

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aucatzyl 410×10^6 cellules, dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Aucatzyl (obécabtagène autoleucel) est un produit à base de cellules autologues génétiquement modifiées contenant des lymphocytes T transduits *ex vivo* au moyen d'un vecteur lentiviral exprimant un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19, comprenant un fragment variable à chaîne unique anti-CD19 murin lié au domaine de costimulation 4-1BB et au domaine de signalisation CD3-zêta.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque poche, spécifique à un patient donné d'Aucatzyl, contient de l'obécabtagène autoleucel à une concentration dépendante du lot de cellules T autologues génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur chimérique anti-CD19 (lymphocytes T viables CAR-positifs). Le médicament est conditionné dans 3 poches de perfusion ou plus contenant au total une dispersion cellulaire pour perfusion de 410×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs formulés dans une solution de cryoconservation. L'intervalle de dose est de 308 à 513×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs.

Le volume total du traitement est fractionné en 3 poches ou plus de volume variable, contenant $(10 + 100 + 300) \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs, en fonction de la posologie (voir rubrique 4.2).

L'information quantitative concernant le médicament, y compris le nombre de poches de perfusion (voir rubrique 6) à administrer, est présentée dans le certificat de libération pour perfusion (RfIC) situé à l'intérieur du couvercle du conteneur d'expédition pour cryoconservation utilisé pour le transport.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 7,5 % de diméthylsulfoxyde (DMSO), jusqu'à 1 131 mg de sodium et 39 mg de potassium par dose totale (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour perfusion.

Dispersion incolore à jaune pâle, très opalescente.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Aucatzyl est indiqué dans le traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie lymphoblastique aiguë à précurseurs B (LLA B) en rechute ou réfractaire (r/r).

4.2 Posologie et mode d'administration

Aucatzyl doit être administré dans un établissement de santé qualifié par un médecin expérimenté dans le traitement des tumeurs malignes hématologiques et formé à l'administration et à la prise en charge des patients traités par le médicament.

En cas de syndrome de relargage des cytokines (SRC), au moins une dose de tocilizumab et un équipement d'urgence doivent être disponibles avant la perfusion. L'établissement de santé doit avoir accès à des doses supplémentaires de tocilizumab dans les 24 heures (voir rubrique 4.4). Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible (p. ex., en raison d'une pénurie mentionnée dans le catalogue des pénuries de l'Agence européenne des médicaments), un autre traitement anti-interleukine (IL)-6 approprié (p. ex., siltuximab) pour traiter le SRC à la place du tocilizumab doit être disponible avant la perfusion.

Posologie

Aucatzyl est destiné à un usage autologue et intraveineux (voir rubrique 4.4).

La dose cible est de 410×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs dans un intervalle compris entre 308 et 513×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs dans 3 poches de perfusion ou plus.

Le traitement consiste en une dose fractionnée à administrer le jour 1 et le jour 10 (± 2 jours). Le schéma posologique sera déterminé par la charge tumorale évaluée par le pourcentage de blastes dans la moelle osseuse (MO) à partir d'un échantillon obtenu dans les 7 jours précédant le début de la lymphodéplétion (Figure 1).

Se reporter au certificat de libération pour perfusion (RfIC) et au Planificateur du calendrier d'administration (Annexe IIIA), situés à l'intérieur du couvercle du conteneur d'expédition pour cryoconservation, pour toute information complémentaire concernant les numérations et les volumes de cellules à perfuser et pour éclairer le schéma posologique approprié.

Évaluation de la moelle osseuse

Une évaluation de la MO doit être disponible à partir d'un échantillon de biopsie et/ou d'un échantillon d'aspiration de MO obtenu(e) dans les 7 jours précédant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive. L'évaluation de la MO sera utilisée pour déterminer le schéma posologique d'Aucatzyl : Schéma thérapeutique pour charge tumorale élevée si le pourcentage de blastes est $> 20\%$ ou schéma thérapeutique pour faible charge tumorale si le pourcentage de blastes est $\leq 20\%$ (voir la Figure 1).

Si les résultats de l'évaluation de la MO ne sont pas concluants, la biopsie ou l'échantillon d'aspiration doit être répété(e) (mais une seule fois). Une nouvelle biopsie ou un nouvel échantillon d'aspiration ne doit être effectué(e) qu'avant la chimiothérapie lymphodéplétive.

Si les résultats restent non concluants, le schéma posologique pour charge tumorale élevée doit être administré (c.-à-d. administration de la dose de 10×10^6 le jour 1 selon Figure 1).

Figure 1 : Schéma posologique fractionné d'Aucatzyl ajusté à la charge tumorale
Schéma posologique pour charge tumorale élevée
 (Blastes dans la moelle osseuse > 20 % ou résultat non concluant)

Jour 1		Jour 10 (± 2 jours)
Dose de 10×10^6 administrée par <i>seringue</i> *	➔	Dose de 100×10^6 administrée par <i>perfusion en poche</i> ⁺ et Dose de 300×10^6 administrée par <i>perfusion en poche</i> ⁺

Schéma posologique pour faible charge tumorale
 (Blastes dans la moelle osseuse ≤ 20 %)

Jour 1		Jour 10 (± 2 jours)
Dose de 100×10^6 administrée par <i>perfusion en poche</i> ⁺	➔	Dose de 10×10^6 administrée par <i>seringue</i> * et Dose de 300×10^6 administrée par <i>perfusion en poche</i> ⁺

*Le volume exact à administrer par seringue est indiqué dans le RfIC. La configuration de poche de 10×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19 contient un surremplissage ; il est donc important de ne prélever que le volume spécifié.

