

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aucatzyl 410×10^6 células dispersión para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Aucatzyl (obecabtagén autoleucel) es un producto basado en células autólogas modificadas genéticamente que contiene linfocitos T transducidos *ex vivo* utilizando un vector lentivírico que expresa un receptor de antígeno quimérico (*chimeric antigen receptor*, CAR) anti-CD19, que comprende un fragmento variable de cadena única anti-CD19 murino unido a un dominio coestimulador 4-1BB y un dominio de señalización CD3-zeta.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada bolsa de perfusión de Aucatzyl específica del paciente contiene obecabtagén autoleucel a una concentración de linfocitos T con CAR viables dependiente del lote. Aucatzyl contiene linfocitos T autólogos modificados genéticamente para expresar linfocitos T viables con CAR anti-CD19. El medicamento se acondiciona en 3 o más bolsas de perfusión que contienen una dispersión celular para perfusión de una dosis total recomendada de 410×10^6 linfocitos T CAR positivos viables suspendidos en una solución de crioprotector. El intervalo de dosis es de 308 a 513×10^6 linfocitos T viables con CAR.

El volumen total del tratamiento se divide en 3 o más bolsas de volumen variable que contienen $(10 + 100 + 300) \times 10^6$ linfocitos T viables con CAR, de acuerdo con la posología (ver sección 4.2).

La información cuantitativa del medicamento, incluido el número de bolsas de perfusión (ver sección 6) a administrar, se presenta en el Certificado de Liberación para Perfusión (Release for Infusion Certificate, RfIC) y se puede encontrar dentro de la tapa del recipiente criogénico utilizado para transportar el medicamento.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene un 7,5 % de dimetilsulfóxido (DMSO), hasta 1131 mg de sodio y 39 mg de potasio por dosis total (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión para perfusión.

Dispersión muy opalescente de incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Aucatzyl está indicado para el tratamiento de pacientes adultos de 26 años y mayores con leucemia linfoblástica aguda de precursores de linfocitos B (LLA B) refractaria o en recaída (r/r).

4.2 Posología y forma de administración

Aucatzyl debe administrarse en un centro de tratamiento cualificado por un médico con experiencia en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas y que haya recibido formación para la administración y el control de pacientes tratados con el medicamento.

En caso de síndrome de liberación de citocinas (SLC), debe estar disponible antes de la perfusión al menos una dosis de tocilizumab y un equipo de asistencia urgente. El centro de tratamiento debe tener acceso a dosis adicionales de tocilizumab en un plazo de 24 horas (ver sección 4.4). En el caso excepcional de que no se disponga de tocilizumab (p. ej., debido a una escasez que figure en el catálogo de escasez de la Agencia Europea de Medicamentos), debe estar disponible un tratamiento alternativo adecuado contra la interleucina (IL)-6 (p. ej., siltuximab) para tratar el SLC en lugar de tocilizumab antes de la perfusión.

Posología

Aucatzyl está indicado sólo para uso autólogo e intravenoso (ver sección 4.4).

La dosis objetivo es de 410×10^6 linfocitos T viables con CAR anti-CD19 (intervalo: $308-513 \times 10^6$ linfocitos T viables con CAR) suministrados en 3 o más bolsas de perfusión.

La pauta de tratamiento consiste en una dosis dividida que se administrará el día 1 y el día 10 (± 2 días). La pauta posológica se determinará por la carga tumoral evaluada mediante el porcentaje de mieloblastos a partir de una muestra obtenida en los 7 días anteriores al inicio de la linfodepleción (Figura 1).

Se debe seguir la RfIC y el Planificador posológico (Anexo IIIA), que aparecen en el interior de la tapa del recipiente criogénico, para los recuentos y volúmenes celulares reales que se deben perfundir y para guiar la pauta posológica adecuada.

Evaluación de la médula ósea

Debe estar disponible una evaluación de médula ósea (MO) de una muestra de biopsia y/o aspirado obtenida en los 7 días anteriores al inicio de la quimioterapia linfodepletiva. La evaluación de la MO se utilizará para determinar la pauta posológica de Aucatzyl: pauta de carga tumoral alta si el porcentaje de blastos es $>20\%$ o pauta de carga tumoral baja si el porcentaje de blastos es $\leq 20\%$ (ver Figura 1).

Si los resultados de la evaluación de MO no son concluyentes, la biopsia o el aspirado se deben repetir (pero sólo una vez). Sólo se debe repetir la biopsia o el aspirado antes de la quimioterapia linfodepletiva.

Si los resultados siguen sin ser concluyentes, se debe administrar la pauta de carga tumoral alta (es decir, administración de la dosis de 10×10^6 el día 1 según la Figura 1).

Figura 1: Pauta posológica dividida ajustada según la carga tumoral de Aucatzyl

Pauta posológica de carga tumoral alta
(Mieloblastos >20 % o no concluyente)

Día 1		Día 10 (±2 días)
Dosis de 10×10^6 administrada mediante jeringa*	➔	Dosis de 100×10^6 administrada mediante perfusión en bolsa ⁺ y Dosis de 300×10^6 administrada mediante perfusión en bolsa ⁺

Pauta posológica de carga tumoral baja
(Mieloblastos ≤20 %)

Día 1		Día 10 (±2 días)
Dosis de 100×10^6 administrada mediante perfusión en bolsa ⁺	➔	Dosis de 10×10^6 administrada mediante jeringa* y Dosis de 300×10^6 administrada mediante perfusión en bolsa ⁺

* El volumen exacto que se debe administrar mediante jeringa se indica en el RfIC. La configuración de la bolsa de 10×10^6 linfocitos T viables con CAR anti-CD19 contiene un sobrellenado y, por lo tanto, es importante retirar sólo el volumen especificado.

⁺ Las dosis de 100×10^6 y 300×10^6 se suspenderán en una o más bolsas de perfusión sin sobrellenado.

Tratamiento puente

Se puede considerar el tratamiento puente de acuerdo con la elección del prescriptor antes de la perfusión para reducir la carga tumoral o estabilizar la enfermedad (ver sección 5.1).

Pretratamiento (quimioterapia linfodepletiva)

La pauta de quimioterapia linfodepletiva se debe administrar antes de la perfusión de Aucatzyl: fludarabina (FLU) 30 mg/m²/día por vía intravenosa y ciclofosfamida (CY) 500 mg/m²/día por vía intravenosa los días -6 y -5, seguido de fludarabina los días -4 y -3 (dosis total: FLU 120 mg/m²; CY 1000 mg/m²). Para las modificaciones de la dosis de ciclofosfamida y fludarabina, véanse los resúmenes de las características del producto correspondientes de ciclofosfamida y fludarabina.

Se podría considerar el retratamiento con quimioterapia linfodepletiva en pacientes que no pudieron recibir la dosis de Aucatzyl el día 1 según lo previsto, si se produce un retraso de la dosis de Aucatzyl de más de 10 días. La quimioterapia linfodepletiva no se debe repetir después de administrar la primera dosis de Aucatzyl.

Aucatzyl se perfunde 3 días (±1 día) después de completar la quimioterapia linfodepletiva (día 1), lo que permite un reposo farmacológico mínimo de 48 horas.

El tratamiento con Aucatzyl se debe retrasar en algunos grupos de pacientes en riesgo (ver sección 4.4). Puede ser necesario retrasar la administración de la segunda dosis dividida para tratar las toxicidades.

Premedicación

Para minimizar el riesgo de una reacción a la perfusión, se recomienda premedicar a los pacientes con paracetamol (1000 mg por vía oral) y difenhidramina de 12,5 a 25 mg por vía intravenosa u oral (o medicamentos equivalentes) aproximadamente 30 minutos antes de la perfusión de Aucatzyl.

No se recomienda el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos.

Motivos para retrasar el tratamiento

Se debe retrasar el tratamiento con Aucatzyl si hay reacciones adversas graves no resueltas de quimioterapias anteriores, si el paciente está experimentando una infección intercurrente grave o si tiene enfermedad de injerto contra huésped activa. Si el paciente necesita oxígeno suplementario, Aucatzyl sólo se debe perfundir, si se considera apropiado, en función de la evaluación del beneficio/riesgo del médico responsable del tratamiento.

Motivos para retrasar la segunda dosis dividida

Puede ser necesario retrasar o interrumpir el tratamiento después de la primera dosis dividida para tratar las reacciones adversas, tal como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Retraso o interrupción de la dosis: orientación destinada a reducir el riesgo de reacciones adversas

Reacción adversa	Grado ^a	Acciones
		Segunda dosis dividida Día 10 (± 2 días)
Síndrome de liberación de citocinas (SLC) después de la primera dosis dividida	Grado 2	Considere posponer la perfusión de Aucatzyl hasta el día 21 para permitir que el SLC se resuelva a grado 1 o inferior. Si el SLC persiste después del día 21, no administre la segunda dosis.
	Grado ≥ 3	Interrumpir el tratamiento.
Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) tras la primera dosis dividida (ver sección 4.4)	Grado 1	Considere posponer la perfusión de Aucatzyl hasta el día 21 para permitir que el ICANS se resuelva por completo. Si el ICANS persiste después del día 21, no administre la segunda dosis.
	Grado ≥ 2	Interrumpir el tratamiento.
Toxicidades pulmonares o cardíacas tras la primera dosis dividida ^{b,c}	Grado ≥ 3	Interrumpir el tratamiento.
Infección intercurrente grave en el momento de la perfusión de Aucatzyl (puede afectar a la primera y a la segunda dosis) (ver sección 4.4) ^b	Grado ≥ 3	Considere posponer la perfusión de Aucatzyl hasta el día 21 hasta que la infección intercurrente grave se considere controlada. Si la infección intercurrente grave persiste después del día 21, no administre la segunda dosis.
Necesidad de oxígeno suplementario (puede afectar a la primera y segunda dosis) ^{b,c}	Grado ≥ 3	Considere posponer el tratamiento con Aucatzyl hasta el día 21 sólo si el SLC se ha resuelto a grado 1 o inferior y el ICANS se ha resuelto por completo. Si la reacción adversa persiste después del día 21, no administre la segunda dosis.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes tras la primera dosis dividida ^b	Grado ≥ 3	Considere posponer la perfusión de Aucatzyl hasta el día 21 sólo si el SLC se ha resuelto a grado 1 o inferior y el ICANS se ha resuelto por completo. Si la reacción adversa persiste después del día 21, no administre la segunda dosis.
---	----------------	---

- ^a Basado en los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) v5.0. El grado 1 es leve, el grado 2 es moderado, el grado 3 es grave y el grado 4 es potencialmente mortal. Adaptado de las Directrices de tratamiento de la Red Oncológica Nacional v2.2024: “Manejo de las toxicidades relacionadas con los linfocitos T con CAR” y Consenso de ASTCT/ASBMT.
- ^b Sin aplazamiento de la segunda dosis por acontecimientos de grado 1 o 2.
- ^c Si la saturación de O₂ es inferior al 92 % debido a afecciones médicas.

Supervisión

Se debe monitorizar a los pacientes a diario durante 14 días después de la primera perfusión para detectar signos y síntomas de posible SLC, síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS) y otras toxicidades (ver sección 4.4).

La frecuencia de la supervisión después de los primeros 14 días se debe realizar a discreción del médico y debe continuar durante al menos 4 semanas después.

Se debe indicar a los pacientes que permanezcan cerca del centro de tratamiento cualificado (a un máximo de 2 horas de viaje) durante al menos 4 semanas después de la primera perfusión.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Aucatzyl en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Aucatzyl es sólo para uso autólogo e intravenoso.

Se deben seguir estrictamente las instrucciones de administración para minimizar los errores de administración.

- No se debe utilizar un filtro leucodepletivo. El medicamento no se debe irradiar.
- El Planificador posológico de Aucatzyl (completado con el porcentaje de mieloblastos del paciente y los datos del RfIC) se proporciona con el RfIC y ayuda a determinar la pauta posológica adecuada que se administrará el día 1 y el día 10 (± 2 días). El RfIC y el planificador posológico se encuentran en el interior de la tapa del recipiente criogénico.
- Se debe coordinar el momento de la descongelación de Aucatzyl, la transferencia y el tiempo de perfusión.
- Se debe confirmar que la identidad del paciente coincide con los identificadores del paciente en la bolsa de perfusión y el RfIC. No realice la perfusión si la información de la etiqueta específica del paciente no coincide.
- El número total de bolsas de perfusión que se administrarán también se debe confirmar con la información específica del paciente en el RfIC, ver sección 6.6.

- El volumen que se administrará para la dosis de 10×10^6 se especifica en el RfIC. Utilice la jeringa de punta Luer-lock más pequeña necesaria dependiendo del volumen posológico especificado en el RfIC.
- Si se necesita más de una bolsa, las bolsas posteriores se deben descongelar sólo después de que se haya administrado completamente la bolsa anterior.
- El contenido completo de la bolsa de perfusión de Aucatzyl (100×10^6 y 300×10^6) se debe perfundir a temperatura ambiente en los 60 minutos posteriores a la descongelación (velocidad de perfusión en el rango de 0,1 a 27 ml/minuto) utilizando una bomba peristáltica o de gravedad.

Administración de dosis para 10×10^6 linfocitos T viables con CAR anti-CD19 (perfusión mediante jeringa)

La dosis de 10×10^6 células se debe administrar mediante jeringa, ya que esta es la única forma de administrar el volumen especificado en el RfIC. La retirada de la dosis de 10×10^6 células en la jeringa se debe llevar a cabo de la siguiente manera:

- Prepare y administre Aucatzyl utilizando una técnica aséptica con guantes, ropa protectora y protección ocular para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.
- Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para dispersar los grumos de material celular.
- **El volumen que se administrará para la dosis de 10×10^6 se especifica en el RfIC.**
- Utilice la jeringa de punta Luer-lock más pequeña necesaria (1, 3, 5 o 10 ml) con una punta de bolsa Luer-lock (o equivalente) para extraer el volumen especificado en el RfIC.
 - o **NO** utilice un filtro leucodepletivo.
 - o **NO** utilice la jeringa para mezclar las células.
- Bebe el tubo con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) antes de la perfusión.
- Una vez que se haya extraído Aucatzyl en la jeringa, verifique el volumen y adminístrelo como perfusión intravenosa (mediante un bolo lento de aproximadamente 0,5 ml/minuto) a través de una vía venosa central (o una vía de acceso venoso periférica grande adecuada para hemoderivados).
- Complete la perfusión a temperatura ambiente en los 60 minutos posteriores a la descongelación y enjuague la línea de tubo con 60 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).
- Deseche toda la parte sin usar de Aucatzyl de acuerdo con las directrices locales.

Administración de la dosis de 100×10^6 y/o 300×10^6 linfocitos T viables con CAR anti-CD19

- Consulte el RfIC para obtener los siguientes detalles:
 - o El volumen y el número total de linfocitos T viables con CAR anti-CD19 incluidos en cada bolsa de perfusión.
 - o Dependiendo de la configuración de la bolsa de perfusión y de la carga de la enfermedad del paciente, la dosis se puede suspender en una o más bolsas de perfusión que se administrarán el día 1 o el día 10. Consulte el RfIC y el Planificador posológico para saber la dosis que se administrará el día de la administración y el número de bolsas necesarias para administrar la dosis de linfocitos T viables con CAR anti-CD19 especificada. Si se necesita más de una bolsa, descongele las bolsas posteriores sólo después de que se haya administrado completamente la bolsa anterior.
- Bebe el tubo con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) antes de la perfusión.
- Administre Aucatzyl mediante perfusión intravenosa asistida por bomba peristáltica o de gravedad a través de una vía venosa central (o una vía de acceso venoso periférica grande adecuada para hemoderivados).
 - o **NO** utilice un filtro leucodepletivo.
 - o Se deben aplicar técnicas asépticas al realizar una venopunción (si procede), al pinchar los puertos y durante del proceso de administración de células.

