikopatientengruppen verschoben werden. Eine erneute Behandlung mit Chemotherapie zur Lymphozytendepletion kann bei Patienten, die die Aucatzyl-Dosis nicht wie geplant an Tag 1 erhalten konnten, in Betracht gezogen werden, wenn die Aucatzyl-Gabe um mehr als 10 Tage verschoben ist. Ein Aufschub der zweiten Teildosis kann zur Behandlung von Toxizitäten erforderlich sein.

Prämedikation

- Um das Risiko einer Infusionsreaktion möglichst gering zu halten, verabreichen Sie zur Vorbehandlung vor der Infusion von Aucatzyl Paracetamol ($1\,000 \text{ mg}$ oral) und Diphenhydramin $12,5$ bis 25 mg intravenös oder oral (oder äquivalente Arzneimittel). Die prophylaktische Anwendung systemischer Corticosteroide wird nicht empfohlen.

Herstellung von Aucatzyl

Vor der Anwendung muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf dem Aucatzyl-Infusionsbeutel und der im Autolus Scheduling Portal präsentierten RfIC übereinstimmt. Die RfIC wird auch im Kryoversandbehälter enthalten sein. Die Gesamtzahl der zu verabreichenden Aucatzyl-Infusionsbeutel muss ebenfalls mit den patientenspezifischen Angaben in der RfIC übereinstimmen.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Aucatzyl muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruch sicheren und austritts sicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte menschliche Blutzellen. Angehörige der Gesundheitsberufe müssen daher bei der Handhabung von Aucatzyl angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Schutzhandschuhe, Schutzkleidung und Augenschutz tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung vor der Anwendung

- Bewahren Sie den/die Infusionsbeutel in der/den Metallkassette(n) auf. Überführen Sie Aucatzyl zur Lagerung bei $\leq -150\text{ °C}$ in die vor Ort vorhandene, zugangskontrollierte Dampfphase von flüssigem Stickstoff (bis zur Übergabe, dem Auftauen und der Infusion).
- **Die Zeit, in der sich das Arzneimittel außerhalb der Dampfphase von flüssigem Stickstoff befindet, muss auf ein absolutes Minimum beschränkt bleiben, um ein vorzeitiges Auftauen des Arzneimittels zu vermeiden (es wird empfohlen, 90 Sekunden nicht zu überschreiten).**

Planung vor der Aucatzyl-Vorbereitung

Die Patientenchargen-spezifische RfIC und der Dosierungsschema-Planer werden im Kryoversandbehälter und im Planungsportal bereitgestellt.

Bestätigen Sie, dass die Patienteninformationen in der RfIC und auf den Infusionsbeuteln übereinstimmen, Abbildung 1.

1. Stellen Sie sicher, dass die Ergebnisse der KM-Untersuchung des Patienten vorliegen (siehe Fachinformation, Abschnitt 4.2, Knochenmarkuntersuchung).

HINWEIS: Die Ergebnisse der Beurteilung der KM-Blasten des Patienten werden zur Auswahl des geeigneten Dosierungsschemas herangezogen: Dosierungsschema für eine hohe Tumorlast, wenn der prozentuale Anteil der Blasten $> 20\%$ beträgt oder nicht eindeutig ist, oder Dosierungsschema für eine niedrige Tumorlast, wenn der prozentuale Anteil der Blasten $\leq 20\%$ beträgt, siehe Abbildung 2.

2. Der mit der RfIC gelieferte Aucatzyl-Dosierungsschema-Planer unterstützt die Festlegung des geeigneten Dosierungsschemas für die Verabreichung an Tag 1 (3 Tage ± 1 Tag) nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) und Tag 10 (± 2 Tage). Tragen Sie Folgendes im Dosierungsschema-Planer ein:
 - a. den Blastenanteil aus der KM-Untersuchung des Patienten.
 - b. die Seriennummer(n) des/der Aucatzyl-Beutel(s); Anzahl der Beuteltypen, die für jede Dosis erforderlich sind; und das spezifische Volumen für die Verabreichung mittels Spritze (für die 10×10^6 -Dosis), das aus der RfIC übertragen wird.
3. Der ausgefüllte Aucatzyl-Dosierungsschema-Planer dient dem behandelnden Arzt als Anleitung hinsichtlich der Anzahl der Beutel und der erforderlichen Dosis sowie für die Vorbereitung von Aucatzyl für die Dosis an Tag 1 und Tag 10 (± 2 Tage). Die RfIC liefert weitere Informationen und befindet sich im Deckel des Kryoversandbehälters.

Transfer und Auftauen

- Transferieren Sie auf der Grundlage des ausgefüllten Dosierungsschema-Planers NUR die für den jeweiligen Verabreichungstag erforderliche(n) Kassette(n)/Infusionsbeutel aus dem örtlichen Lagersystem zur Aufbewahrung in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff in ein geeignetes Transfergefäß (d. h. Kryoversandbehälter für den Transport in der Dampfphase von

flüssigem Stickstoff bei einer Temperatur ≤ -150 °C) für den Transport zum Auftauort des Beutels.