⁺Les doses 100×10^6 et 300×10^6 seront remises en suspension dans une ou plusieurs poches de perfusion sans surremplissage.

Traitement de transition

Un traitement de transition peut être envisagé, au choix du prescripteur, avant la perfusion afin de réduire la charge tumorale ou de stabiliser la maladie (voir rubrique 5.1).

Prétraitement (chimiothérapie lymphodéplétive)

Le schéma de chimiothérapie lymphodéplétive doit être administré avant la perfusion d'Aucatzyl : fludarabine (FLU) 30 mg/m²/jour par voie intraveineuse et cyclophosphamide (CY) 500 mg/m²/jour par voie intraveineuse les jours -6 et -5, suivis de fludarabine les jours -4 et -3 (dose totale : FLU 120 mg/m² ; CY 1 000 mg/m²). Pour les modifications de dose du cyclophosphamide et de la fludarabine, voir les résumés des caractéristiques du produit correspondants du cyclophosphamide et de la fludarabine.

Un nouveau traitement par chimiothérapie lymphodéplétive chez les patients qui ne pouvaient pas recevoir la dose d'Aucatzyl le jour 1 comme prévu, pouvait être envisagé en cas de report de plus de 10 jours de la dose d'Aucatzyl. La chimiothérapie lymphodéplétive ne doit pas être répétée après l'administration de la première dose d'Aucatzyl.

Aucatzyl est perfusé 3 jours (± 1 jour) après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive (jour 1), autorisant un délai d'élimination d'au moins 48 heures.

Le traitement par Aucatzyl doit être reporté chez certains groupes de patients à risque (voir rubrique 4.4). Un report de la deuxième dose fractionnée peut être nécessaire pour prendre en charge les toxicités.

Prémédication

Afin de réduire le risque de réaction à la perfusion, une prémédication par paracétamol (1 000 mg par voie orale) et diphénhydramine 12,5 à 25 mg par voie intraveineuse ou orale ou des médicaments

équivalents est recommandée, environ 30 minutes avant la perfusion d'Aucatzyl.

L'utilisation prophylactique de corticoïdes systémiques n'est pas recommandée.

Motifs de report du traitement

Reporter le traitement par Aucatzyl en cas d'effets indésirables graves non résolus dus aux chimiothérapies précédentes, si le patient présente une infection intercurrente sévère ou s'il présente une maladie du greffon contre l'hôte active. Si le patient a besoin d'une supplémentation en oxygène, Aucatzyl ne doit être perfusé que si cela est jugé approprié, selon l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médecin traitant.

Motifs de report de la deuxième dose fractionnée

Des reports d'administration ou un arrêt du traitement peuvent être nécessaires après la première dose fractionnée afin de prendre en charge les effets indésirables, comme décrit dans Tableau 1.

Tableau 1 : Report ou arrêt de la dose - recommandations visant à réduire le risque d'effets indésirables

Effet indésirable	Grade ^a	Actions
		Deuxième dose fractionnée Jour 10 (± 2 jours)
Syndrome de relargage des cytokines (SRC) après la première dose fractionnée	Grade 2	Envisager le report de la perfusion d'Aucatzyl jusqu'au jour 21 pour permettre au SRC de se résoudre au grade 1 ou inférieur. En cas de persistance du SRC au-delà du jour 21, ne pas administrer la deuxième dose.
	Grade ≥ 3	Arrêter le traitement.
Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) après la première dose fractionnée (voir rubrique 4.4)	Grade 1	Envisager le report de la perfusion d'Aucatzyl jusqu'au jour 21 pour permettre à l'ICANS de se résoudre complètement. En cas de persistance de l'ICANS au-delà du jour 21, ne pas administrer la deuxième dose.
	Grade ≥ 2	Arrêter le traitement.
Toxicités pulmonaires ou cardiaques après la première dose fractionnée ^{b, c}	Grade ≥ 3	Arrêter le traitement.
Infection intercurrente sévère au moment de la perfusion d'Aucatzyl (pouvant affecter la première et la deuxième dose) (voir rubrique 4.4) ^b	Grade ≥ 3	Envisager le report de la perfusion d'Aucatzyl jusqu'au jour 21, jusqu'à ce que l'infection intercurrente sévère soit considérée comme contrôlée. En cas de persistance de l'infection intercurrente grave au-delà du jour 21, ne pas administrer la deuxième dose.
Nécessité d'une supplémentation en oxygène (pouvant affecter la première et la deuxième dose) ^{b, c}	Grade ≥ 3	Envisager le report du traitement par Aucatzyl jusqu'au jour 21 seulement si le SRC s'est résolu au grade 1 ou inférieur et si l'ICANS s'est complètement résolu. Si l'effet indésirable persiste au-delà du jour 21, ne pas administrer la deuxième dose.