- Mezcle suavemente el contenido de la bolsa durante la perfusión de Aucatzyl para dispersar los agregados celulares.
- Perfunda todo el contenido de la bolsa de perfusión de Aucatzyl a temperatura ambiente en los 60 minutos posteriores a la descongelación utilizando una bomba de gravedad o peristáltica.
 - o Después de perfundir todo el contenido de la bolsa de perfusión, enjuague la bolsa con 30 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y, a continuación, enjuague la línea de tubo con 60 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).
 - o Repita los pasos 1-3 para cualquier bolsa de perfusión adicional necesaria el día de administración de la dosis indicado. **NO** inicie la descongelación de la siguiente bolsa hasta que se haya completado la perfusión de la bolsa anterior.

Para obtener instrucciones detalladas sobre la preparación, la administración, las medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental y eliminación de Aucatzyl, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Se deben considerar las contraindicaciones de la quimioterapia linfodepletiva.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Se deben aplicar los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia celular avanzada. Con objeto de garantizar la trazabilidad, el nombre y el número de lote del producto, así como el nombre del paciente tratado, deben conservarse durante un periodo de 30 años después de la fecha de caducidad del producto.

Uso autólogo

Aucatzyl está destinado exclusivamente a un uso autólogo y no debe administrarse, bajo ninguna circunstancia, a otros pacientes. Aucatzyl no debe administrarse si la información de las etiquetas del producto y el RfIC no coincide con la identidad del paciente.

Generales

Se debe confirmar la disponibilidad de Aucatzyl antes de iniciar la pauta de quimioterapia linfodepletiva.

Se debe volver a evaluar clínicamente a los pacientes antes de la administración de quimioterapia linfodepletiva y Aucatzyl para asegurarse de que no hay motivos para retrasar el tratamiento.

Se deben considerar las advertencias y precauciones de la quimioterapia linfodepletiva.

Motivos para retrasar o interrumpir el tratamiento

Aucatzyl no se debe administrar a pacientes con infecciones sistémicas activas clínicamente significativas, en presencia de problemas de seguridad significativos tras la quimioterapia linfodepletiva o pacientes que necesiten oxígeno suplementario para el tratamiento de su afección médica (ver la sección 4.2).

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Se notificó SLC después del tratamiento con Aucatzyl (ver sección 4.8). El SLC es más probable en pacientes con una carga tumoral elevada. El SLC puede aparecer hasta 23 días después de la perfusión. Se han notificado reacciones adversas graves después de la perfusión de Aucatzyl. En general, el SLC

después del tratamiento con linfocitos T con CAR puede ser potencialmente mortal.

Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata en caso de que presenten signos o síntomas de SLC en cualquier momento.

Al primer signo de SLC, se debe evaluar oportunamente al paciente para su hospitalización y tratamiento según las directrices de la Tabla 2 y para la administración de cuidados paliativos. Se debe evitar el uso de factores de crecimiento mielóide, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) durante el SLC, dado el potencial de empeoramiento de los síntomas del SLC.

Se debe monitorizar a los pacientes a diario durante 14 días después de la primera perfusión para detectar signos y síntomas de posible SLC. Las manifestaciones más frecuentes del SLC fueron fiebre, hipotensión e hipoxia. La frecuencia de la supervisión después de los primeros 14 días se debe realizar a discreción del médico y debe continuar durante al menos 4 semanas después de la perfusión (ver sección 4.2).

El SLC se debe tratar en función de la presentación clínica del paciente y de acuerdo con la clasificación del SLC y las directrices de tratamiento proporcionadas en la Tabla 2. Al primer signo de SLC, se debe instaurar el tratamiento con tocilizumab o tocilizumab y corticoesteroides.

Asegúrese de que cada paciente tenga acceso inmediato a tocilizumab durante 24 horas antes de la perfusión de Auctatzyl. En el caso excepcional de que no se disponga de tocilizumab, debe estar disponible un tratamiento alternativo adecuado anti-IL-6 (p. ej., siltuximab) para tratar el SLC antes de la perfusión.

Se debe considerar la evaluación de la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)/síndrome de activación de los macrófagos (SAM) en pacientes con SLC grave o sin respuesta.

Se debe garantizar la resolución de cualquier SLC de grado >2 a grado 1 o inferior antes de iniciar la segunda perfusión/dosis dividida.

Tabla 2: Clasificación del SLC y orientación sobre el tratamiento

Grado del SLC^a	Tratamiento anti-IL-6^b	Corticoesteroides^c
Grado 1 Fiebre (≥ 38 °C).	Para el SLC prolongado (>3 días) en pacientes o con síntomas significativos, comorbilidades y/o personas de edad avanzada, administre 1 dosis de 8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg).	N/P
Grado 2 Fiebre con hipotensión que no requiere vasopresores, y/o Hipoxia que requiere una cánula nasal de bajo flujo o nebulizador.	8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg/dosis). En caso de que no haya mejoría, se debe repetir tocilizumab; no más de 3 dosis en 24 horas, con un máximo total de 4 dosis. Si no hay respuesta al tratamiento con tocilizumab $\pm$ corticoesteroides, se puede añadir siltuximab.	Para la hipotensión persistente resistente al tratamiento después de 1-2 dosis de terapia anti-IL-6: considerar dexametasona 10 mg por vía intravenosa cada 12-24 horas.

Grado del SLC^a	Tratamiento anti-IL-6^b	Corticoesteroides^c
Grado 3 Fiebre con hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina, y/o Hipoxia que requiere oxígeno a través de cánula nasal de alto flujo, mascarilla facial, mascarilla con reservorio o mascarilla Venturi.	Tocilizumab por grado 2 ^c , si la dosis máxima no se alcanza en un periodo de 24 horas.	10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6-12 horas. Si es resistente al tratamiento, tratar como grado 4.
Grado 4 Fiebre con hipotensión que requiere múltiples vasopresores (excepto vasopresina), y/o Hipoxia que requiere presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica).	Tocilizumab por grado 2 ^c , si la dosis máxima no se alcanza en un periodo de 24 horas.	10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas. Si es resistente al tratamiento, considerar 3 dosis de metilprednisolona 1000 mg por vía intravenosa. Si es resistente al tratamiento, considerar la administración cada 12 horas.

BiPAP = bipresión positiva en las vías respiratorias (bilevel positive airway pressure);

CPAP = presión positiva continua en las vías respiratorias (continuous positive airways pressure);

SLC = síndrome de liberación de citocinas; CTCAE = Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events); IL = interleucina;

N/P = no procede; NCI = Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute).

^a Basado en la clasificación de consenso de la ASTCT/ASBMT = Sociedad Americana de Trasplantes y Terapia Celular (American Society for Transplantation and Cellular Therapy)/Sociedad Americana de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (American Society for Blood and Marrow Transplantation) y los CTCAE del NCI versión 5.0.

^b Consulte la ficha técnica de cada agente.

^c Después de cada dosis, evaluar la necesidad de administración posterior.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)

Se han observado reacciones adversas neurológicas graves, potencialmente mortales o mortales, también conocidas como ICANS, en pacientes tratados con Aucatzyl (ver sección 4.8).

Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de ICANS y se les debe aconsejar que busquen atención médica inmediata en caso de que se produzcan signos o síntomas de neurotoxicidad en cualquier momento. Los síntomas neurológicos transitorios pueden ser heterogéneos e incluir encefalopatía, afasia, letargo, cefalea, temblores, ataxia, trastorno del sueño, ansiedad, agitación y signos de psicosis. Las reacciones graves incluyen convulsiones y nivel de conciencia deprimido.

Se deben descartar otras causas de signos o síntomas neurológicos. Tenga cuidado al recetar medicamentos que puedan causar depresión del sistema nervioso central (SNC), aparte del tratamiento anticonvulsivo, que se debe tratar de acuerdo con el ICANS en la Tabla 3. Se debe realizar un electroencefalograma (EEG) para la actividad convulsiva en caso de neurotoxicidad de grado ≥ 2 .

Si se sospecha de SLC concurrente durante el acontecimiento de ICANS, se deben administrar los siguientes tratamientos:

- Corticoesteroides según la intervención más agresiva basada en los grados de SLC e ICANS, de la Tabla 2 y la Tabla 3.
- Tocilizumab según el grado del SLC en la Tabla 2.
- Tratamiento anticonvulsivo de acuerdo con ICANS en la Tabla 3.

Si se sospecha de ICANS, se debe realizar una evaluación neurológica y una clasificación al menos dos veces al día para incluir la evaluación cognitiva y la debilidad motora. Se debe proporcionar una consulta de neurología ante primer signo de neurotoxicidad, así como una RM con y sin contraste (o TAC cerebral si la RM no es viable) para la neurotoxicidad de grado ≥ 2 .

Si se sospecha de ICANS, se debe tratar de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 3. Se recomienda la hidratación intravenosa en pacientes como precaución de aspiración. Se debe proporcionar tratamiento sintomático intensivo para las toxicidades neurológicas graves o potencialmente mortales.

Se debe proporcionar un tratamiento terapéutico adecuado y se debe garantizar la resolución de cualquier ICANS de grado >1 en curso antes de iniciar la segunda perfusión/dosis dividida (ver sección 4.2).

Tabla 3: Clasificación de reacciones adversas de ICANS y guía de tratamiento (todos los grados)

Grado de ICANS ^a	SLC concurrente	Sin SLC concurrente
Grado 1 Puntuación ICE ^b : 7-9 sin nivel de consciencia deprimido.	8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg). ^c	Tratamiento sintomático.
Grado 2 Puntuación ICE ^b : 3-6 y/o somnolencia leve al despertarse con la voz.	Tocilizumab por grado 1 ^c , Tratamiento adicional, véase la columna “Sin SLC concurrente”. Se debe considerar la transferencia del paciente a la UCI si la neurotoxicidad se asocia a un SLC de grado ≥ 2 .	- Tratamiento sintomático. - Una dosis de 10 mg de dexametasona por vía intravenosa y volver a evaluar. Puede repetirse cada 6-12 horas, si no hay mejoría. - Considere la posibilidad de utilizar tratamiento antiepiléptico (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las crisis.
Grado 3 Puntuación ICE ^b : 0-2 y/o Nivel de consciencia deprimido que se despierta sólo con el estímulo táctil y/o Cualquier crisis clínica focal o generalizada que se resuelve rápidamente o crisis no convulsivas en el EEG que se resuelven con intervención. y/o Edema focal o local en neuroimagen.	Tocilizumab por grado 1 ^c . Tratamiento adicional, véase la columna “Sin SLC concurrente”.	- Se recomiendan los cuidados en la UCI. 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas o 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa cada 12 horas. - Considere la posibilidad de repetir la neuroimagen (TAC o RM) cada 2-3 días si el paciente presenta neurotoxicidad persistente de grado ≥ 3. - Considere la posibilidad de utilizar tratamiento antiepiléptico (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las crisis.
Grado 4 Puntuación ICE ^b : 0 (el paciente	Tocilizumab por grado 1 ^c .	Cuidados en la UCI, se debe considerar la respiración mecánica para proteger las vías respiratorias.

no puede despertarse y no puede realizar el ICE) y/o Estupor o coma y/o Crisis prolongadas potencialmente mortales (≥ 5 minutos) o crisis repetitivas clínicas o eléctricas sin vuelta al valor inicial entre ellas y/o Edema cerebral difuso en neuroimagen, postura descerebrada o postura decorticada o papiledema, parálisis del sexto nervio craneal o tríada de Cushing.	Tratamiento adicional, véase la columna “Sin SLC concurrente”.	• Esteroides en dosis altas. • Considere la posibilidad de repetir la neuroimagen (TAC o RM) cada 2-3 días si el paciente presenta neurotoxicidad persistente de grado ≥ 3. • Trate el estado epiléptico convulsivo según las directrices institucionales.
--	--	--

TCAST = Sociedad Americana de Trasplante y Tratamiento Celular (American Society for Transplantation and Cellular Therapy); ASBMT = Sociedad Americana de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (American Society for Blood and Marrow Transplantation); CAT = receptor de antígeno quimérico (chimeric antigen receptor); SLC = síndrome de liberación de citocinas; TAC = tomografía axial computarizada; ICE = encefalopatía asociada a células efectoras inmunitarias (immune effector cell-associated encephalopathy); EEG = electroencefalograma; ICANS = síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome); PIC = presión intracraneal; UCI = unidad de cuidados intensivos; IL = interleucina; i.v. = intravenoso; RM = resonancia magnética; NCCN = Red Nacional Integral del Cáncer (National Comprehensive Cancer Network).

^a Adaptado del consenso de ICANS de la ASTCT/ASBMT y las directrices de la NCCN v1.2025 sobre el tratamiento de las toxicidades relacionadas con los linfocitos T con CAR. El grado del ICANS se determina por el acontecimiento más grave (puntuación de ICE, nivel de consciencia, convulsiones, hallazgos motores, aumento de la PIC/edema cerebral) no atribuible a ninguna otra causa.

^b El nivel de consciencia deprimido no debe ser atribuible a ninguna otra causa (p. ej., sin sedación).

^c Se debe repetir tocilizumab cada 8 horas según sea necesario si no responde a líquidos i.v. o al aumento de oxígeno suplementario. Se limita a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; máximo total de 4 dosis. En caso de falta de disponibilidad de tocilizumab, se debe administrar un tratamiento alternativo anti-IL-6 adecuado (p. ej., siltuximab).

Citopenias prolongadas

En el estudio FELIX, se produjeron con mucha frecuencia citopenias prolongadas de grado 3 o superior tras la perfusión de Aucatzyl e incluyeron trombocitopenia y neutropenia (ver sección 4.8). Los pacientes pueden presentar citopenias durante varias semanas después de la quimioterapia linfodepletiva y la perfusión de Aucatzyl. La mayoría de los pacientes que experimentaron citopenias de grado 3 en el mes 1 después del tratamiento con Aucatzyl se resolvieron a grado 2 o inferior en el mes 3.

Se deben supervisar los hemogramas de los pacientes después de la perfusión de Aucatzyl. Las citopenias prolongadas se deben tratar de acuerdo con las directrices institucionales.

Infecciones graves

Aucatzyl no se debe administrar a pacientes con infecciones sistémicas activas clínicamente significativas. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección antes, durante y después de la perfusión de Aucatzyl y tratarlos adecuadamente. Se debe proporcionar un

tratamiento profiláctico y terapéutico adecuado para las infecciones (ver sección 4.2) y se debe garantizar la resolución completa de la infección intercurrente grave antes de iniciar la segunda dosis.

Se produjeron infecciones graves, incluidas infecciones potencialmente mortales o mortales, en los pacientes después de recibir Aucatzyl. Se observó neutropenia febril de grado 3 o superior en los pacientes después de la perfusión de Aucatzyl (ver sección 4.8) y puede ser concurrente con SLC. En caso de neutropenia febril, la infección se debe evaluar y tratar con antibióticos de amplio espectro, líquidos y otros tratamientos complementarios según esté médicamente indicado.

En pacientes inmunodeprimidos, se han notificado infecciones oportunistas potencialmente mortales y mortales, incluidas infecciones fúngicas diseminadas y reactivación vírica (p. ej., HHV-6). Se debe considerar la posibilidad de estas infecciones en pacientes con acontecimientos neurológicos y se deben realizar evaluaciones diagnósticas adecuadas.

Reactivación vírica

La reactivación vírica, p. ej., la reactivación del VHB, puede ocurrir en pacientes tratados con medicamentos dirigidos contra los linfocitos B y podría dar lugar a hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte.

Hipogammaglobulinemia

La hipogammaglobulinemia está causada por aplasia de linfocitos B y se ha observado como consecuencia del agotamiento de los linfocitos B normales por la terapia T con CAR anti-CD19. Se notificó hipogammaglobulinemia en pacientes tratados con Aucatzyl (ver sección 4.8).

La hipogammaglobulinemia predispone a los pacientes a volverse más sensibles a las infecciones. Los niveles de inmunoglobulina se deben controlar después del tratamiento con Aucatzyl y tratarse de acuerdo con las directrices institucionales, incluidas las precauciones para infecciones, la profilaxis antivírica o antibiótica y la sustitución de inmunoglobulinas.

Linfohistiocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de los macrófagos

Se notificó síndrome de LHH/SAM después del tratamiento con Aucatzyl (ver sección 4.8). El tratamiento se debe administrar según las normas institucionales.

Trasplante previo de células madre (EICH)

No se recomienda que los pacientes reciban Aucatzyl en los 3 meses siguientes a someterse a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) debido al riesgo de empeoramiento de la EICH con Aucatzyl.

La leucoféresis para la fabricación de Aucatzyl se debe realizar al menos 3 meses después del TCMH alogénico.

Neoplasias malignas secundarias, incluido el origen de los linfocitos T

Los pacientes tratados con Aucatzyl pueden desarrollar neoplasias malignas secundarias. Se han notificado neoplasias malignas de linfocitos T después del tratamiento de neoplasias malignas hematológicas con un tratamiento de linfocitos T con CAR dirigidos al BCMA o al CD19. Se han notificado neoplasias malignas de linfocitos T, incluidas neoplasias malignas con CAR, en el plazo de semanas y hasta varios años después de la administración de un tratamiento con linfocitos T con CAR dirigidos a CD19 o al BCMA. Ha habido desenlaces mortales.

Se debe supervisar a los pacientes durante toda la vida para detectar signos de neoplasias malignas secundarias. En caso de que se produzca una neoplasia maligna secundaria, se debe contactar con la empresa para obtener instrucciones sobre la recogida de muestras de pacientes para análisis.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se ha observado SLT, que puede ser grave, en el ensayo FELIX. Para minimizar el riesgo de SLT, los pacientes con una carga tumoral elevada deben recibir profilaxis para el SLT según las directrices estándar antes de la perfusión de Aucatzyl. Los signos y síntomas de SLT después de las perfusiones de Aucatzyl se deben controlar y los acontecimientos se deben gestionar de acuerdo con las directrices estándar.

Reacciones de hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxia, debido al DMSO en Aucatzyl.

Transmisión de un agente infeccioso

Aunque Aucatzyl se somete a pruebas de esterilidad y detección de micoplasmas, existe un riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Por consiguiente, los profesionales sanitarios que administran Aucatzyl deben realizar un seguimiento de los pacientes para detectar los signos y síntomas de las infecciones después del tratamiento y proporcionarles el tratamiento adecuado según sea necesario.

Interferencia con las pruebas virológicas

Debido a los intervalos limitados y cortos en los que la información genética es idéntica entre el vector lentiviral utilizado para crear Aucatzyl y el VIH, algunas pruebas de ácidos nucleicos del VIH pueden dar un resultado falso positivo.

Pruebas serológicas

El cribado del VHB, VHC, VIH y otros agentes infecciosos se debe realizar de acuerdo con las directrices clínicas antes de la recogida de células para su fabricación (ver sección 4.2). El material de leucoféresis de pacientes con infección activa por VIH, VHB o VHC no se aceptará para la fabricación.

Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes tratados con Aucatzyl no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante. Esta información se proporciona en la tarjeta de información para el paciente, que debe entregarse al paciente después del tratamiento.

Linfoma activo del SNC

Se dispone de experiencia limitada sobre el uso de este medicamento en pacientes con linfoma activo del SNC, definido como metástasis cerebral confirmada por imágenes. Los pacientes asintomáticos con un máximo de enfermedad del SNC-2 (definida como leucocitos $<5/\mu\text{l}$ en el líquido cefalorraquídeo con presencia de linfoblastos) sin cambios neurológicos clínicamente evidentes fueron tratados con Aucatzyl; sin embargo, los datos son limitados en esta población. Por lo tanto, no se ha establecido el beneficio/riesgo de Aucatzyl en estas poblaciones.

Enfermedad concomitante

Se excluyó de los estudios a los pacientes con antecedentes de trastorno activo del SNC o insuficiencia renal, hepática, pulmonar o cardíaca. Es probable que estos pacientes sean más vulnerables a las consecuencias de las reacciones adversas descritas a continuación y requieran una atención especial.

Tratamiento previo con tratamiento anti-CD19

No se recomienda la administración de Aucatzyl si el paciente presenta enfermedad negativa para CD19 o un estado de CD19 sin confirmar.

Seguimiento a largo plazo

Se espera que se incluyan pacientes en un estudio o registro de seguimiento a largo plazo para comprender mejor la seguridad y la eficacia a largo plazo de Aucatzyl.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene 1131 mg de sodio por dosis objetivo, equivalente al 57 % de la ingesta diaria mínima de 2 g de sodio recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para un adulto.

Contenido de potasio

Este medicamento contiene 39 mg de potasio por dosis objetivo, equivalente a 1 % de la ingesta diaria mínima de 3,51 g de potasio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

El uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos puede interferir en la actividad de Aucatzyl. Por tanto, no se recomienda el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos antes de la perfusión (ver sección 4.2).

La administración de tocilizumab o corticoesteroides para el tratamiento del SLC y el ICANS no afectó a la tasa ni al alcance de la expansión y la persistencia.

Vacunas vivas

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas víricas vivas durante o después del tratamiento con Aucatzyl. Como medida de precaución, no se recomienda la vacunación con vacunas vivas durante al menos 6 semanas antes del inicio de la quimioterapia de linfodepleción, durante el tratamiento con Aucatzyl y hasta la recuperación inmunitaria después del tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe verificar si las mujeres en edad fértil están embarazadas antes de iniciar el tratamiento con Aucatzyl. No se recomienda utilizar Aucatzyl en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Consulte la ficha técnica del tratamiento linfodepletivo para obtener información sobre la necesidad de un método anticonceptivo eficaz en pacientes que reciben quimioterapia linfodepletiva.

No hay datos de exposición suficientes para proporcionar una recomendación sobre la duración de la anticoncepción después del tratamiento con Aucatzyl.

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de obecabtagén autoleucel en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en animales con Aucatzyl para evaluar si puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver sección 5.3).

Se desconoce si obecabtagén autoleucel tiene el potencial de ser transferido al feto. Según el mecanismo de acción, si las células transducidas atraviesan la placenta, pueden causar toxicidad fetal, incluida la linfocitopenia de linfocitos B. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Aucatzyl en mujeres embarazadas. Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre los posibles riesgos para el feto.

El embarazo después del tratamiento con Aucatzyl, se debe comentar con el médico responsable del tratamiento.

Se debe considerar la evaluación de los niveles de inmunoglobulina y linfocitos B en recién nacidos de madres tratadas con Aucatzyl.

Lactancia

Se desconoce si las células de obecabtagén autoleucel se excretan en la leche materna o se transfieren al lactante. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. El médico responsable del tratamiento debe advertir a las mujeres en periodo de lactancia del posible riesgo para el lactante.

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre el efecto de Aucatzyl sobre la fertilidad. Los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina no se han evaluado en estudios con animales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Aucatzyl sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Debido a la posibilidad de acontecimientos neurológicos, incluido el estado mental alterado o las convulsiones, los pacientes se deben abstener de conducir o utilizar máquinas pesadas o potencialmente peligrosas hasta al menos 8 semanas después de la perfusión o hasta la resolución del acontecimiento neurológico por parte del médico responsable del tratamiento.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas no analíticas más frecuentes de cualquier grado fueron SLC (68,5 %), infecciones por patógenos no especificados (44,9 %), dolor musculoesquelético (31,5 %), pirexia (29,1 %), dolor (27,6 %), náuseas (26,0 %), diarrea (25,2 %), cefalea (23,6 %), fatiga (22,0 %) y hemorragia (21,3 %).

Las reacciones adversas de grado 3 o superior no analíticas más frecuentes fueron infecciones: patógeno no especificado (24,4 %), neutropenia febril (23,6 %), infecciones víricas (13,4 %) y trastornos infecciosos bacterianos (11,0 %).

Las reacciones adversas graves de cualquier grado más frecuentes fueron infecciones: patógeno no especificado (20,5 %), neutropenia febril (13,4 %), ICANS (9,4 %), SLC (7,9 %), sepsis (7,9 %) y pirexia (7,1 %).

Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 más frecuentes fueron neutropenia (98,4 %), disminución de los leucocitos (97,6 %), disminución de los linfocitos (95,3 %), trombocitopenia (77,2 %) y anemia (65,4 %).

La quimioterapia linfo-depletiva previa a la administración de Aucatzyl también contribuye a las anomalías analíticas.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la Tabla 4 se resumen las reacciones adversas en un total de 127 pacientes expuestos a Aucatzyl en el estudio de fase Ib y fase II FELIX. Estas reacciones se presentan según la clasificación de órganos y sistemas del Diccionario Médico para Actividades Regulatoras y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 4: Reacciones adversas al fármaco identificadas con Aucatzyl

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones		
	Muy frecuentes	Infecciones: patógeno no especificado Trastornos infecciosos bacterianos COVID-19 Trastornos víricos infecciosos excluyendo la COVID-19 Trastornos infecciosos fúngicos Septicemia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
	Muy frecuentes	Neutropenia ^a Leucopenia ^a Linfopenia ^a Trombocitopenia ^a Anemia ^a Neutropenia febril Coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico		
	Muy frecuentes	Síndrome de liberación de citocinas
	Frecuentes	Hipogammaglobulinemia Linfocitosis hemofagocítica Enfermedad de injerto contra huésped
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
	Muy frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos		
	Frecuentes	Delirio ^b
Trastornos del sistema nervioso		
	Muy frecuentes	Cefalea Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras Encefalopatía ^c Mareos
	Frecuentes	Temblor
Trastornos cardíacos		
	Muy frecuentes	Taquicardia
	Frecuentes	Arritmia Insuficiencia cardíaca Palpitaciones
Trastornos vasculares		
	Muy frecuentes	Hipotensión Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Frecuencia	Reacción adversa
	Muy frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales		
	Muy frecuentes	Náuseas Diarrea Vómitos Dolor abdominal Estreñimiento
	Frecuentes	Estomatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	Muy frecuentes	Erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
	Muy frecuentes	Pirexia Dolor Fatiga Edema
	Frecuentes	Escalofríos
Exploraciones complementarias		
	Muy frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada ^a Pérdida de peso Hiperferritinemia Aspartato aminotransferasa elevada ^a
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
	Frecuentes	Reacción relacionada con la perfusión

^a Frecuencia basada en parámetros analíticos de grado 3 o superior.

^b El delirio incluye agitación, delirio, desorientación, alucinaciones e irritabilidad.

^c La encefalopatía incluye afasia, trastorno cognitivo, estado de confusión, nivel de conciencia deprimido, alteración de la atención, disartria, disgrafía, encefalopatía, letargo, deterioro de la memoria, cambios en el estado mental, síndrome de encefalopatía reversible posterior, somnolencia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Se notificó SLC en el 68,5 % de los pacientes, incluido el SLC de grado 3 en el 2,4 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición de SLC de cualquier grado fue de 8 días después de la primera perfusión (intervalo: 1-23 días) con una mediana de duración de 5 días (intervalo: 1-21 días).

En el estudio FELIX, el 80 % de los pacientes que experimentaron SLC tuvieron ≥ 5 % de mieloblastos en el momento de la linfodeplección, con un 39 % de los pacientes que presentaron >75 % de mieloblastos. Las manifestaciones más frecuentes del SLC entre los pacientes que experimentaron SLC fueron fiebre (68,5 %), hipotensión (25,2 %) e hipoxia (11,8 %).

La mayoría de los pacientes experimentaron SLC después de la primera, pero antes de la segunda perfusión de Aucatzyl. De los 87 pacientes que experimentaron SLC, para el 64,3 % de los pacientes se produjo después de la primera, pero antes de la segunda perfusión de Aucatzyl con una mediana del tiempo hasta la aparición de 6 días (intervalo: 3-9 días). La mediana del tiempo hasta la aparición después de la segunda perfusión fue de 2 días (intervalo: 1-2 días). El tratamiento principal para el SLC fue tocilizumab (75,9 %), con pacientes que también recibieron corticoesteroides (22,9 %) y otros tratamientos anticitocinas (13,8 %), ver sección 4.4.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)/síndrome de activación de los macrófagos (SAM)

Puede producirse LHH/SAM, incluidas reacciones graves y potencialmente mortales, después del tratamiento con Aucatzyl. Se notificó LHH/SAM en el 1,6 % de los pacientes e incluyó acontecimientos de grado 3 y grado 4 con un momento de aparición en el día 22 y el día 41, respectivamente. Un paciente experimentó un episodio de ICANS concurrente después de la perfusión de Aucatzyl (ver sección 4.4).

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras

Se notificó ICANS en 29 pacientes (22,8 %). Se produjeron ICANS de grado ≥ 3 en 9 pacientes (7,1 %) después del tratamiento con Aucatzyl. Un paciente (1,1 %) experimentó ICANS de grado 4. Los síntomas más frecuentes incluyeron estado de confusión (9,4 %) y temblor (4,7 %).

En el estudio FELIX, la mayoría de los pacientes que experimentaron ICANS (89,7 %) y todos los pacientes que experimentaron ICANS de grado ≥ 3 presentaron >5 % de mieloblastos en el momento del tratamiento linfodepletivo. Entre los pacientes que experimentaron ICANS de grado ≥ 3 , 5 pacientes presentaron >75 % de mieloblastos.

La mediana del tiempo hasta la aparición de los acontecimientos de ICANS fue de 12 días (intervalo: 1-31 días) con una mediana de duración de 8 días (intervalo: 1-53 días). La mediana del tiempo hasta la aparición de los acontecimientos de ICANS después de la primera perfusión y antes de la segunda perfusión fue de 8 días (intervalo: 1-10 días) y de 6,5 días (intervalo: 2-22 días) después de la segunda perfusión. Se produjo inicio del ICANS después de la segunda perfusión en la mayoría de los pacientes (62,1 %).

Veinticuatro pacientes recibieron tratamiento para ICANS. Todos los pacientes tratados recibieron dosis altas de corticoesteroides y 12 pacientes recibieron antiepilépticos de forma profiláctica (ver sección 4.4).

Citopenia prolongada

Entre el conjunto de análisis de seguridad (N = 127), la mediana del tiempo desde el día de la perfusión de Aucatzyl hasta la recuperación de neutrófilos a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y $\geq 1 \times 10^9/l$ (según los recuentos en la selección) fue de 0,8 meses y 1,9 meses, respectivamente.

Se observaron citopenias de grado ≥ 3 en el mes 1 después de la perfusión en el 68,5 % de los pacientes e incluyeron neutropenia (57,5 %) y trombocitopenia (52,0 %). Se observaron citopenias de grado 3 o superior en el mes 3 después de la perfusión de Aucatzyl en el 21,3 % de los pacientes e incluyeron neutropenia (13,4 %) y trombocitopenia (13,4 %) (ver sección 4.4).

Infecciones

Se produjeron infecciones tras la perfusión de Aucatzyl (todos los grados) en el 70,9 % de los pacientes. Se produjeron infecciones de grado 3 o 4 no relacionadas con la COVID-19 en el 44,9 % de los pacientes, incluidas infecciones por patógenos no especificados (24,4 %), bacterianas (11,0 %), septicemia (10,2 %), víricas (5,5 %) y fúngicas (4,7 %).

Se notificaron infecciones mortales por patógenos no especificados en el 0,8 % de los pacientes. Se produjo sepsis mortal en el 3,9 % de los pacientes.

Se observó neutropenia febril de grado 3 o superior en el 23,6 % de los pacientes después de la perfusión de Aucatzyl y puede ser concurrente con el SLC (ver sección 4.4).

Hipogammaglobulinemia

Se notificó hipogammaglobulinemia en el 9,4 % de los pacientes tratados con Aucatzyl, incluidos 2 casos (1,6 %) de hipogammaglobulinemia de grado 3 (ver sección 4.4).

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad humoral de Aucatzyl se midió mediante un análisis para la detección de anticuerpos antifármaco contra Aucatzyl. En el estudio FELIX, el 8,7 % de los pacientes dio positivo para anticuerpos anti-CD19 antes de la perfusión. Se detectaron anticuerpos CAR anti-CD19 inducidos por el tratamiento en el 1,6 % de los pacientes. No hay pruebas de que la presencia de anticuerpos CAR anti-CD19 preexistentes o posteriores a la perfusión afecte a la eficacia, la seguridad, la expansión inicial y la persistencia de Aucatzyl.