- Überführen Sie die erforderliche(n) Kassette(n) nacheinander und überprüfen Sie die Seriennummern des Aucatzyl-Beutels und die Patienteninformationen auf jedem Infusionsbeuteletikett, siehe Abbildung 1.
- **Die Zeit, in der sich das Arzneimittel außerhalb der Dampfphase von flüssigem Stickstoff befindet, muss auf ein absolutes Minimum beschränkt bleiben, um ein vorzeitiges Auftauen des Arzneimittels zu vermeiden (es wird empfohlen, 90 Sekunden nicht zu überschreiten).**
- Wenn an einem bestimmten Verabreichungstag mehr als ein Infusionsbeutel erforderlich ist, tauen Sie jeweils nur einen Infusionsbeutel auf. Nehmen Sie die nachfolgenden Beutel NICHT aus der Aufbewahrung in flüssigem Stickstoff in der Dampfphase (≤ -150 °C), bis die Infusion des vorherigen Beutels abgeschlossen ist.
- Lassen Sie den Aucatzyl-Infusionsbeutel in seiner Umverpackung und tauen Sie ihn mit einem Wasserbad oder einem Auftausystem bei 37 °C auf, bis keine gefrorenen Klumpen mehr im Infusionsbeutel sichtbar sind. Jeder Beutel sollte sanft massiert werden, bis die Zellen gerade aufgetaut sind. Das Auftauen eines Infusionsbeutels dauert 2 bis 8 Minuten. Nehmen Sie ihn sofort nach dem Auftauen aus dem Wasserbad oder dem Auftaegerät. Nehmen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig aus der Umverpackung und achten Sie darauf, dass der Beutel und die Anschlüsse nicht beschädigt werden.
- Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um Klumpen von Zellmaterial aufzulösen, und verabreichen Sie diesen sofort dem Patienten.
- Aufgetautes Arzneimittel nicht erneut einfrieren oder im Kühlschrank lagern.

Anweisungen zu Infusion

Aucatzyl ist nur zur autologen und intravenösen Anwendung bestimmt. Zur Prämedikation und Verfügbarkeit von Tocilizumab oder einer geeigneten alternativen Anti-IL-6-Therapie (z. B. Siltuximab) siehe Fachinformation, Abschnitt 4.2.

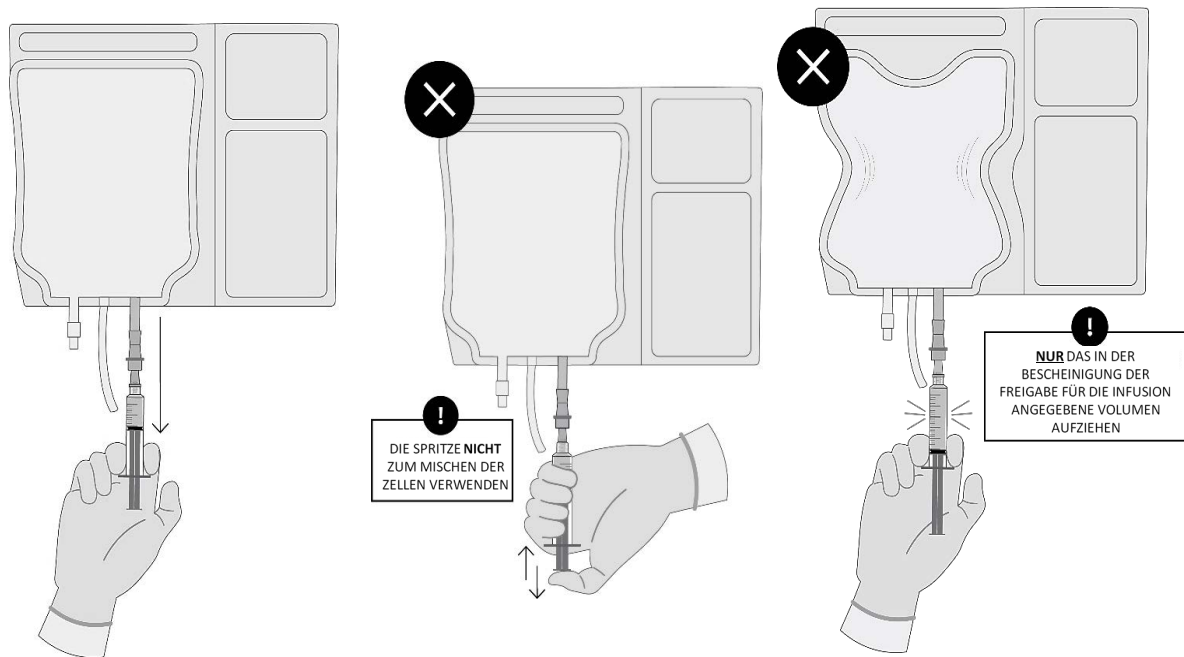
Die Identität des Patienten muss mit den eindeutigen Patienteninformationen in der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) für Aucatzyl und auf dem Infusionsbeutel übereinstimmen.