Autres effets indésirables cliniquement pertinents après la première dose fractionnée ^b .	Grade ≥ 3	Envisager le report de la perfusion par Aucatzyl jusqu'au jour 21 seulement si le SRC s'est résolu au grade 1 ou inférieur et si l'ICANS s'est complètement résolu. Si l'effet indésirable persiste au-delà du jour 21, ne pas administrer la deuxième dose.
--	----------------	--

^a Basé sur les critères terminologiques communs pour les événements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) v5.0. Le grade 1 est léger, le grade 2 est modéré, le grade 3 est sévère et le grade 4 met en jeu le pronostic vital. Adapté des lignes directrices de traitement v2.2024 du National Comprehensive Cancer Network « Gestion des toxicités liées aux cellules CAR T » et du consensus de l'ASTCT/ASBMT.

^b Aucun report de la deuxième dose pour les événements de grade 1 ou 2.

^c Si la saturation en O₂ est inférieure à 92 % en raison de problèmes de santé.

Surveillance

Afin de déceler d'éventuels signes et symptômes de SRC, de syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS) et d'autres toxicités, les patients doivent être surveillés quotidiennement pendant 14 jours après la première perfusion (voir rubrique 4.4).

La fréquence de la surveillance après les 14 premiers jours est laissée à l'appréciation du médecin et doit être poursuivie pendant au moins 4 semaines par la suite.

Les patients doivent recevoir l'instruction de rester à proximité immédiate du centre de traitement qualifié (dans un rayon de 2 heures de trajet) pendant au moins 4 semaines après la première perfusion.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Aucatzyl chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Aucatzyl est destiné à un usage autologue et intraveineux uniquement.

Les instructions d'administration doivent être suivies strictement afin de minimiser les erreurs de dosage.

- Ne pas utiliser de filtre de déleucocytation. Le produit ne doit pas être irradié.
- Le planificateur du calendrier d'administration d'Aucatzyl (renseigné avec le pourcentage de blastes dans la MO du patient et les données du RfIC) est fourni avec le RfIC et aide à déterminer le schéma posologique approprié à administrer le jour 1 et le jour 10 (± 2 jours). Le RfIC et le planificateur du calendrier d'administration se trouvent à l'intérieur du couvercle du conteneur d'expédition pour cryoconservation.
- Le moment de la décongélation, du transfert ainsi que la durée de perfusion d'Aucatzyl doivent être coordonnés.
- La correspondance de l'identité du patient avec les identifiants du patient sur la poche de perfusion et le RfIC doit être confirmée. Ne pas perfuser si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas.

- Le nombre total de poches de perfusion à administrer doit également être confirmé par les informations spécifiques au patient sur le RfIC, voir rubrique 6.6.
- Le volume à administrer pour la dose de 10×10^6 est précisé sur le RfIC. Utiliser la plus petite seringue à embout Luer-lock nécessaire, en fonction du volume d'administration indiqué sur le RfIC.
- Si plus d'une poche est nécessaire, les poches suivantes ne doivent être décongelées qu'après l'administration complète de la poche précédente.
- La totalité du contenu de la poche de perfusion d'Aucatzyl (100×10^6 et 300×10^6) doit être perfusée à température ambiante dans les 60 minutes suivant la décongélation (débit de perfusion compris entre 0,1 et 27 mL/minute) à l'aide d'une pompe à gravité ou péristaltique.

Administration de la dose de 10×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19 (perfusion par seringue)

La dose de 10×10^6 cellules doit être administrée par l'intermédiaire d'une seringue, car c'est la seule façon d'administrer le volume indiqué sur le RfIC. L'extraction de la dose de 10×10^6 cellules dans la seringue doit être effectuée comme suit :

- Préparer et administrer Aucatzyl en utilisant une technique aseptique, en portant des gants, des vêtements de protection ainsi qu'une protection oculaire pour éviter la transmission potentielle de maladies infectieuses.
- Mélanger délicatement le contenu de la poche pour disperser les amas de matériel cellulaire.
- **Le volume à administrer pour la dose de 10×10^6 est précisé sur le RfIC.**
- Utiliser la plus petite seringue à embout Luer-lock nécessaire (1, 3, 5 ou 10 mL) munie d'un embout perforant Luer-lock (ou équivalent) afin d'aspirer le volume indiqué sur le RfIC.
 - o **Ne PAS** utiliser de filtre de déleucocytation.
 - o **Ne PAS** utiliser la seringue pour mélanger les cellules.
- Amorcer la tubulure avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant la perfusion.
- Lorsqu'Aucatzyl a été aspiré dans la seringue, vérifier le volume et administrer sous forme de perfusion intraveineuse (en poussant lentement à un débit d'environ 0,5 mL/minute) par une ligne veineuse centrale (ou une grande ligne d'accès veineux périphérique adaptée aux produits sanguins).
- Effectuer la perfusion à température ambiante dans les 60 minutes suivant la décongélation et rincer la tubulure avec 60 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
- Éliminer toute partie inutilisée d'Aucatzyl conformément aux directives locales.