La inmunogenicidad celular de Aucatzyl se midió mediante un análisis de inmunoadsorción enzimática para la detección de respuestas de linfocitos T, medida mediante la producción de interferón gamma (IFN- γ) al CAR anti-CD19 de longitud completa. Sólo el 3,1 % (3/96) de los pacientes dio positivo en la lectura de inmunogenicidad celular (IFN- γ) después de la perfusión. No hay pruebas de que la inmunogenicidad celular afecte a la cinética de la expansión inicial y la persistencia de Aucatzyl, ni a la seguridad o eficacia de Aucatzyl.

Neoplasias malignas secundarias

Se han notificado las siguientes reacciones adversas después del tratamiento con otros productos de linfocitos T con CAR, que también podrían producirse después del tratamiento con Aucatzyl: neoplasia maligna secundaria de origen en los linfocitos T.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Durante los estudios clínicos, se observaron casos de sobredosis en la administración de la primera dosis en el 3,9 % de los pacientes. Los 5 pacientes tenían una carga tumoral alta y debían haber recibido una primera dosis de 10×10^6 , pero habían recibido una dosis más alta entre 68 y 103×10^6 linfocitos T con CAR. Se observaron SLC, ICANS y LHH, incluidos acontecimientos graves, en pacientes que experimentaron sobredosis. En caso de sospecha de sobredosis, cualquier reacción adversa se debe tratar de acuerdo con las directrices proporcionadas (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, terapia génica y de células antineoplásicas, código ATC: L01XL12.

Mecanismo de acción

Obecabtagén autoleucel es una inmunoterapia autóloga que consiste en los propios linfocitos T del paciente diseñados para expresar un CAR que reconoce células CD19 dentro del objetivo a través del dominio de unión murino del hibridoma CAT13.1E10 (CAT). La participación de los linfocitos T con CAR anti-CD19 (CAT) con células diana expresadas en CD19, como las células cancerosas y los

linfocitos B normales, conduce a la activación de los linfocitos T con CAR anti-CD19 (CAT) y a la señalización posterior a través del dominio CD3-zeta. La proliferación y persistencia de los linfocitos T con CAR anti-CD19 (CAT) tras la activación se ven potenciadas por la presencia del dominio coestimulador 4-1BB. Esta unión a CD19 da lugar a la actividad antitumoral y a la destrucción de las células diana que expresan CD19.

Los estudios demuestran que obecabtagén autoleucel tiene una tasa de eliminación rápida de $3,1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ de su dominio de unión a CD19.

Efectos farmacodinámicos

Se evaluaron las concentraciones séricas de citocinas como IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ y factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos antes y hasta 3 meses después de la perfusión de obecabtagén autoleucel. Se observó una elevación máxima de las citocinas plasmáticas en el día 28 de la perfusión de obecabtagén autoleucel y los niveles volvieron a los valores iniciales en el mes 3.

Debido al efecto sobre la diana del obecabtagén autoleucel, se espera un periodo de aplasia de linfocitos B.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de obecabtagén autoleucel se basa en los resultados del estudio FELIX (número EU CT 2024-512903-38-00), un estudio en fase Ib/II abierto, multicéntrico y de un solo grupo de obecabtagén autoleucel en pacientes adultos con LLA B r/r.

El criterio de valoración principal de la cohorte IIA fue la tasa de remisión completa global definida como la proporción de pacientes que lograron la remisión completa (RC) o la remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) evaluada por un comité independiente de revisión de la respuesta (CRRI) y los criterios de valoración secundarios incluyeron la duración de la remisión (DR), la tasa de remisión completa (TRC) y la proporción de pacientes que lograron una respuesta negativa de enfermedad residual mínima (ERM).

Los pacientes del estudio fundamental eran adultos (≥ 18 años) con LLA B CD19+ r/r, presencia de ≥ 5 % de mieloblastos en la selección y expresión confirmada de CD19 después del tratamiento con blinatumomab. El estado de recidivante o resistente al tratamiento se definió como: enfermedad refractaria primaria, primera recidiva tras una remisión que duró ≤ 12 meses, leucemia linfoblástica aguda (LLA) r/r después de 2 o más líneas previas de tratamiento sistémico, o LLA r/r al menos más de 3 meses después del TCMH alógeno. Los pacientes con LLA positiva para el cromosoma Filadelfia fueron elegibles si eran intolerantes o habían experimentado fracaso del tratamiento después de dos líneas de tratamiento con cualquier inhibidor de la tirosina quinasa (tyrosine kinase inhibitor, TKI) o tras una línea de tratamiento con un TKI de segunda generación, o si el tratamiento con TKI estaba contraindicado. Se excluyó a los pacientes con tratamiento previo dirigido a CD19 distinto de blinatumomab. El tratamiento consistió en quimioterapia linfodepletiva seguida de obecabtagén autoleucel como perfusión de dosis dividida con una dosis objetivo total de 410×10^6 linfocitos T viables con CAR dirigidos a CD19 (ver sección 4.2).

En la cohorte fundamental IIA, 113 pacientes se sometieron a leucaféresis (conjunto de leucaféresis) y 94 (83,2 %) pacientes recibieron tratamiento con al menos una perfusión de obecabtagén autoleucel (conjunto de perfusión): 19 pacientes interrumpieron el tratamiento sin recibir perfusión por motivos relacionados con la muerte (12 pacientes), reacción adversa (septicemia neutropénica relacionada con la enfermedad subyacente [1 paciente]) y decisión del médico (1 paciente). Cinco de 113 pacientes que se sometieron a leucaféresis (4,4 %) no recibieron perfusión de obecabtagén autoleucel debido a problemas relacionados con la fabricación.

La mediana de edad de los 94 pacientes perfundidos fue de 50 años; de ellos, 83 pacientes tenían 26 años o más. La distribución por sexos de pacientes de ambos sexos en los que se administró

obecabtagén autoleucel fue idéntica con 47 hombres y 47 mujeres. Setenta pacientes eran de raza blanca (74,5 %); 29 pacientes (30,9 %) eran de etnia hispana o latina (Tabla 5).

Ochenta y ocho pacientes (93,6 %) recibieron tratamiento puente (p. ej., quimioterapia, inotuzumab ozogamicina, TKI) entre la leucoféresis y la quimioterapia linfodepletiva para controlar la carga tumoral. Todos los pacientes recibieron la perfusión de obecabtagén autoleucel el día 1 y fueron hospitalizados hasta el día 10 como mínimo.

Tabla 5: Características demográficas y relacionadas con la enfermedad iniciales para el estudio FELIX (cohorte IIA)

	Conjunto de perfusión (N = 94)	Conjunto de leucaféresis (N = 113)
Mediana de edad, intervalo (años)	50 (20 – 81)	49 (20 – 81)
Categoría de edad (años), n (%)		
≥18 años y ≤25 años	11 (11,7)	13 (11,5)
≥25 años	83 (88,3)	100 (88,5)
Sexo, n (H/M)	47 H/47 M	61 H/52 M
Raza, n (%)		
Caucásico	70 (74,5)	87 (77,0)
Estado de cromosoma Filadelfia positivo (positivo para BCR-ABL), n (%)	25 (26,6)	26 (23,0)
Mediana de líneas previas de tratamiento, n (intervalo)	2 (1 – 6)	2 (1 – 6)
≥3 líneas previas, n (%)	29 (30,9)	35 (31,0)
Resistente a la última línea de tratamiento anterior, n (%)	51 (54,3)	60 (53,1)
TCMH previo, n (%)	36 (38,3)	43 (38,1)
Blinatumomab previo, n (%)	33 (35,1)	42 (37,2)
Inotuzumab previo, n (%)	30 (31,9)	37 (32,7)
Porcentaje de mieloblastos en la linfodepleción, mediana (intervalo)	43,5 (0-100)	43,5 (0-100)
% mieloblastos en linfodepleción, n (%)		
>75 %	30 (31,9)	30 (26,5)
>20 % a 75 %	27 (28,7)	27 (23,9)
De 5 a 20 %	14 (14,9)	14 (12,4)
<5 %	23 (24,5)	23 (20,4)
No disponible	0	19 (16,8)
Enfermedad extramedular en la linfodepleción, n (%)	19 (20,2)	21 (18,6)

ABL = leucemia murina de Abelson (Abelson murine leukaemia); BCR = región del grupo del punto de ruptura (breakpoint cluster region); MO = médula ósea; M = mujer; TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas; H = hombre.

El análisis principal de la eficacia se evaluó en pacientes que recibieron al menos una perfusión de obecabtagén autoleucel (conjunto de perfusión) en la cohorte fundamental IIA del estudio FELIX (Tabla 6). De los 94 pacientes del conjunto de perfusión, la mediana de la dosis recibida fue de 410×10^6 linfocitos T viables con CAR dirigidos a CD19 (intervalo: $10\text{--}480 \times 10^6$ linfocitos T viables con CAR dirigidos a CD19). Ochenta y cinco pacientes (90,4 %) recibieron la dosis objetivo total de 410×10^6 linfocitos T viables con CAR dirigidos a CD19. Seis pacientes (6,4 %) recibieron sólo la primera dosis, principalmente debido a reacciones adversas (3,2 %), progresión de la enfermedad (1,1 %), problemas relacionados con la fabricación (1,1 %) y muerte (1,1 %). La mediana del tiempo de fabricación desde la recepción de la leucoféresis hasta la certificación del producto fue de 20 días (intervalo: 17-43 días) y la mediana del tiempo desde la leucoféresis hasta la perfusión de obecabtagén autoleucel fue de 35,5 días (intervalo: 25-92 días). La mediana del seguimiento (duración desde la primera perfusión hasta la fecha de corte de los datos del 7 de febrero de 2024) fue de 20,25 meses (intervalo: 13-30 meses).

La tasa de resultados secundarios negativos para ERM entre los sujetos con tasa de remisión global (TRG = RC o RCi) se evaluó mediante secuenciación de nueva generación, reacción en cadena de la polimerasa y citometría de flujo.

Tabla 6: Análisis de la eficacia (cohorte IIA)

	Conjunto de perfusión (N = 94)	Conjunto de leucaféresis (N = 113)
Tasa de remisión general (TRG: RC + RCi)		
n (%)	72 (76,6)	72 (63,7)
IC del 95 % (%)	(66,7, 84,7)	(54,1, 72,6)
Remisión completa (RC) en cualquier momento		
n (%)	52 (55,3)	55 (48,7)
IC del 95 % (%)	(44,7, 65,6)	(39,2, 58,3)
Tasa de ERM negativa entre RC o RCi (NGS/PCR/citometría de flujo)^a		
N ^b	72	72
n (%)	64 (88,9)	64 (88,9)
IC del 95 % (%)	(79,3, 95,1)	(79,3, 95,1)
Duración de la remisión (DR)		
N ^b	72	72
Mediana en meses ^c	14,06	14,06
IC del 95 % (intervalo en meses)	(8,18, NE)	(8,18, NE)

MO = médula ósea; MRG = mejor respuesta global después de la perfusión de AUCATZYL;

IC = intervalo de confianza; RC = remisión completa; RCi = remisión completa con recuperación incompleta de recuentos; DR = duración de la remisión; FACS = clasificación de células activadas por fluorescencia (fluorescence-activated cell sorting); ERM = enfermedad residual mínima;

CRRi = Comité independiente de revisión de la respuesta; NE = no estimable; NGS = secuenciación de nueva generación (next-generation sequencing); TRG = tasa de remisión global; PCR = reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reaction); TCM = trasplante de células madre.

^a Pacientes en remisión según el CRRi con MO negativa para ERM según el ClonoSEQ NGS/PCR/FACS central.

^b Pacientes que lograron una MRG de RC o RCi.

^c Con censura para TCM y otro tratamiento nuevo contra el cáncer.

Entre los pacientes de 26 años o más del conjunto de perfusión (N = 83), la TRG fue del 78,3 % (IC [intervalo de confianza] del 95 %: 67,9, 86,6) con una tasa de RC del 57,8 % (IC del 95 %: 46,5, 68,6). La mediana de la DR fue de 14,1 meses (IC del 95 %: 8,1, NE [no estimable] en los pacientes que respondieron.

Entre los pacientes que recibieron la dosis total recomendada de 410×10^6 linfocitos T viables con CAR, la tasa de TRG fue del 81,2 % con una tasa de RC del 61,2 %. La mediana de la DR fue de 14,1 meses (IC del 95 %: 8,2, NE) en los pacientes que respondieron. En 9 pacientes (9,6 %) que no recibieron la dosis objetivo, incluidos 6 pacientes que sólo recibieron la primera dosis, la tasa de TRG fue del 33,3 % con una tasa de RC del 0 %. La mediana de la DR fue de 5,2 meses (IC del 95 %: NE, NE) en los pacientes con respuesta (RCi).

En el caso de los pacientes que recibieron ambas dosis (N = 88; 93,6 %), los pacientes que recibieron una primera dosis inferior de 10×10^6 células (>20 % de mieloblastos, carga alta de la enfermedad, N = 56) tuvieron una TRG numéricamente inferior (75,0 %; IC del 95 %: 61,6, 85,6) que los pacientes que recibieron una primera dosis superior de 100×10^6 células (≤ 20 % de mieloblastos, carga baja de la enfermedad, N = 32) (87,5 %; IC del 95 %: 71,0, 96,5). La mediana de la DR fue de 12,5 meses (IC del 95 %: 7,1, NE) en los pacientes con respuesta que recibieron una primera dosis inferior de 10×10^6 células y de 14,2 meses (IC del 95 %: 10,7, NE) en los pacientes con respuesta que recibieron una primera dosis superior de 100×10^6 células.

Entre los pacientes que experimentaron una recidiva antes del inicio de nuevos tratamientos antineoplásicos, el 46,4 % presentó una recidiva negativa para CD19, el 10,7 % tuvo una recidiva mixta para CD19 y el 42,9 % tuvo una recidiva positiva para CD19.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Aucatzyl en todos los grupos de la población pediátrica con LLA B. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Cinética celular

Se evaluó la farmacocinética (FC) de obecabtagén autoleucel en 94 pacientes con LLA B CD19+ r/r que recibieron una mediana de dosis de 410×10^6 linfocitos T viables con CAR anti-CD19 (intervalo: $10\text{--}480 \times 10^6$ linfocitos T viables con CAR anti-CD19).

Se produjo una expansión rápida después de la perfusión de la primera dosis en la mayoría de los pacientes y continuó después de la segunda dosis hasta la mediana del tiempo de expansión máxima hasta el pico ($T_{\text{máx.}}$) en el día 14 (intervalo: 2-55 días).

La disminución de las concentraciones de linfocitos T con CAR comenzó poco después del día 28 y alcanzó una concentración estabilizada desde el mes 6; se observó una persistencia máxima a los 27,7 meses.

Por lo general, se observó un nivel elevado de expansión independientemente del estado de respuesta (RC/RCi frente a sin RC/sin RCi). Un total del 84,6 % (22/26) de los pacientes que presentaban remisión continua presentaban persistencia de linfocitos T con CAR en la última evaluación analítica.

Tabla 7: Resumen de los parámetros FC en sangre periférica por MRG (cohorte IIA, conjunto de perfusión)

Parámetro métrico	Mejor respuesta global		Global (N = 94)
	RC/RCi (N = 72)	Sin RC/RCi (N = 22)	
$C_{\text{máx.}}$ (copias/ μg de ADN)			
N	72	22	94
Media geométrica (Geo-CV%)	117 381 (206,0)	107 465 (832,7)	114 982 (287,6)
Intervalo (mín. - máx.)	2120-478 000	129-600 000	129-600 000
$T_{\text{máx.}}$ (días)			
N	72	22	94
Mediana	14	17	14
Intervalo (mín. - máx.)	2-55	6-28	2-55
$AUC_{(0-28\text{d})}$ (copias/ μg de ADN*días)			
N	68	14	82
Media geométrica (Geo-CV%)	1 089 908 (236,0)	1 404 899 (186,4)	1 138 188 (225,6)
Intervalo (mín. - máx.)	17 900-6 730 000	176 000-7 230 000	17 900-7 230 000

$AUC_{(0-28d)}$ = área bajo la curva de concentración-tiempo desde el día 0 hasta el día 28; MRG = mejor respuesta global; $C_{máx.}$ = concentración máxima; RC = remisión completa; RCi = remisión completa con recuperación incompleta de recuentos; ADN = ácido desoxirribonucleico; Geo-CV% = coeficiente de variación geométrica; FC = farmacocinética; $T_{máx.}$ = tiempo hasta la concentración máxima.