Dosisverabreichung für 10×10^6 CD19-CAR-positive lebensfähige T-Zellen (Infusion mittels Spritze)

Die 10×10^6 -Zelldosis muss per Spritze verabreicht werden, da dies die einzige Möglichkeit ist, das in der RfIC angegebene Volumen zu verabreichen. Die Entnahme der 10×10^6 -Zelldosis in die Spritze ist wie folgt durchzuführen:

- Aucatzyl muss unter aseptischen Bedingungen vorbereitet und angewendet werden.
- Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um Klumpen des Zellmaterials aufzulösen.
- **Das zu verabreichende Volumen für die 10×10^6 -Dosis ist in der RfIC angegeben.**
- Verwenden Sie die kleinste Spritze mit Luer-Lock-Konus (1, 3, 5 oder 10 ml) und mit einem Luer-Lock-Beuteldorn, **die das in der RfIC angegebene Volumen aufnimmt.**
 - o **KEINEN** leukozytendepletierenden Filter verwenden.
 - o Die Spritze **NICHT** zum Mischen der Zellen verwenden, **siehe Abbildung 3.**

Abbildung 3: Anleitung zur Spritzeninfusion für 10×10^6 -Dosen



- Den Schlauch vor der Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) füllen.
- Sobald Aucatzyl in die Spritze aufgezogen wurde, das Volumen überprüfen und das Arzneimittel als intravenöse Infusion (langsam mit etwa 0,5 ml/Minute) über einen zentralen Venenkatheter (oder einen großen peripheren Venenzugang, der für Blutprodukte geeignet ist) verabreichen.
- Die Infusion muss innerhalb von 60 Minuten nach dem Auftauen bei Raumtemperatur erfolgen, anschließend wird die Schlauchleitung mit 60 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) gespült.
- Nicht verwendete Mengen von Aucatzyl sind (gemäß den lokalen Richtlinien für Biosicherheit) zu entsorgen.

Dosisverabreichung für 100×10^6 und/oder 300×10^6 CD19-CAR-positive lebensfähige T-Zellen

- Die folgenden Angaben sind der RfIC und dem Dosierungsschema-Planer zu entnehmen:
 - o das in jedem Infusionsbeutel enthaltene Volumen und die Gesamtzahl lebensfähiger CD19-CAR-positiver T-Zellen.
 - o die Dosis, die am jeweiligen Behandlungstag verabreicht werden soll, und die Anzahl der für die Verabreichung der angegebenen Dosis lebensfähiger CD19-CAR-positiver T-Zellen erforderlichen Beutel.
 - o Wenn mehr als ein Beutel benötigt wird, wird der nachfolgende Beutel erst aufgetaut, wenn der vorherige Beutel vollständig verabreicht worden ist.
- Den Schlauch vor der Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) füllen.
- Aucatzyl wird mittels Schwerkraft- oder Peristaltikpumpen-unterstützter intravenöser Infusion über einen zentralen Venenkatheter (oder einen großen peripheren Venenzugang, der für Blutprodukte geeignet ist) verabreicht.
 - o **KEINEN** leukozytendepletierenden Filter verwenden.
 - o Die Durchführung einer Venenpunktion, das Durchstechen der Ports und die gesamte Zellverabreichung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
 - o Den Inhalt des Beutels während der Aucatzyl-Infusion vorsichtig mischen, um Zellklumpen aufzulösen.
 - o Den gesamten Inhalt des Aucatzyl-Infusionsbeutels innerhalb von 60 Minuten nach dem Auftauen mit einer Schwerkraft- oder Peristaltikpumpe bei Raumtemperatur infundieren. Sobald der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels infundiert wurde, den Beutel mit 30 ml

- Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) spülen, dann die Schlauchleitung mit 60 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) spülen.
- o Schritt 1–3 für alle weiteren Infusionsbeutel, die am jeweiligen Behandlungstag erforderlich sind, wiederholen. Das Auftauen des nächsten Beutels darf **NICHT** beginnen, bevor die Infusion des vorherigen Beutels abgeschlossen ist.

Überwachung

- Die Patienten sind nach der ersten Infusion 14 Tage lang täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, ICANS und andere Toxizitäten zu überwachen.
- Die Häufigkeit der Überwachung nach den ersten 14 Tagen sollte nach Ermessen des Arztes erfolgen, die Überwachung soll für mindestens 4 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden.
- Weisen Sie die Patienten an, nach der ersten Infusion für mindestens 4 Wochen in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums (Anfahrtszeit maximal 2 Stunden) zu bleiben.

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Aucatzyl in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Aucatzyl in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.