Administration de la dose de 100×10^6 et/ou 300×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19

- Se référer au RfIC pour les détails suivants :
 - o Le volume et le nombre total de lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19 contenus dans chaque poche de perfusion.
 - o En fonction de la configuration de la poche de perfusion et du fardeau de la maladie pour le patient, la dose peut être remise en suspension dans une ou plusieurs poches de perfusion à administrer le jour 1 ou le jour 10. Consulter le RfIC et le planificateur du calendrier d'administration pour déterminer la dose à administrer le jour d'administration donné ainsi que le nombre de poches nécessaires pour administrer la dose spécifiée de lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19. Si plus d'une poche est nécessaire, ne décongeler la poche suivante qu'après l'administration complète de la poche précédente.
- Amorcer la tubulure avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant la perfusion.
- Administrer Aucatzyl par perfusion intraveineuse assistée par gravité ou par pompe péristaltique via une ligne veineuse centrale (ou une grande ligne d'accès veineux périphérique adaptée aux produits sanguins).
 - o **Ne PAS** utiliser de filtre de déleucocytation.

- Des techniques aseptiques doivent être appliquées lors de la réalisation d'une ponction veineuse (le cas échéant), de la perforation des chambres implantables ainsi que pendant toute la durée du processus d'administration des cellules.
- Mélanger délicatement le contenu de la poche pendant la perfusion d'Aucatzyl de manière à disperser les amas cellulaires.
- Perfuser la totalité du contenu de la poche de perfusion d'Aucatzyl à température ambiante dans les 60 minutes suivant la décongélation par gravité ou à l'aide d'une pompe péristaltique.
 - Lorsque tout le contenu de la poche de perfusion a été perfusé, rincer la poche avec 30 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), puis purger la tubulure avec 60 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
 - Répéter les étapes 1 à 3 pour toutes les poches de perfusion supplémentaires nécessaires le jour d'administration donné. **NE PAS** commencer la décongélation de la poche suivante tant que la perfusion de la poche précédente n'est pas terminée.

Pour des consignes détaillées sur la planification, la préparation, l'administration, les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle et l'élimination d'Aucatzyl, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Les contre-indications de la chimiothérapie lymphodéplétive doivent être prises en compte.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Les exigences de traçabilité des médicaments de thérapie innovante à base de cellules doivent s'appliquer. Afin de garantir la traçabilité, le nom du produit, le numéro de lot et le nom du patient traité doivent être conservés pendant une durée de 30 ans après l'expiration du produit.

Usage autologue

Aucatzyl est destiné exclusivement à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à d'autres patients. Aucatzyl ne doit pas être administré si les informations figurant sur les étiquettes du produit et le certificat de libération pour perfusion (RfIC) ne correspondent pas à l'identité du patient.

Généralités

La disponibilité d'Aucatzyl doit être confirmée avant d'instaurer le schéma de chimiothérapie lymphodéplétive.

Les patients doivent être réévalués sur le plan clinique avant l'administration de la chimiothérapie lymphodéplétive et d'Aucatzyl afin de s'assurer de l'absence de tout motif de report du traitement.

Les mises en garde et précautions d'emploi de la chimiothérapie lymphodéplétive doivent être prises en compte.

Raisons de retarder ou d'arrêter le traitement

Aucatzyl ne doit pas être administré aux patients atteints d'infections systémiques actives cliniquement significatives, en présence de problèmes de sécurité importants après une chimiothérapie lymphodéplétive ou aux patients nécessitant une supplémentation en oxygène pour le traitement de leur affection (voir rubrique 4.2).

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Un SRC a été rapporté après le traitement par Aucatzyl (voir rubrique 4.8). Le SRC est plus probable

chez les patients présentant une charge tumorale élevée. Le SRC peut survenir jusqu'à 23 jours après la perfusion. Des effets indésirables graves ont été rapportés après une perfusion d'Aucatzyl. En règle générale, un SRC survenant après un traitement par CAR-T peut mettre en jeu le pronostic vital.

Il convient de recommander aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de signes ou de symptômes de SRC à tout moment.

Au premier signe de SRC, le patient doit être évalué dans les meilleurs délais en vue d'une hospitalisation et d'une prise en charge, conformément aux recommandations du Tableau 2, et pour l'administration de soins de soutien. En raison du risque d'aggravation des symptômes du SRC, l'utilisation de facteurs de croissance myéloïdes tels que le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) ou le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et macrophages (granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) doit être évitée pendant le SRC.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance quotidienne pendant 14 jours après la première perfusion afin de déceler d'éventuels signes et symptômes de SRC. Les manifestations les plus fréquentes du SRC comprenaient fièvre, hypotension et hypoxie. La fréquence de la surveillance après les 14 premiers jours est laissée à l'appréciation du médecin et doit être poursuivie pendant au moins 4 semaines après la perfusion (voir rubrique 4.2).