Los pacientes que recibieron una primera dosis dividida de 10×10^6 células (>20 % de blastos) mostraron una mayor expansión de los linfocitos T con CAR ($C_{máx.}$ y AUC_{0-28d}) en comparación con los pacientes que recibieron una primera dosis dividida de 100×10^6 células (≤ 20 % de blastos). A su vez, los pacientes con una gran expansión tendían a tener mayores tasas de SLC e ICANS. Por lo tanto, una carga tumoral elevada es el principal factor de riesgo de aparición de SLC e ICANS.

En el estudio FELIX, la mediana del peso corporal fue de 75,75 kg (rango: 42,6-230,6 kg). El perfil FC fue comparable entre los pacientes con un peso corporal más bajo (<75,75 kg) y más alto ($\geq 75,75$ kg).

Poblaciones especiales

El sexo o la edad (menos de 65 años, entre 65 y 74 años, y entre 75 y 84 años) no tuvieron un impacto significativo en la FC de Aucatzyl ($C_{máx.}$, AUC_{0-28d} o persistencia).

Los datos de la población no blanca (Tabla 5) son demasiado limitados para extraer conclusiones sobre el impacto de la raza en los parámetros FC.

No se realizaron estudios de insuficiencia hepática y renal de Aucatzyl.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aucatzyl está compuesto por linfocitos T humanos modificados genéticamente; por lo tanto, no hay ensayos representativos *in vitro*, modelos *ex vivo* o modelos *in vivo* que puedan abordar con precisión las características toxicológicas del producto humano. Por lo tanto, no se realizaron estudios tradicionales de toxicología utilizados para el desarrollo de medicamentos.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad o genotoxicidad con Aucatzyl. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de Aucatzyl sobre la fertilidad, la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Edetato disódico

Tampón fosfato salino (phosphate buffered saline, PBS): fosfato de dihidrógeno potásico, cloruro sódico, fosfato disódico, cloruro potásico, agua para inyecciones

Solución de albúmina humana

Dimetilsulfóxido (DMSO)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

6 meses a ≤ -150 °C.

Una vez descongelado: 1 hora a temperatura ambiente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Aucatzyl debe conservarse en la fase de vapor del nitrógeno líquido ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) y debe permanecer congelado hasta que el paciente esté listo para el tratamiento, a fin de garantizar la disponibilidad de células viables para administrarlas al paciente. El medicamento descongelado no debe volver a congelarse. El producto no se debe irradiar antes ni durante su uso, ya que podría provocar la inactivación del producto.

Para las condiciones de conservación y la duración tras la descongelación del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Bolsa(s) de perfusión de acetato de vinilo de etileno con un tubo de llenado sellado y 2 puertos de adición disponibles, que contienen dispersión celular de 10-20 ml (bolsas de 50 ml) o 30-70 ml (bolsas de 250 ml). Una pauta de tratamiento individual incluye 3 o más bolsas de perfusión para la dosis total de 410×10^6 linfocitos T viables con CAR anti-CD19. Cada bolsa de perfusión se envasa individualmente dentro de un envoltorio exterior en un cartucho de metal. Los casetes metálicos se empaquetan en un kit de embalaje criogénico modular ModPak. En un solo ModPak se pueden colocar hasta 4 casetes. Es posible que se necesiten dos ModPak para transportar el número máximo de 7 casetes.

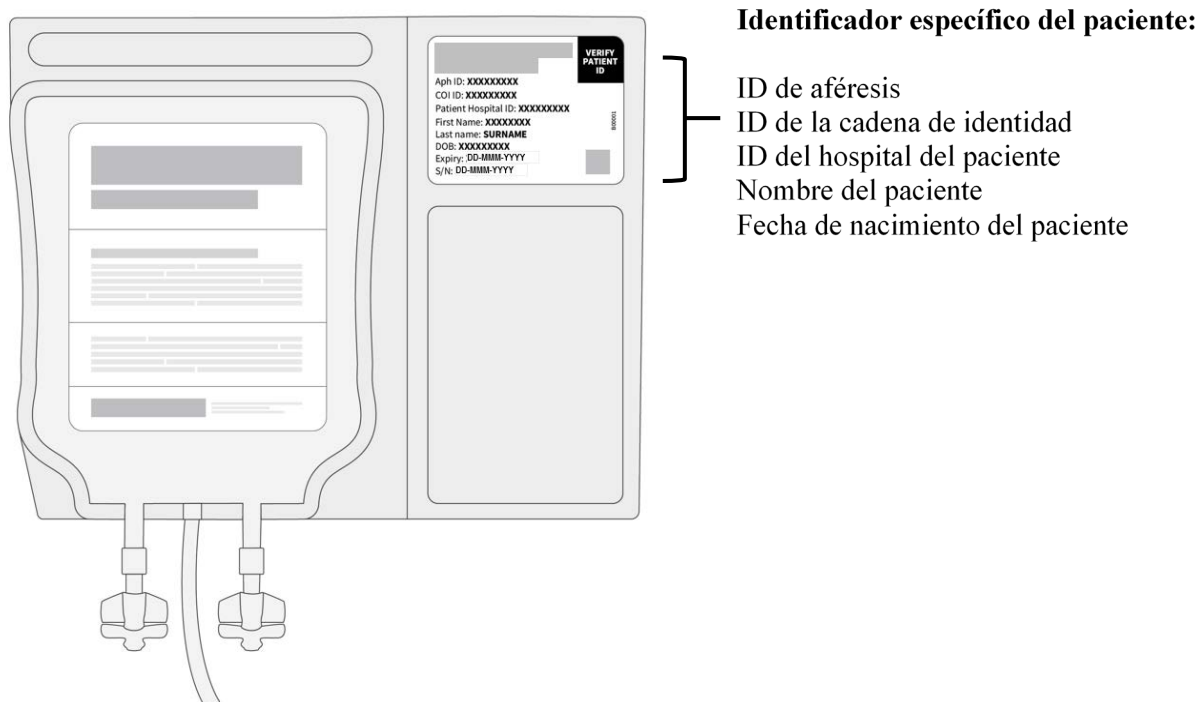
6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El producto no se debe irradiar antes ni durante su uso, ya que podría provocar la inactivación del producto.

Recepción y conservación de Aucatzyl

- Aucatzyl se suministra en la fase de vapor de un recipiente criogénico de nitrógeno líquido ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$).
- Confirme la identidad del paciente. Abra el recipiente criogénico, recupere el RfIC y el/los casetes de metal. Abra el/los casete(s) de metal para recuperar las bolsas de perfusión en su envoltorio exterior transparente. La identidad del paciente debe coincidir con los identificadores del paciente en el RfIC de Aucatzyl situado en el interior del recipiente criogénico y en las etiquetas de las bolsas de perfusión (ver Figura 2).
- El tiempo fuera del entorno de la fase de vapor del nitrógeno líquido se debe mantener al mínimo absoluto para evitar la descongelación prematura del producto (se recomienda no superar los 90 segundos).
- Cuando la identidad del paciente no coincide con el RfIC o con la etiqueta: No perfunda el producto. Póngase en contacto con Autolus en el 00800 0825 0829 si hay discrepancias entre las etiquetas y los identificadores del paciente.
- Conserve la(s) bolsa(s) de perfusión en el casete de metal, transfiera Aucatzyl a la fase de vapor del nitrógeno líquido de acceso controlado en el centro para su almacenamiento a $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (hasta que esté listo para su transferencia, descongelación y perfusión).

Figura 2: Identificadores específicos del paciente



Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Aucatzyl debe transportarse dentro del centro de tratamiento en recipientes cerrados, a prueba de rotura y a prueba de fugas.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas genéticamente modificadas. Los profesionales sanitarios que manipulen Aucatzyl deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes, ropa de protección y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Planificación previa a la preparación de Aucatzyl

El RfIC específico del lote del paciente y el Planificador posológico se proporcionarán en el recipiente criogénico.

Confirme que los identificadores del paciente en el RfIC y las bolsas de perfusión coinciden (ver Figura 2).

1. Asegúrese de que los resultados de la evaluación de la MO del paciente estén disponibles (ver sección 4.2, Evaluación de la médula ósea).
2. El Planificador posológico de Aucatzyl, suministrado con el RfIC, ayuda a determinar la pauta posológica adecuada que se administrará el día 1 (3 días ± 1 día] después de completar la quimioterapia linfodepletiva) y el día 10 (± 2 días). Registre la siguiente información en el Planificador posológico:
 - a. El porcentaje de blastos de la evaluación de la MO del paciente.
 - b. El/los número(s) de serie de la bolsa de Aucatzyl; el número de tipo de bolsa necesario para cada dosis; y el volumen especificado para administrar mediante jeringa (para la dosis de 10×10^6) transcrito del RfIC.
3. La cumplimentación del Planificador posológico de Aucatzyl guiará al médico responsable del tratamiento en cuanto al número de bolsas y la dosis respectiva requerida, y la preparación de Aucatzyl para la dosis del día 1 y del día 10 (± 2 días), ver Figura 1.

Transferir y descongelar antes de la perfusión

- Utilizando el Planificador posológico cumplimentado como orientación, transfiera SÓLO el/los casete(s)/bolsa(s) de perfusión necesarios para el día de administración dado del lugar de conservación de nitrógeno líquido en fase de vapor en el centro a un recipiente de transferencia adecuado (es decir, un recipiente de criotransporte de nitrógeno líquido en fase de vapor, manteniendo una temperatura ≤ -150 °C) para su transporte a la ubicación de descongelación de la bolsa.
- Transfiera los casetes necesarios uno a uno, confirmando los números de serie de la bolsa de Aucatzyl y los identificadores del paciente en cada etiqueta de la bolsa de perfusión (ver Figura 1).
- El tiempo fuera del entorno de la fase de vapor del nitrógeno líquido se debe mantener al mínimo absoluto para evitar la descongelación prematura del producto (se recomienda no superar los 90 segundos).
- Si se ha requerido más de una bolsa de perfusión en un día de administración determinado, descongele cada bolsa de perfusión de una en una; no retire las bolsas posteriores del almacenamiento en la fase de vapor del nitrógeno líquido (≤ -150 °C) hasta que se complete la perfusión de la bolsa anterior.
- Deje la bolsa de perfusión de Aucatzyl en su envoltorio exterior y descongele a 37 °C al baño maría o con un dispositivo de descongelación hasta que no queden grumos congelados visibles en la bolsa de perfusión. Cada bolsa se debe masajear suavemente hasta que las células se hayan descongelado. La descongelación de cada bolsa de perfusión tarda entre 2 y 8 minutos. Retire del baño maría o del dispositivo de descongelación inmediatamente después de finalizar la descongelación. Retire con cuidado la bolsa de perfusión del envoltorio exterior para evitar dañar la bolsa y los puertos.
- Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para dispersar los grumos de material celular y administrarlo inmediatamente al paciente.
- No vuelva a congelar ni refrigerar el producto descongelado.

Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre la manipulación de materiales de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Aucatzyl deben descontaminarse con un desinfectante adecuado.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con Aucatzyl (residuos sólidos y líquidos) deben manipularse y eliminarse como residuos potencialmente infecciosos de conformidad con las orientaciones locales sobre la manipulación de material de origen humano.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1951/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Autolus Limited
(The Nucleus)
Marshgate
Stevenage SG1 1FR
Reino Unido

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Elementos clave:

Disponibilidad de tocilizumab y cualificación del centro

El TAC se asegurará de que los hospitales y sus centros asociados que dispensen Aucatzyl estén cualificados de acuerdo con el programa de distribución controlada acordado mediante lo siguiente:

- Garantizando el acceso inmediato en el centro al tocilizumab por paciente antes de la perfusión de Aucatzyl. En el caso excepcional de que no se disponga de tocilizumab, el centro de tratamiento debe tener acceso a medidas alternativas adecuadas en lugar de tocilizumab para tratar el SLC.
- Garantizando que los profesionales sanitarios (PS) implicados en el tratamiento de un paciente hayan completado el programa educativo.

Herramientas de asesoramiento educativo/de seguridad

Antes del lanzamiento de Aucatzyl en cada Estado miembro, el TAC debe acordar el contenido y formato de los materiales formativos con la autoridad nacional competente.

Guía para el profesional sanitario

El TAC se asegurará de que en cada Estado miembro donde se comercialice Aucatzyl, todos los PS que deban prescribir, dispensar y administrar Aucatzyl recibirán un documento orientativo para:

- supervisar y tratar el SLC y los signos y síntomas neurológicos
- supervisar y gestionar ICANS
- garantizar que las reacciones adversas graves que sugieren SLC o ICANS se comuniquen de forma suficiente y apropiada
- asegurarse de que haya un acceso inmediato durante 24 horas a tocilizumab, un inhibidor del receptor de IL-6, antes de la perfusión de Aucatzyl. En el caso excepcional de que no se disponga de tocilizumab, el centro de tratamiento debe tener acceso a medidas alternativas adecuadas en lugar de tocilizumab para tratar el SLC.
- proporcionar información sobre el riesgo de sobredosis y errores de medicación
- proporcionar información sobre el riesgo de neoplasia maligna secundaria de origen en los linfocitos T
- proporcionar información sobre la seguridad y la eficacia en estudios de seguimiento a largo plazo y la importancia de contribuir a dichos estudios

Tarjeta de información para el paciente

Para comunicar y explicar a los pacientes:

- los riesgos de SLC e ICANS, asociados a Aucatzyl
- la necesidad de notificar los síntomas al médico encargado de su tratamiento inmediatamente
- la necesidad de permanecer cerca del lugar (a un máximo de 2 horas de viaje) donde se recibió Aucatzyl durante al menos 4 semanas después de la perfusión de Aucatzyl
- que el paciente no puede donar órganos ni sangre
- la necesidad de llevar la tarjeta de información para el paciente en todo momento

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Para caracterizar mejor la seguridad y la eficacia a largo plazo de Aucatzyl en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B recidivante o resistente, el TAC realizará y enviará los resultados de un estudio de seguimiento a largo plazo de pacientes tratados previamente con obecabtagén autoleucel, según un protocolo acordado.	30 de junio de 2039
Estudio de seguridad posautorización intervencionista: para caracterizar mejor la seguridad y la eficacia a largo plazo de Aucatzyl en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B recidivante o resistente, el TAC realizará y enviará los resultados de un estudio prospectivo, según un protocolo acordado.	30 de junio de 2045

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Para confirmar la eficacia y la seguridad a largo plazo de Aucatzyl en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B recidivante o resistente, el TAC deberá presentar los resultados finales del estudio clínico FELIX, un estudio abierto, de un solo grupo de fase Ib/II de obecabtagén autoleucel en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B recidivante o resistente.	30 de junio de 2029
Para confirmar la eficacia y la seguridad de Aucatzyl en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B recidivante o resistente, el TAC enviará los resultados de un estudio prospectivo y no intervencionista que investiga la eficacia y la seguridad basándose en datos del mismo registro utilizado para caracterizar la seguridad y la eficacia a largo plazo de Aucatzyl, según un protocolo acordado.	31 de julio de 2030

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DEL MODPAK

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aucatzyl 410×10^6 células dispersión para perfusión
Obecabtagén autoleucel (linfocitos T viables con CAR)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Los linfocitos T humanos enriquecidos autólogos se transdujeron *ex vivo* con un vector lentivírico para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19.

Este medicamento contiene células de origen humano.