Le SRC doit être pris en charge en fonction de la présentation clinique du patient et conformément aux recommandations de classification et de prise en charge du SRC fournies dans le Tableau 2. Au premier signe de SRC, un traitement par tocilizumab ou tocilizumab et corticoïdes doit être instauré.

Avant la perfusion d'Aucatzyl, s'assurer de la disponibilité d'un accès immédiat au tocilizumab 24 heures sur 24 pour chaque patient. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible, un autre traitement anti-IL-6 approprié (par ex. siltuximab) pour traiter le SRC doit être disponible avant la perfusion.

L'évaluation pour une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)/un syndrome d'activation des macrophages (SAM) doit être envisagée chez les patients présentant un SRC sévère ou réfractaire.

La résolution de tout SRC de grade > 2 en cours au grade 1 ou inférieur doit être assurée avant d'initier la deuxième perfusion/dose fractionnée.

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

Grade du SRC ^a	Traitement anti-IL-6 ^b	Corticoïdes ^c
Grade 1 Fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).	Chez les patients présentant un SRC prolongé (> 3 jours), chez ceux présentant des symptômes significatifs, des comorbidités et/ou chez les patients âgés, administrer 1 dose de tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse sur 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).	S.O.

Grade du SRC^a	Traitement anti-IL-6^b	Corticoïdes^c
Grade 2 Fièvre avec hypotension ne nécessitant pas de vasopresseurs, et/ou Hypoxie nécessitant une canule nasale à faible débit ou une ventilation.	Tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse sur 1 heure (ne pas dépasser 800 mg/dose). Répéter le tocilizumab en l'absence d'amélioration ; pas plus de 3 doses en 24 heures, avec un total maximal de 4 doses. En l'absence de réponse au traitement par tocilizumab ± corticoïdes, le siltuximab peut être ajouté.	Pour une hypotension réfractaire persistante après 1 à 2 doses de traitement anti-IL-6 : envisager la dexaméthasone 10 mg par voie intraveineuse toutes les 12 à 24 heures.
Grade 3 Fièvre avec hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine, et/ou Hypoxie nécessitant de l'oxygène via une canule nasale à haut débit, un masque facial, un masque sans réinspiration ou un masque Venturi.	Tocilizumab selon le grade 2 ^c , si la dose maximale n'est pas atteinte dans une période de 24 heures.	Dexaméthasone 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 à 12 heures. Si réfractaire, prendre en charge comme un grade 4.
Grade 4 Fièvre avec hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine), et/ou Hypoxie nécessitant une pression positive (par exemple, CPAP, BiPAP, intubation et ventilation mécanique).	Tocilizumab selon le grade 2 ^c , si la dose maximale n'est pas atteinte dans une période de 24 heures.	Dexaméthasone 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Si réfractaire, envisager 3 doses de méthylprednisolone 1 000 mg par voie intraveineuse. Si réfractaire, envisager une administration toutes les 12 heures.

BiPAP = Bilevel Positive Airway Pressure (ventilation en pression positive à deux niveaux) ; CPAP = Continuous Positive Airway Pressure (ventilation en pression positive continue) ; SRC = syndrome de relargage des cytokines ; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (critères terminologiques communs pour les événements indésirables) ; IL = interleukine ; S.O. = sans objet ; NCI = National Cancer Institute.

^a Basé sur le système de notation du consensus de l'ASTCT/ASBMT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy/American Society for Blood and Marrow Transplantation) et la version 5.0 du CTCAE du NCI.

^b Voir le résumé des caractéristiques du produit de chaque agent.

^c Après chaque dose, évaluer la nécessité d'une administration ultérieure.

Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS)

Des effets indésirables neurologiques graves, mettant en jeu le pronostic vital voire d'issue fatale, également appelés ICANS, ont été observés chez des patients traités par Aucatzyl (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout signe ou symptôme d'ICANS et ils doivent être avisés de consulter immédiatement un médecin si des signes ou symptômes de neurotoxicité surviennent à tout moment. Les symptômes neurologiques transitoires peuvent être hétérogènes et comprennent : encéphalopathie, aphasie, léthargie, céphalées, tremblements, ataxie, troubles du sommeil, anxiété, agitation et signes de psychose. Les réactions graves comprennent convulsions et altération du niveau de conscience.

Exclure les autres causes de signes ou symptômes neurologiques. Faire preuve de prudence lors de la prescription de médicaments susceptibles de provoquer une dépression du système nerveux central (SNC), à l'exception des traitements anticonvulsivants qui doivent être gérés conformément aux recommandations pour l'ICANS dans le Tableau 3. Réaliser un électroencéphalogramme (EEG) pour l'activité convulsive en cas de neurotoxicité de grade ≥ 2 .

En cas de suspicion d'un SRC concomitant pendant l'événement d'ICANS, les traitements suivants doivent être administrés :

- Corticoïdes conformément à l'intervention la plus agressive basée sur les grades de SRC et d'ICANS dans le Tableau 2 et le Tableau 3.
- Tocilizumab en fonction du grade de SRC dans le Tableau 2
- Traitement anticonvulsivant en fonction de l'ICANS dans le Tableau 3.