Contiene: 410×10^6 linfocitos T viables con CAR a una concentración dependiente del lote.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: edetato disódico, dihidrógeno fosfato de potasio, cloruro sódico, fosfato disódico, cloruro potásico, agua para inyecciones, dimetilsulfóxido, solución de albúmina humana. Consulte el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión.

La dosis objetivo puede suministrarse en uno o dos ModPaks. Cada ModPak puede contener hasta 4 casetes con diferentes configuraciones de bolsa.

Paquete 1/1.

Paquete 1/2.

Paquete 2/2.

Lea el Certificado de liberación para perfusión antes de su uso.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Lea el Certificado de liberación para perfusión antes de su uso.

Consulte el Planificador posológico para obtener orientación sobre la pauta posológica adecuada específica del paciente.

Vía intravenosa.

DETÉNGASE Verifique el identificador del paciente.

NO utilice un filtro leucodepletivo.

NO irradie.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Sólo para uso autólogo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Enviar y conservar en fase de vapor de nitrógeno líquido a $\leq -150^{\circ}\text{C}$. Usar en el plazo de 1 hora después de la descongelación. No volver a congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células humanas. El medicamento que no se utilice o el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1951/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

ID de Aph:
ID de COI:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

19. INFORMACIÓN DE LA CADENA DE SUMINISTRO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR (CASETE)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aucatzyl 410×10^6 células dispersión para perfusión
Obecabtagén autoleucel (linfocitos T viables con CAR)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Los linfocitos T humanos enriquecidos autólogos se transdujeron *ex vivo* con un vector lentivírico para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19.

Este medicamento contiene células de origen humano.

Contiene:

$\leq 100 \times 10^6$ linfocitos T viables con CAR a una concentración dependiente del lote.

100×10^6 linfocitos T viables con CAR a una concentración dependiente del lote.

$\leq 300 \times 10^6$ linfocitos T viables con CAR a una concentración dependiente del lote.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: edetato disódico, dihidrógeno fosfato de potasio, cloruro sódico, fosfato disódico, cloruro potásico, agua para inyecciones, dimetilsulfóxido, solución de albúmina humana. Consulte el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión.

Configuración de bolsa de 10×10^6 .
10 ml por bolsa.

Configuración de bolsa de 100×10^6 .
10-20 ml por bolsa.

La dosis puede suspenderse en una o más bolsas de perfusión.

Configuración de bolsa de 100×10^6 .
30-70 ml por bolsa.

Configuración de bolsa de 300×10^6 .
30-70 ml por bolsa.

La dosis puede suspenderse en una o más bolsas de perfusión.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Extraiga el volumen especificado a través de la jeringa (configuración de bolsa de 10×10^6)

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Lea el Certificado de liberación para perfusión antes de su uso.

Consulte el Planificador posológico para obtener orientación sobre la pauta posológica adecuada específica del paciente.

Vía intravenosa.

DETÉNGASE Verifique el identificador del paciente.

NO utilice un filtro leucodepletivo.

NO irradie.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO
--

Sólo para uso autólogo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

Enviar y conservar en fase de vapor de nitrógeno líquido a $\leq -150^{\circ}\text{C}$. Usar en el plazo de 1 hora después de la descongelación. No volver a congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA
--

Este medicamento contiene células humanas. Los medicamentos no utilizados o los materiales de desecho deben eliminarse de acuerdo con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/25/1951/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO
--

ID de Aph:
ID de COI:
ID del hospital:
Nombre:
Apellidos:
Fecha de nacimiento:
S/N:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

BOLSA DE PERFUSIÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Aucatzyl 410×10^6 células dispersión para perfusión
Obecabtagén autoleucel (linfocitos T viables con CAR)
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Extraiga el volumen especificado a través de la jeringa (configuración de bolsa de 10×10^6).

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Lea el Certificado de liberación para perfusión antes de su uso.
NO utilice un filtro leucodepletivo.
NO irradie.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

ID de Aph:
ID de COI:
ID del hospital:
Nombre:
Apellidos:
Fecha de nacimiento:
S/N:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Configuración de bolsa de 10×10^6 .
10 ml por bolsa.
Contiene: $\leq 100 \times 10^6$ linfocitos T viables con CAR.

Configuración de bolsa de 100×10^6 .
10-20 ml por bolsa.
Contiene: $\leq 100 \times 10^6$ linfocitos T viables con CAR.
La dosis puede suspenderse en una o más bolsas de perfusión.

Configuración de bolsa de 100×10^6 .
30-70 ml por bolsa.
Contiene: 100×10^6 linfocitos T viables con CAR.

Configuración de bolsa de 300×10^6 .
30-70 ml por bolsa.

Contiene: $\leq 300 \times 10^6$ linfocitos T viables con CAR.
La dosis puede suspenderse en una o más bolsas de perfusión.

6. OTROS

DETÉNGASE Verifique el identificador del paciente.

Sólo para uso autólogo.

INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL CERTIFICADO DE LIBERACIÓN PARA PERFUSIÓN (RfIC) INCLUIDO CON CADA ENVÍO PARA UN PACIENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aucatzyl 410×10^6 células dispersión para perfusión
Obecabtagén autoleucel (linfocitos T viables con CAR)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Linfocitos T humanos enriquecidos autólogos transducidos *ex vivo* con un vector lentivírico para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19.

3. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES, Y DOSIS DEL MEDICAMENTO
--

Dosis objetivo	410×10^6 linfocitos T viables con CAR anti-CD19
-----------------------	--

Configuración de la bolsa: 10×10^6 linfocitos T viables con CAR anti-CD19 (bolsa azul)		
Número de serie de la bolsa DP		
Número de bolsas para la dosis de 10×10^6	1	Bolsa
Volumen por bolsa	10	ml
Número de linfocitos T viables con CAR anti-CD19 en la bolsa		$\times 10^6$
Volumen que se debe administrar mediante jeringa 10×10^6 linfocitos T viables con CAR anti-CD19		ml

Configuración de la bolsa: 100×10^6 linfocitos T viables con CAR anti-CD19 (bolsa naranja)		
Número(s) de serie de la bolsa DP		
Número de bolsas necesarias para la dosis de 100×10^6		Bolsa(s)
Volumen por bolsa		ml
Número de linfocitos T viables con CAR anti-CD19 en cada bolsa		$\times 10^6$
Volumen que se debe administrar mediante perfusión	Bolsa(s) completa(s)	

Configuración de la bolsa: 300×10^6 linfocitos T viables con CAR anti-CD19 (bolsa roja)		
Número(s) de serie de la bolsa DP		
Número de bolsas necesarias para la dosis de 300×10^6		Bolsa(s)
Volumen por bolsa		ml
Número de linfocitos T viables con CAR anti-CD19 en cada bolsa		$\times 10^6$
Volumen que se debe administrar mediante perfusión	Bolsa(s) completa(s)	

4. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía intravenosa.

DETÉNGASE Verifique el identificador del paciente.

NO utilice un filtro leucodepletivo.

NO irradie.

Consulte el Planificador posológico para obtener orientación sobre la pauta posológica adecuada específica del paciente.

5. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Guarde este documento y téngalo a mano cuando se prepare para la administración de Aucatzyl.

Sólo para uso autólogo.

Para cualquier consulta urgente, póngase en contacto con Programación del paciente de Autolus en el 00800 0825 0829.

6. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Enviar y conservar en la fase de vapor de nitrógeno líquido ($\leq -150^{\circ}\text{C}$).

Usar en el plazo de 1 hora después de la descongelación.

No refrigerar ni volver a congelar el medicamento descongelado.

7. FECHA DE CADUCIDAD

Fecha de caducidad del producto:

8. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. El medicamento que no se utilice o el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

9. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

ID de la cadena de identidad (CoI): CHG2344

Código europeo único:

Identificador de aféresis:

ID del hospital del paciente:

Nombre del paciente:

Inicial del segundo nombre del paciente:

Apellidos del paciente:

Fecha de nacimiento:

10. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Alemania

11. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/25/1951/001

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Aucatzyl 410×10^6 células dispersión para perfusión obecabtagén autoleucel (linfocitos T viables con CAR)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico le entregará una tarjeta de información para el paciente. Lea la tarjeta atentamente y siga las instrucciones que contiene.
- Muestre siempre la tarjeta de información para el paciente al médico o enfermero cuando los vea o si acude a un hospital.
- Si experimenta efectos adversos, consulte inmediatamente a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.

Contenido del prospecto

1. Qué es Aucatzyl y para qué se utiliza.
2. Qué necesita saber antes de recibir Aucatzyl.
3. Cómo se administra Aucatzyl.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Aucatzyl.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. Qué es Aucatzyl y para qué se utiliza

Aucatzyl es un producto de terapia génica que contiene el principio activo obecabtagén autoleucel. El medicamento se fabrica especialmente para usted a partir de sus propios linfocitos T. Los linfocitos T son un tipo de glóbulos blancos que son importantes para que su sistema inmunitario (las defensas del organismo) funcione correctamente.

Aucatzyl es un medicamento contra el cáncer que se utiliza en adultos de 26 años o más para tratar la leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B (LLA B), un tipo de cáncer de la sangre que afecta a los glóbulos blancos de la médula ósea, llamados linfoblastos B. Se utiliza cuando su cáncer ha reaparecido (recidivante) o no ha mejorado con el tratamiento previo (resistente al tratamiento).

El principio activo de Aucatzyl, obecabtagén autoleucel, contiene los propios linfocitos T del paciente, que se han modificado genéticamente en un laboratorio para que produzcan una proteína llamada receptor de antígeno quimérico (chimeric antigen receptor, CAR). El CAR puede unirse a otra proteína de la superficie de las células cancerosas llamada CD19. Cuando a un paciente se le administra una perfusión (goteo) con Aucatzyl, los linfocitos T modificados se unen a las células cancerosas y las eliminan, lo que ayuda a eliminar el cáncer del organismo.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona Aucatzyl o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de recibir Aucatzyl

No debe recibir Aucatzyl

- Si es alérgico a alguno de los componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.
- Si no puede recibir tratamiento, llamado quimioterapia linfodepletiva, que se utiliza para reducir el número de glóbulos blancos en la sangre (ver también sección 3, Cómo se administra Aucatzyl).

Advertencias y precauciones

Aucatzyl se fabrica a partir de sus propios glóbulos blancos y sólo se le debe administrar a usted (uso autólogo).

Los pacientes tratados con Aucatzyl pueden desarrollar nuevos cánceres. Ha habido informes de pacientes que desarrollan cáncer de linfocitos T después del tratamiento con medicamentos similares. Hable con su médico si experimenta cualquier inflamación nueva de las glándulas (ganglios linfáticos) o cambios en la piel, como erupciones o bultos nuevos.

Pruebas y revisiones

Antes de recibir Aucatzyl

Su médico le hará revisiones para decidir cómo le debe administrar Aucatzyl o si necesita medicamentos adicionales (ver también sección 3, Cómo se administra Aucatzyl). Según los resultados de las pruebas, su médico podría retrasar o cambiar sus tratamientos previstos con Aucatzyl.

Su médico le hará las siguientes pruebas y revisiones:

- Comprobará si tiene problemas pulmonares, cardíacos, hepáticos o renales.
- Buscará signos de infección; cualquier infección se tratará antes de que se le administre Aucatzyl.
- Comprobará si hay signos y síntomas de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) si se ha sometido a un trasplante de células madre (un procedimiento en el que se sustituye la médula ósea de un paciente para formar nueva médula ósea) en los últimos 3 meses. La EICH se produce cuando las células trasplantadas atacan su organismo, lo que provoca síntomas como erupción cutánea, náuseas, vómitos, diarrea y deposiciones sanguinolentas.
- Comprobará si tiene o ha tenido enfermedades que afectan al sistema nervioso central. Esto incluye afecciones como epilepsia, ictus, lesiones cerebrales graves o enfermedades mentales en los últimos 3 meses.
- Comprobará si su cáncer está empeorando. Los síntomas de empeoramiento de su cáncer pueden incluir fiebre, sensación de debilidad, sangrado de las encías y hematomas.
- Comprobará si el cáncer se ha extendido al cerebro.
- Comprobará si hay ácido úrico en su sangre y cuántas células cancerosas hay en ella. Esto mostrará si es probable que desarrolle una afección llamada síndrome de lisis tumoral. Puede que se le administren medicamentos para ayudar a prevenir la afección.
- Comprobará si hay infección por hepatitis B, hepatitis C o VIH. Es posible que tenga que recibir tratamiento para cualquiera de estas infecciones antes de que se le pueda administrar Aucatzyl.
- Comprobará si se ha vacunado en las 6 semanas anteriores o tiene previsto recibir una vacuna en los próximos meses.

Informe a su médico o enfermero antes de recibir Aucatzyl si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores, o si no está seguro.

Después de recibir Aucatzyl

Informe a su médico o enfermero de inmediato o busque ayuda de urgencia sin demora si presenta alguno de los siguientes:

- Fiebre y escalofríos, tensión arterial baja y oxígeno bajo en la sangre, que pueden causar síntomas como latido cardíaco rápido o irregular y dificultad para respirar. Estos pueden ser signos de un problema grave llamado síndrome de liberación de citocinas (SLC). Consulte la sección 4 para ver otros síntomas de SLC.
- Pérdida del conocimiento o disminución del nivel de consciencia, sacudidas involuntarias (temblores), convulsiones, dificultad para hablar, arrastrar las palabras y dificultad para comprender el habla. Estos pueden ser signos de problemas graves en el sistema nervioso, llamados síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS).
- Sensación de calor, fiebre, escalofríos o tiritona, dolor de garganta o úlceras en la boca. Estos pueden ser signos de una infección que puede estar causada por niveles bajos de glóbulos blancos llamados neutrófilos.
- Sensación de mucho cansancio, debilidad y dificultad para respirar. Estos pueden ser signos de niveles bajos de glóbulos rojos (anemia).
- Hemorragia o aparición de hematomas con más facilidad. Estos pueden ser signos de niveles bajos de plaquetas en sangre, componentes que ayudan a coagular la sangre (trombocitopenia).

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores (o no está seguro), hable con su médico o enfermero.

Para minimizar los riesgos anteriores, se le supervisará para detectar efectos adversos a diario durante 14 días después de la primera perfusión. Su médico decidirá con qué frecuencia se le supervisará después de los primeros 14 días y continuará con la supervisión durante al menos 4 semanas después. Es posible que su médico necesite administrarle medicamentos adicionales para controlar los efectos adversos, p. ej., glucocorticoesteroides, tocilizumab y/o antibióticos.

Su médico controlará regularmente sus recuentos sanguíneos, ya que el número de células sanguíneas puede disminuir o, si ya es bajo, el número de células sanguíneas puede permanecer bajo.

Permanezca cerca (a un máximo de 2 horas de viaje) del centro de tratamiento donde se administró Aucatzyl durante al menos 4 semanas. Ver sección 3.

Se le pedirá que se inscriba en un estudio o registro de seguimiento a largo plazo para comprender mejor los efectos a largo plazo de Aucatzyl.

No done sangre, órganos, tejidos o células para trasplante.

Niños y adolescentes

Aucatzyl no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Aucatzyl

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico o enfermero antes de recibir Aucatzyl si:

- Está tomando cualquier medicamento que debilite su sistema inmunitario, como corticoesteroides, ya que estos medicamentos pueden interferir en el efecto de Aucatzyl.
- Ha recibido previamente un tratamiento dirigido a la proteína CD19.

Vacunas

No debe recibir ciertas vacunas llamadas vacunas de microorganismos vivos:

- En las 6 semanas anteriores a la administración del ciclo breve de quimioterapia (llamada quimioterapia linfodepletiva) para preparar su cuerpo para Aucatzyl.
- Durante el tratamiento con Aucatzyl.
- Después del tratamiento mientras el sistema inmunitario se está recuperando.

Hable con su médico si necesita recibir alguna vacuna.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir este medicamento. Esto se debe a que se desconocen los efectos de Aucatzyl en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y puede dañar al feto o al lactante.

Se le realizará una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento. Aucatzyl sólo se debe administrar si el resultado indica que no está embarazada. Debe utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Aucatzyl. Si está embarazada o cree que podría estarlo después del tratamiento con Aucatzyl, consulte a su médico inmediatamente.