En cas de suspicion d'ICANS, une évaluation et une gradation neurologiques doivent être effectuées au moins deux fois par jour et inclure une évaluation cognitive et de la faiblesse motrice. Une consultation de neurologie doit être effectuée dès les premiers signes de neurotoxicité, ainsi qu'une IRM avec et sans produit de contraste (ou TDM cérébrale si l'IRM n'est pas réalisable) pour une neurotoxicité de grade ≥ 2 .

En cas de suspicion d'ICANS, gérer conformément aux recommandations du Tableau 3. Une hydratation par intraveineuse est recommandée chez les patients par mesure de précaution en cas d'aspiration. Fournir un traitement de soutien en soins intensifs pour les toxicités neurologiques sévères ou mettant en jeu le pronostic vital.

Un traitement thérapeutique approprié doit être fourni, et la résolution de tout ICANS de grade > 1 en cours doit être assurée avant de commencer la deuxième perfusion/dose fractionnée (voir rubrique 4.2).

Tableau 3 : Classification des effets indésirables et recommandations de prise en charge de l'ICANS (tous grades confondus)

Grade de l'ICANS ^a	SRC concomitant	Pas de SRC concomitant
Grade 1 Score ICE ^b : 7-9 sans altération du niveau de conscience.	Tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse sur 1 heure (ne pas dépasser 800 mg) ^c .	• Soins de soutien.
Grade 2 Score ICE ^b : 3-6 et/ou légère somnolence avec réveil à la voix.	Tocilizumab selon le grade 1^c, Traitement supplémentaire, consulter la colonne « Pas de SRC concomitant ». Envisager le transfert du patient en USI si la neurotoxicité est associée à un SRC de grade ≥ 2.	• Soins de soutien. • 1 dose de dexaméthasone 10 mg par voie intraveineuse et réévaluer. Possibilité de répéter toutes les 6 à 12 heures, en l'absence d'amélioration. • Envisager un traitement anticonvulsivant (p. ex. lévétiracétam) pour la prophylaxie des crises convulsives.

Grade 3 Score ICE^b : 0-2 et/ou Altération du niveau de conscience avec réveil uniquement à un stimulus tactile et/ou Toute crise clinique, focale ou généralisée, qui se résout rapidement, ou crises non convulsives sur l'EEG qui se résolvent avec une intervention. et/ou Œdème focal ou local à la neuro-imagerie.	Tocilizumab selon le grade 1^c. Traitement supplémentaire, consulter la colonne « Pas de SRC concomitant ».	• Des soins en USI sont recommandés. • Dexaméthasone 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures ou méthylprednisolone 1 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 12 heures. • Envisager la répétition d'une neuro-imagerie (TDM ou IRM) tous les 2 à 3 jours si le patient présente une neurotoxicité persistante de grade ≥ 3. • Envisager un traitement anticonvulsivant (par ex. lévétiracétam) pour la prophylaxie des crises convulsives.
Grade 4 Score ICE^b : 0 (le patient ne peut pas être réveillé et n'est pas en mesure d'effectuer l'évaluation ICE) et/ou Stupeur ou coma et/ou Crise prolongée mettant en jeu le pronostic vital (≥ 5 minutes) ou crises cliniques ou électriques répétées sans retour à la valeur de référence entre les crises et/ou Œdème cérébral diffus à la neuro-imagerie, position de décérébration ou de décortication, ou œdème papillaire, paralysie du nerf crânien VI, ou triade de Cushing.	Tocilizumab selon le grade 1^c. Traitement supplémentaire, consulter la colonne « Pas de SRC concomitant ».	• Soins en USI, envisager une ventilation mécanique pour la protection des voies aériennes. • Stéroïdes à forte dose. • Envisager la répétition d'une neuro-imagerie (TDM ou IRM) tous les 2 à 3 jours si le patient présente une neurotoxicité persistante de grade ≥ 3. • Traiter l'état de mal épileptique convulsif selon les directives de l'établissement.

ASTCT = American Society for Transplantation and Cell Therapy ; ASBMT = American Society for Blood and Marrow Transplantation ; CAT = chimeric antigen receptor (récepteur antigénique chimérique) ; SRC = syndrome de relargage des cytokines ; TDM = tomodensitométrie ; ICE = immune effector cell-associated encephalopathy (encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires) ; EEG = électroencéphalogramme ; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires) ; PIC = pression intracrânienne ; USI = unité de soins intensifs ; IL = interleukine ; IV = intraveineux ; IRM = imagerie par résonance magnétique ; NCCN = National Comprehensive Cancer Network.

^a Adapté d'après le consensus sur l'ICANS de l'ASTCT/ASBMT et la v1.2025 des directives du NCCN relatives à la prise en charge des toxicités liées aux cellules CAR T. Le grade de l'ICANS est déterminé par l'événement le plus sévère (score ICE, niveau de conscience, convulsions, symptômes moteurs, élévation de la PIC/œdème cérébral) non imputable à toute autre cause.