Conducción y uso de herramientas y máquinas

No conduzca, use herramientas o máquinas ni participe en actividades que requieran que esté alerta durante al menos 8 semanas después de la perfusión. Aucatzyl puede causar problemas como alteración o disminución de la consciencia, confusión y convulsiones (crisis epilépticas). Ver sección 4, Posibles efectos adversos.

Aucatzyl contiene sodio, potasio y dimetilsulfóxido (DMSO)

Este medicamento contiene 1131 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en la dosis total. Esto equivale al 57 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Este medicamento contiene 39 mg de potasio por dosis, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con dietas pobres en potasio.

Aucatzyl también contiene DMSO, que puede causar reacciones alérgicas graves.

3. Cómo se administra Aucatzyl

Dar sus propias células sanguíneas para fabricar Aucatzyl

Aucatzyl se fabrica a partir de sus propios glóbulos blancos.

- Su médico le extraerá parte de la sangre a través de un tubo (catéter) que se le colocará en la vena.
- Algunos de sus glóbulos blancos se separarán de la sangre y el resto de la sangre se devolverá a su cuerpo. Esto se denomina “leucoféresis” y puede durar entre 3 y 6 horas.
- Sus glóbulos blancos se utilizan para fabricar Aucatzyl especialmente para usted. Esto puede tardar unos 21 días.

Otros medicamentos que le administrarán antes de Aucatzyl

- Del día 6 al día 3 antes de recibir Aucatzyl, se le administrará un tipo de tratamiento llamado quimioterapia linfodepletiva. Esto permitirá que los linfocitos T modificados de Aucatzyl se multipliquen en su cuerpo después de administrarle Aucatzyl. Es posible que se retrase el tratamiento con Aucatzyl en función de cómo reaccione a la quimioterapia.
- Se requiere una evaluación de la médula ósea antes de iniciar la quimioterapia linfodepletiva para determinar la cantidad de Aucatzyl que se administrará en la primera y la segunda perfusión.
- Aproximadamente 30 minutos antes de que se le administre Aucatzyl se le administrará paracetamol y difenhidramina (un antialérgico). Esto es para ayudar a prevenir las reacciones a la perfusión y la fiebre.

Cómo se administra Aucatzyl

Un médico le administrará Aucatzyl en un centro de tratamiento cualificado con experiencia en este medicamento.

- Su médico comprobará que Aucatzyl se preparó a partir de su propia sangre comprobando que la información de identificación del paciente en la bolsa de perfusión de Aucatzyl coincide con sus datos.
- Aucatzyl se administra mediante perfusión (goteo) en una vena.
- Aucatzyl se le administrará mediante 2 perfusiones separadas por aproximadamente 9 días para alcanzar la dosis objetivo total. La primera perfusión no durará más de 10 minutos. Si nota cualquier efecto secundario, informe a su médico inmediatamente. La segunda perfusión suele durar menos de una hora.
- La cantidad de Aucatzyl administrada en la primera y segunda perfusión dependerá del alcance de la leucemia. La dosis de obecabtagén autoleucel administrada en la primera y segunda perfusión se ajusta en función de la gravedad de la leucemia. Sin embargo, la dosis objetivo total permanece inalterada independientemente del avance de la leucemia.

Pregunte a su médico o enfermero si tiene dudas sobre cómo se administra Aucatzyl.

Después de administrar la primera dosis de Aucatzyl

- Permanezca cerca del centro de tratamiento (a un máximo de 2 horas de viaje) durante al menos 4 semanas.
- Se le supervisará a diario durante 14 días después de la primera perfusión para que su médico pueda comprobar que el tratamiento está funcionando y, si es necesario, ayudarle con cualquier efecto secundario, como SLC, ICANS o infecciones (ver sección 2, Advertencias y precauciones).
- Su médico evaluará si su segunda dosis de Aucatzyl continuará según lo previsto. Si experimenta algún síntoma grave, es posible que sea necesario retrasar la segunda dosis o que deba interrumpirse el tratamiento. Después de la segunda dosis, también se le debe supervisar diariamente durante 14 días después de la perfusión para detectar posibles efectos adversos como en la primera perfusión.

Si falta a una cita

Si no acude a una cita, llame a su médico o al hospital lo antes posible para reprogramarla.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Aucatzyl puede causar efectos adversos que pueden ser graves o potencialmente mortales. **Informe a su médico inmediatamente** si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos después de su perfusión de Aucatzyl:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Fiebre y escalofríos, tensión arterial baja, oxígeno bajo en la sangre, que pueden causar síntomas como latido cardíaco rápido o irregular y dificultad para respirar. Estos pueden ser signos de un problema grave llamado síndrome de liberación de citocinas (SLC). Otros síntomas del síndrome de liberación de citocinas son náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, dolor muscular, dolor articular, hinchazón, cefalea, insuficiencia cardíaca, pulmonar y renal y lesión hepática.
- Pérdida del conocimiento o disminución del nivel de consciencia, sacudidas involuntarias (temblores), convulsiones, dificultad para hablar, arrastrar las palabras y dificultad para comprender el habla. Estos pueden ser signos de problemas graves en el sistema nervioso, llamados síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS).
- Sensación de calor, fiebre, escalofríos o tiritona, úlceras en la boca o dolor de garganta. Estos pueden ser signos de infección.
- Sensación de mucho cansancio, debilidad y dificultad para respirar. Estos pueden ser signos de niveles bajos de glóbulos rojos (anemia).
- Niveles anormalmente bajos de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco (neutropenia), que puede aumentar su riesgo de infección.
- Hemorragia o aparición de hematomas con más facilidad. Estos pueden ser signos de niveles bajos de plaquetas, componentes que ayudan a la sangre a coagularse (trombocitopenia).

Si experimenta alguno de los efectos secundarios anteriores después de recibir Aucatzyl, **busque ayuda médica urgente**.

Otros posibles efectos adversos

A continuación, se enumeran otros efectos secundarios. Si estos efectos adversos se vuelven graves o intensos, o si le preocupan, informe a su médico inmediatamente.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- número bajo de glóbulos blancos (leucopenia)
- niveles bajos de linfocitos, un tipo de glóbulo blanco (linfopenia)
- neutropenia con fiebre (neutropenia febril)
- ganas de vomitar (náuseas)
- estreñimiento
- diarrea
- dolor de barriga (abdominal)
- vómitos
- cefalea
- función cerebral anormal (encefalopatía)
- mareos
- fiebre (pirexia)
- latido cardíaco rápido (taquicardia)
- tensión arterial baja (hipotensión)
- sangrado (hemorragia)
- dolor
- cansancio (fatiga)
- hinchazón (edema)

- tos
- disminución del apetito
- dolor articular (dolor musculoesquelético)
- erupción cutánea
- infección fúngica
- pérdida de peso
- problemas con la coagulación de la sangre (coagulopatía)
- niveles altos de ferritina sérica, una proteína que almacena hierro en el organismo (hiperferritinemia)
- aumento de las enzimas hepáticas observado en los análisis de sangre

Frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas

- escalofríos
- acumulación de glóbulos blancos, que dañan órganos como la médula ósea, el hígado y el bazo, y destruyen otras células sanguíneas (linfohistiocitosis hemofagocítica)
- niveles bajos de inmunoglobulinas (anticuerpos) en la sangre que provocan un alto riesgo de infección (hipogammaglobulinemia)
- inflamación del revestimiento de la boca (estomatitis)
- latido cardíaco irregular (arritmia)
- insuficiencia cardíaca
- reacción relacionada con la perfusión, incluidos síntomas como fiebre, escalofríos, erupción cutánea o dificultad para respirar
- movimientos temblorosos o sacudidas incontroladas en una o más partes del cuerpo (temblor)
- confusión (delirio)

Se ha notificado el desarrollo de nuevos tipos de cáncer que comienzan en los linfocitos T (neoplasia maligna secundaria de origen en los linfocitos T) en pacientes que utilizan otros medicamentos de linfocitos T con CAR.

Informe a su médico si tiene alguno de los efectos adversos enumerados anteriormente. Si estos efectos adversos se vuelven graves o intensos, o si le preocupan, informe a su médico inmediatamente.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Aucatzyl

Esta información está destinada únicamente a médicos.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la bolsa de perfusión después de “CAD”.

Conservar y transportar congelado en la fase de vapor de nitrógeno líquido a ≤ -150 °C. No descongele el producto hasta que esté listo para su uso. Vida útil tras la descongelación: 1 hora.

No volver a congelar.

No utilice este medicamento si la bolsa de perfusión está dañada o tiene fugas.

Se deben seguir las directrices locales sobre la manipulación de residuos de material de origen humano para el medicamento no utilizado o el material de desecho.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Aucatzyl

El principio activo es obecabtagén autoleucel. El medicamento está envasado en 3 o más bolsas de perfusión que contienen un objetivo total de 410×10^6 linfocitos T viables con CAR anti-CD19 para permitir una pauta posológica dividida.

Los demás componentes son edetato disódico, dimetilsulfóxido (DMSO), solución de albúmina humana y tampón fosfato salino (phosphate buffered saline, PBS), compuesto por dihidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, fosfato disódico, cloruro potásico y agua para preparaciones inyectables. Ver sección 2, Aucatzyl contiene sodio, potasio y dimetilsulfóxido (DMSO).

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas modificadas genéticamente.

Aspecto de Aucatzyl y contenido del envase

Aucatzyl es una dispersión para perfusión de incolora a amarillo pálido y muy opalescente. Se suministra en 3 o más bolsas de perfusión envasadas individualmente dentro de un envoltorio exterior en un cartucho de metal. Los casetes de metal se empaquetan en un ModPak, que se transporta en un recipiente criogénico.

Titular de la autorización de comercialización

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Alemania

Tel.: 00800 0825 0829 (llamada gratuita, este número es válido en todos los países de la UE)

Responsable de la fabricación

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional».

Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios: (ver sección 6.6 del Resumen de las características del producto [RCP]):

Aucatzyl está indicado para uso autólogo.

El tratamiento consiste en una dosis dividida para perfusión que contiene una dispersión de linfocitos T viables con CAR anti-CD19 en 3 o más bolsas de perfusión.

La dosis objetivo de Aucatzyl es de 410×10^6 células T viables con CAR anti-CD19 suministradas en 3 o más bolsas de perfusión.

La pauta de tratamiento consiste en una dosis dividida para perfusión que se administrará el día 1 y el día 10 (± 2 días):

- La pauta posológica se determinará por la carga tumoral evaluada mediante el porcentaje de mieloblastos a partir de una muestra obtenida en los 7 días anteriores al inicio de la linfodepleción (ver la sección siguiente: “Evaluación de la médula ósea”).
- Además, consulte el Certificado de liberación para perfusión (Release for Infusion Certificate, RfIC) y el Planificador posológico para conocer los recuentos celulares y los volúmenes reales que se deben perfundir y seleccionar la pauta posológica adecuada.

Confirme la disponibilidad de Aucatzyl antes de iniciar la pauta de quimioterapia linfodepletiva (ver sección 4.4 del RCP). El tiempo de fabricación (tiempo desde la recepción de la leucoféresis hasta la certificación del producto) es de unos 20 (intervalo: 17-43) días.

Se debe volver a evaluar clínicamente a los pacientes antes de la administración de quimioterapia linfodepletiva y Aucatzyl para garantizar que el paciente es apto para el tratamiento.

Recepción y almacenamiento de Aucatzyl:

- Aucatzyl se suministra directamente al laboratorio de terapia celular asociado con el centro de perfusión en la fase de vapor de un recipiente criogénico de nitrógeno líquido (≤ -150 °C).
- La identidad del paciente debe coincidir con los identificadores del paciente en la etiqueta de la bolsa de perfusión y el RfIC de Aucatzyl.
- **Confirme la identidad del paciente en las bolsas de perfusión con los identificadores del paciente en el recipiente criogénico;** ver la Figura 1. Póngase en contacto con Autolus en el 00800 0825 0829 si hay discrepancias entre las etiquetas y los identificadores del paciente.
- Manteniendo la(s) bolsa(s) de perfusión en el cartucho de metal, transfiera Aucatzyl a la fase de vapor de nitrógeno líquido de acceso controlado en el centro para su almacenamiento a ≤ -150 °C (hasta que esté listo para la descongelación y administración).
- **El tiempo fuera del entorno en fase de vapor de nitrógeno líquido se debe mantener al mínimo absoluto para evitar la descongelación prematura del producto (se recomienda no superar los 90 segundos).**

Administración

Siga estrictamente las instrucciones de administración para minimizar los errores de administración.

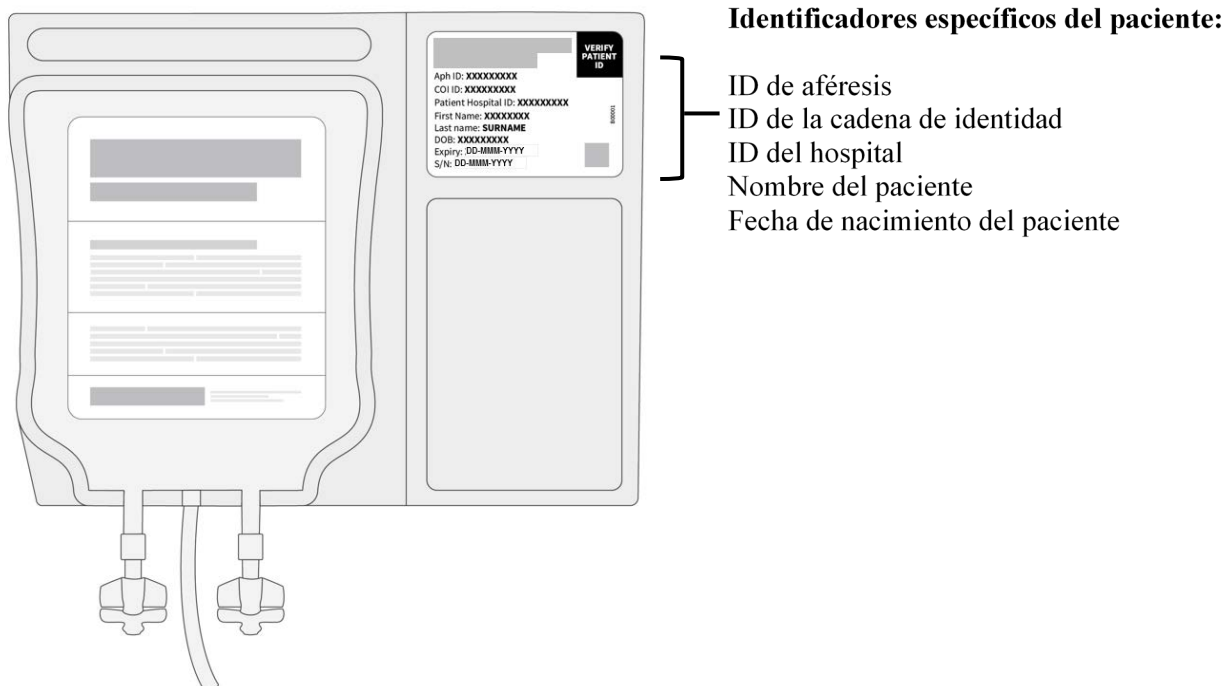
Aucatzyl es sólo para uso autólogo. La identidad del paciente debe coincidir con los identificadores del paciente en la bolsa de perfusión de Aucatzyl. No perfunda Aucatzyl si la información de la etiqueta específica del paciente no coincide con la del paciente en cuestión.

Prepare al paciente para la perfusión de Aucatzyl

Evaluación de la médula ósea

Debe estar disponible una evaluación de médula ósea (MO) de una muestra de biopsia y/o aspirado obtenida en los 7 días anteriores al inicio de la quimioterapia linfodepletiva. La evaluación de la MO se utilizará para determinar la pauta posológica de Aucatzyl: Pauta de alta carga tumoral si el porcentaje de blastos es $>20\%$ o pauta de baja carga tumoral si el porcentaje de blastos es $\leq 20\%$, ver la Figura 2.

Figura 1: Identificadores específicos del paciente



Si los resultados de la evaluación de la MO no son concluyentes:

- Repita la biopsia o el aspirado (pero sólo una vez). NOTA: sólo se debe repetir la biopsia o el aspirado antes de la quimioterapia linfodepletiva.
- Si los resultados siguen sin ser concluyentes, continúe con la pauta de alta carga tumoral (es decir, administración de la dosis de 10×10^6 el día 1) según la pauta de dosis dividida ajustada de Aucatzyl para la carga tumoral.

Figura 2: Pauta posológica dividida ajustada para la carga tumoral

Pauta de dosis de carga tumoral alta
(Mieloblastos $>20\%$ o no concluyente)

Día 1		Día 10 (± 2 días)
Dosis de 10×10^6 administrada mediante jeringa*	➔	Dosis de 100×10^6 administrada mediante perfusión en bolsa ⁺ y Dosis de 300×10^6 administrada mediante perfusión en bolsa ⁺

Pauta de dosis de carga tumoral baja (Mieloblastos $\leq 20\%$)

Día 1		Día 10 (± 2 días)
Dosis de 100×10^6 administrada mediante perfusión en bolsa ⁺		Dosis de 10×10^6 administrada mediante jeringa* y Dosis de 300×10^6 administrada mediante perfusión en bolsa ⁺

* Consulte el RfIC para conocer el volumen exacto que se debe administrar mediante jeringa. La configuración de la bolsa de 10×10^6 linfocitos T viables con CAR anti-CD19 contiene un sobrellenado y, por lo tanto, es importante retirar sólo el volumen especificado.

+ Las dosis de 100×10^6 y 300×10^6 se suspenderán en una o más bolsas de perfusión.

Tratamiento puente

El tratamiento puente se puede considerar de acuerdo con la elección del prescriptor antes de la perfusión para reducir la carga tumoral o estabilizar la enfermedad.

Pretratamiento (quimioterapia linfodepletiva)

- Confirme la disponibilidad de Aucatzyl antes de iniciar la quimioterapia linfodepletiva. El tiempo de fabricación (tiempo desde la recepción de la leucoféresis hasta la certificación del producto) es de unos 20 días (intervalo: 17-43 días).
- Administre la pauta de quimioterapia linfodepletiva antes de la perfusión de Aucatzyl: fludarabina (FLU) 30 mg/m²/día por vía intravenosa y ciclofosfamida (CY) 500 mg/m²/día por vía intravenosa. FLU y CY se administrarán juntos durante 2 días y la fludarabina sola el tercer y cuarto días (dosis total: FLU 120 mg/m²; CY 1000 mg/m²). Para las modificaciones de la dosis de ciclofosfamida y fludarabina, véanse los resúmenes de las características del producto correspondientes de ciclofosfamida y fludarabina.
- Se podría considerar el retratamiento con quimioterapia linfodepletiva en pacientes que no pudieron recibir la dosis de Aucatzyl el día 1 según lo previsto, si se produce un retraso de la dosis de Aucatzyl de más de 10 días. La quimioterapia linfodepletiva no se debe repetir después de administrar la primera dosis de Aucatzyl. Perfunda Aucatzyl 3 días (± 1 día) después de completar la quimioterapia linfodepletiva (día 1), lo que permite un reposo farmacológico mínimo de 48 horas.

El tratamiento con Aucatzyl se debe retrasar en algunos grupos de pacientes en riesgo. Se podría considerar el retratamiento con quimioterapia linfodepletiva en pacientes que no pudieron recibir la dosis de Aucatzyl el día 1 según lo previsto, si se produce un retraso de la dosis de Aucatzyl de más de 10 días. Puede ser necesario retrasar la administración de la segunda dosis dividida para tratar las toxicidades.

Premedicación

- Para minimizar el riesgo de una reacción a la perfusión, premedique con paracetamol (1000 mg por vía oral) y difenhidramina de 12,5 a 25 mg por vía intravenosa u oral (o medicamentos equivalentes) antes de la perfusión de Aucatzyl. No se recomienda el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos.

Preparación de Aucatzyl

Antes de la administración, se debe confirmar que la identidad del paciente coincide con la información exclusiva del paciente en la bolsa de perfusión de Aucatzyl y el RfIC presentado en el Portal de programación de Autolus. El RfIC también se proporcionará en el recipiente criogénico. El número total de bolsas de perfusión de Aucatzyl que se administrarán también se debe confirmar con la información específica del paciente en el RfIC.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Aucatzyl debe transportarse dentro de la instalación en recipientes cerrados, a prueba rotura y a prueba de fugas.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas genéticamente modificadas. Los profesionales sanitarios que manipulen Aucatzyl deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes, ropa de protección y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Preparación antes de la administración

- Conserve la(s) bolsa(s) de perfusión en el casete de metal y transfiera Aucatzyl a la fase de vapor del nitrógeno líquido de acceso controlado en el centro para su almacenamiento a ≤ -150 °C (hasta que esté listo para la descongelación y administración).
- **El tiempo fuera del entorno en fase de vapor de nitrógeno líquido se debe mantener al mínimo absoluto para evitar la descongelación prematura del producto (se recomienda no superar los 90 segundos).**

Planificación previa a la preparación de Aucatzyl

El RfIC específico del lote del paciente y el Planificador posológico se proporcionarán en el recipiente criogénico y a través del portal de programación.

Confirme que los identificadores del paciente en el RfIC y las bolsas de perfusión coinciden, Figura 1.

1. Asegúrese de que los resultados de la evaluación de la MO del paciente estén disponibles (ver sección 4.2 del RCP, Evaluación de la médula ósea).

NOTA: Los resultados de la evaluación de los mieloblastos del paciente se utilizarán para seleccionar la pauta posológica adecuada: Pauta posológica de carga tumoral alta si el porcentaje de blastos es >20 % o no es concluyente, o pauta posológica de carga tumoral baja si el porcentaje de blastos es ≤ 20 %, ver la Figura 2.

2. El Planificador posológico de Aucatzyl, suministrado con el RfIC, ayuda a determinar la pauta posológica adecuada que se administrará el día 1 (3 días $[\pm 1]$ día) después de completar la quimioterapia linfodepletiva) y el día 10 (± 2 días). Registre la siguiente información en el Planificador posológico:
 - a. El porcentaje de blastos de la evaluación de la MO del paciente.
 - b. El/los número(s) de serie de la bolsa de Aucatzyl; el número de tipo de bolsa necesario para cada dosis; y el volumen especificado para administrar mediante jeringa (para la dosis de 10×10^6) transcrito del RfIC.
3. La cumplimentación del Planificador posológico de Aucatzyl guiará al médico responsable del tratamiento sobre el número de bolsas y la dosis respectiva requerida, y la preparación de Aucatzyl para la dosis del día 1 y del día 10 (± 2 días). El RfIC proporciona más información y se encuentra en el interior de la tapa del recipiente criogénico.

Transferencia y descongelación

- Utilizando el Planificador posológico cumplimentado como orientación, transfiera SÓLO el/los casete(s)/bolsa(s) de perfusión necesarios para el día de administración dado del lugar de conservación de nitrógeno líquido en fase de vapor en el centro a un recipiente de transferencia adecuado (es decir, un recipiente de criotransporte en fase de vapor de nitrógeno líquido, manteniendo una temperatura ≤ -150 °C) para su transporte a la ubicación de descongelación de la bolsa.

- Transfiera los casetes necesarios uno por uno, confirmando los números de serie de la bolsa de Aucatzyl y los identificadores del paciente en cada etiqueta de la bolsa de perfusión, ver la Figura 1.
- **El tiempo fuera del entorno en fase de vapor de nitrógeno líquido se debe mantener al mínimo absoluto para evitar la descongelación prematura del producto (se recomienda no superar los 90 segundos).**
- Si se ha requerido más de una bolsa de perfusión en un día de dosificación determinado, descongele una bolsa de perfusión cada vez. NO retire las siguientes bolsas del almacenamiento en fase de vapor de nitrógeno líquido (≤ -150 °C) hasta que se complete la perfusión de la bolsa anterior.
- Deje la bolsa de perfusión de Aucatzyl en su envoltorio exterior, descongele a 37 °C al baño maría o con un método de descongelación seca hasta que no queden grumos congelados visibles en la bolsa. Cada bolsa se debe masajear suavemente hasta que las células se hayan descongelado. Descongelación de cada bolsa de perfusión entre 2 y 8 minutos. Retire del baño maría o del dispositivo de descongelación inmediatamente después de finalizar la descongelación. Retire con cuidado la bolsa de perfusión del envoltorio exterior para evitar dañar la bolsa y los puertos.
- Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para dispersar los grumos de material celular y administrarlo inmediatamente al paciente.
- No vuelva a congelar ni refrigerar el producto descongelado.

Instrucciones de perfusión

Aucatzyl es sólo para uso autólogo e intravenoso. Para consultar la medicación previa y la disponibilidad de tocilizumab o un tratamiento alternativo adecuado anti-IL-6 (p. ej., siltuximab), ver sección 4.2 del Resumen de características del producto (RCP).

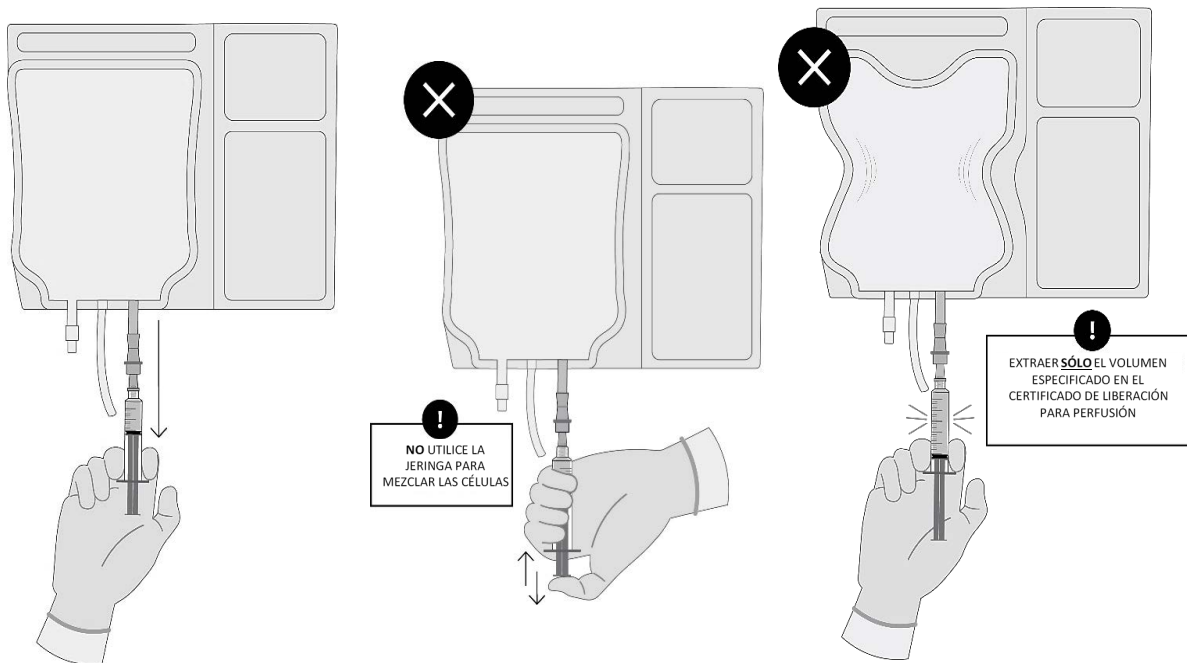
La identidad del paciente debe coincidir con los identificadores del paciente en el certificado de liberación para perfusión (RfIC) de Aucatzyl y la bolsa de perfusión.

Administración de dosis para 10×10^6 linfocitos T viables con CAR anti-CD19 (perfusión mediante jeringa)

La dosis de 10×10^6 células se debe administrar mediante jeringa, ya que esta es la única forma de administrar el volumen especificado en el RfIC. La retirada de la dosis de 10×10^6 en la jeringa se debe llevar a cabo de la siguiente manera:

- Prepare y administre Aucatzyl utilizando una técnica aséptica.
- Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para dispersar los grumos de material celular.
- **El volumen que se administrará para la dosis de 10×10^6 se especifica en el RfIC.**
- Utilice la jeringa de punta Luer-lock más pequeña necesaria (1, 3, 5 o 10 ml) con una punta de bolsa Luer-lock para **extraer el volumen especificado en el RfIC.**
 - o NO utilice un filtro leucodepletivo.
 - o NO use la jeringa para mezclar las células, **ver la Figura 3.**

Figura 3: Guía para la perfusión con jeringa para dosis de 10×10^6



- Ceba el tubo con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) antes de la perfusión.
- Una vez que se haya extraído Aucatzyl en la jeringa, verifique el volumen y adminístrelo como perfusión intravenosa (mediante un bolo lento de aproximadamente 0,5 ml/minuto) a través de una vía venosa central (o una vía de acceso venoso periférica grande adecuada para hemoderivados).
- Complete la perfusión a temperatura ambiente en los 60 minutos posteriores a la descongelación y enjuague la línea de tubo con 60 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).
- Deseche toda la parte sin usar de Aucatzyl (de acuerdo con las directrices locales de bioseguridad).

Administración de dosis para 100×10^6 y/o 300×10^6 linfocitos T viables con CAR anti-CD19

- Consulte la RfIC y el Planificador posológico para obtener los siguientes detalles:
 - o El volumen y el número total de linfocitos T viables con CAR anti-CD19 incluidos en cada bolsa de perfusión.
 - o La dosis que se administrará el día de administración y el número de bolsas necesarias para administrar la dosis especificada de linfocitos T viables con CAR anti-CD19.
 - o Si se necesita más de una bolsa, descongele la siguiente bolsa después de que se haya administrado completamente la bolsa anterior.
- Ceba el tubo con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) antes de la perfusión.
- Administre Aucatzyl mediante perfusión intravenosa asistida por bomba peristáltica o de gravedad a través de una vía venosa central (o una vía de acceso venoso periférica grande adecuada para hemoderivados).
 - o **NO** utilice un filtro leucodepletivo.
 - o Se deben aplicar técnicas asépticas al realizar una venopunción, al pinchar los puertos de adición y durante todo el proceso de administración celular.
 - o Mezcle suavemente el contenido de la bolsa durante la perfusión de Aucatzyl para dispersar los agregados celulares.
 - o Perfunda todo el contenido de la bolsa de perfusión de Aucatzyl a temperatura ambiente en los 60 minutos posteriores a la descongelación utilizando una bomba de gravedad o

peristáltica. Después de perfundir todo el contenido de la bolsa de perfusión, enjuague la bolsa con 30 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y, a continuación, enjuague la línea de tubo con 60 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).

- o Repita los pasos 1-3 para cualquier bolsa de perfusión adicional necesaria el día de administración de la dosis indicado. **NO** inicie la descongelación de la siguiente bolsa hasta que se haya completado la perfusión de la bolsa anterior.

Supervisión

- Se debe supervisar a los pacientes a diario durante 14 días después de la primera perfusión para detectar signos y síntomas de posible SLC, ICANS y otras toxicidades.
- La frecuencia de la supervisión después de los primeros 14 días se debe realizar a discreción del médico y debe continuar durante al menos 4 semanas después de la perfusión.
- Indique a los pacientes que permanezcan cerca del centro de tratamiento cualificado (a un máximo de 2 horas de viaje) durante al menos 4 semanas después de la primera perfusión.

Medidas que se deben adoptar en caso de exposición accidental

En caso de exposición accidental, se deben seguir las directrices locales sobre la manipulación de materiales de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Aucatzyl se deben descontaminar con un desinfectante adecuado.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con Aucatzyl (residuos sólidos y líquidos) se deben manipular y eliminar como residuos potencialmente infecciosos de conformidad con las orientaciones locales sobre la manipulación de material de origen humano.

ANEXO IV

CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL PRESENTADAS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización condicional**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización condicional, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.