- ^b L'altération du niveau de conscience ne doit être imputable à aucune autre cause (p. ex. aucun médicament sédatif).
- ^c Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures si nécessaire, en cas de non-réponse aux liquides IV ou à l'augmentation de la supplémentation en oxygène. Limiter à un maximum de 3 doses sur une période de 24 heures ; total maximal de 4 doses. En cas d'indisponibilité du tocilizumab, un autre traitement anti-IL-6 approprié (p. ex. siltuximab) doit être administré.

Cytopénies prolongées

Dans l'étude FELIX, des cytopénies prolongées de grade 3 ou supérieur après une perfusion d'Aucatzyl sont survenues très fréquemment et comprenaient une thrombocytopénie et une neutropénie (voir rubrique 4.8). Les patients peuvent présenter des cytopénies pendant plusieurs semaines après une chimiothérapie lymphodéplétive et une perfusion d'Aucatzyl. La majorité des patients ayant présenté des cytopénies de grade 3 au mois 1 après un traitement par Aucatzyl étaient revenus au grade 2 ou inférieur au mois 3.

Les numérations globulaires des patients doivent être surveillées après une perfusion d'Aucatzyl. Les cytopénies prolongées doivent être prises en charge conformément aux directives de l'établissement.

Infections sévères

Aucatzyl ne doit pas être administré aux patients atteints d'infections systémiques actives cliniquement significatives. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter tout signe et symptôme d'infection avant, pendant et après une perfusion d'Aucatzyl et recevoir un traitement approprié. Un traitement prophylactique et thérapeutique approprié aux infections doit être administré (voir rubrique 4.2) et une résolution complète de l'infection intercurrente sévère doit être assurée avant l'instauration de la deuxième dose.

Des infections graves, dont notamment des infections mettant en jeu le pronostic vital ou mortelles, sont survenues chez des patients ayant reçu Aucatzyl. Une neutropénie fébrile de grade 3 ou supérieur a été observée chez des patients après une perfusion d'Aucatzyl (voir rubrique 4.8) et pourrait être concomitante avec un SRC. En cas de neutropénie fébrile, l'infection doit être évaluée et prise en charge par des antibiotiques à large spectre, des liquides et d'autres soins de soutien, selon l'indication médicale.

Chez les patients immunodéprimés, des infections opportunistes mettant en jeu le pronostic vital et d'issue fatale, y compris des infections fongiques disséminées et une réactivation virale (par ex. HHV-6), ont été rapportées. La possibilité de ces infections doit être envisagée chez les patients présentant des événements neurologiques et des évaluations diagnostiques appropriées doivent être effectuées.

Réactivation virale

Une réactivation virale, p. ex. une réactivation du VHB, peut survenir chez les patients traités par des médicaments dirigés contre les lymphocytes B et pourrait entraîner une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et la mort.

Hypogammaglobulinémie

L'hypogammaglobulinémie est causée par une aplasie des lymphocytes B et a été considérée comme une conséquence de la déplétion des lymphocytes B normaux par le traitement CAR-T anti-CD19. Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez des patients traités par Aucatzyl (voir rubrique 4.8).

L'hypogammaglobulinémie prédispose les patients à présenter une sensibilité accrue aux infections. Les taux d'immunoglobulines doivent être surveillés après un traitement par Aucatzyl et gérés

conformément aux directives de l'établissement, y compris les précautions relatives aux infections, les antibiotiques ou la prophylaxie antivirale et le remplacement des immunoglobulines.

Lymphohistiocytose hémophagocytaire et syndrome d'activation des macrophages

Un syndrome de LHH/SAM a été rapporté après le traitement par Aucatzyl (voir rubrique 4.8). Le traitement doit être administré conformément aux normes de l'établissement.

Grefe antérieure de cellules souches (maladie du greffon contre l'hôte)

Compte tenu du risque qu'Aucatzyl aggrave la maladie du greffon contre l'hôte, il n'est pas recommandé que les patients reçoivent Aucatzyl dans les 3 mois suivant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique.

La leucaphérèse pour la fabrication d'Aucatzyl doit être effectuée au moins 3 mois après une GCSH allogénique.

Tumeurs malignes secondaires, y compris d'origine lymphocytaire T

Les patients traités par Aucatzyl peuvent développer des tumeurs malignes secondaires. Des tumeurs malignes à cellules T ont été rapportées suite au traitement des tumeurs malignes hématologiques par cellules CAR-T anti-CD19 ou anti-BCMA. Des tumeurs malignes à cellules T, y compris des tumeurs malignes CAR-positives, ont été rapportées dans les semaines et jusqu'à plusieurs années après l'administration d'un traitement par cellules CAR-T anti-CD19 ou anti-BCMA. Il y a eu des issues fatales.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance à vie pour détecter tout signe de tumeur maligne secondaire. En cas de survenue d'une tumeur maligne secondaire, la société doit être contactée afin d'obtenir des instructions concernant le prélèvement d'échantillons auprès des patients à des fins d'analyse.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Un SLT, qui peut être sévère, a été observé dans l'essai FELIX. Pour minimiser le risque de SLT, les patients présentant une charge tumorale élevée doivent recevoir une prophylaxie du SLT conformément aux recommandations standard avant une perfusion d'Aucatzyl. Les signes et symptômes de SLT après les perfusions d'Aucatzyl doivent être surveillés, et les événements doivent être pris en charge conformément aux recommandations standard.

Réactions d'hypersensibilité

De graves réactions d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie, peuvent être dues au DMSO présent dans Aucatzyl.

Transmission d'un agent infectieux

Bien qu'Aucatzyl soit soumis à des tests de stérilité et de recherche des mycoplasmes, il existe un risque de transmission d'agents infectieux. Les professionnels de la santé qui administrent Aucatzyl doivent par conséquent surveiller les patients pour détecter tout signe ou symptôme d'infection après le traitement et les traiter de façon adéquate, si nécessaire.

Interférence avec les tests virologiques

En raison de la présence de courtes séquences génétiques dans le vecteur lentiviral utilisé pour créer Aucatzyl, identiques avec des séquences génétiques du VIH, certains tests de détection d'acide nucléique du VIH (NAT) pourraient montrer un résultat positif sans lien avec une infection par le VIH.

Analyses sérologiques

Le dépistage du VHB, du VHC, du VIH et d'autres agents infectieux doit être effectué conformément aux directives cliniques avant le prélèvement des cellules pour la fabrication (voir rubrique 4.2). Le matériel de leucaphérèse obtenu auprès de patients atteints du VIH actif, du VHB actif ou d'une infection active par le VHC ne sera pas accepté pour la fabrication.

Don de sang, d'organes, de tissu et de cellules

Les patients traités par Aucatzyl ne doivent pas donner de sang, d'organes, de tissu ni de cellules à des fins de greffe. Ces informations figurent sur la carte patient, qui doit être remise au patient après le traitement.

Lymphome du SNC actif

L'expérience concernant l'utilisation de ce médicament chez les patients atteints d'un lymphome du SNC actif, défini comme des métastases cérébrales confirmées par imagerie, est limitée. Des patients asymptomatiques présentant au maximum une atteinte SNC-2 (définie par une concentration de globules blancs < 5/μl dans le liquide céphalorachidien avec présence de lymphoblastes), sans modifications neurologiques cliniquement évidentes, ont été traités par Aucatzyl ; les données sont toutefois limitées dans cette population. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque d'Aucatzyl n'a pas été établi dans ces populations.

Maladie concomitante

Les patients présentant des antécédents de trouble du SNC actif ou une fonction rénale, hépatique, pulmonaire ou cardiaque insuffisante ont été exclus des études. Ces patients sont en effet susceptibles d'être plus vulnérables aux conséquences des effets indésirables décrits ci-dessous et nécessitent une attention particulière.

Traitement antérieur par anti-CD19

Aucatzyl n'est pas recommandé si le patient présente une maladie CD19 négative ou un statut CD19 non confirmé.

Suivi à long terme

Il est attendu des patients qu'ils soient inscrits dans un registre, un programme de suivi à long terme afin de mieux comprendre la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme d'Aucatzyl.

Teneur en sodium

Ce médicament contient 1 131 mg de sodium par dose cible, ce qui équivaut à 57 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de 2 g de sodium pour un adulte.

Teneur en potassium

Ce médicament contient 39 mg de potassium par dose cible, ce qui équivaut à 1 % de l'apport alimentaire quotidien minimum recommandé par l'OMS de 3,51 g de potassium pour un adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'utilisation prophylactique de corticoïdes systémiques pourrait interférer avec l'activité d'Aucatzyl. L'utilisation prophylactique de corticoïdes systémiques n'est donc pas recommandée avant la perfusion (voir rubrique 4.2).

L'administration de tocilizumab ou de corticoïdes pour le traitement du SRC et de l'ICANS n'a pas affecté le taux ou l'ampleur de l'expansion et de la persistance.

Vaccins vivants

La sécurité de la vaccination par les vaccins viraux vivants pendant ou après le traitement par Aucatzyl n'a pas été étudiée. Par mesure de précaution, la vaccination par des vaccins vivants n'est pas recommandée pendant au moins 6 semaines avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive, pendant le traitement par Aucatzyl et jusqu'à la restauration immunitaire après le traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Le statut de grossesse des femmes en âge de procréer doit être vérifié avant d'instaurer un traitement par Aucatzyl. Aucatzyl n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception.

Pour plus d'informations sur la nécessité d'une contraception efficace chez les patients recevant une chimiothérapie lymphodéplétive, consulter le résumé des caractéristiques du produit du traitement lymphodéplétif.

Les données d'exposition sont insuffisantes pour fournir une recommandation concernant la durée de la contraception après le traitement par Aucatzyl.

Grossesse

La quantité de données est limitée concernant l'utilisation de l'obécabtagène autoleucel chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement chez l'animal n'a été menée avec Aucatzyl pour évaluer s'il peut provoquer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 5.3).

On ne sait pas si l'obécabtagène autoleucel a le potentiel d'être transféré au fœtus. D'après le mécanisme d'action, si les cellules transduites traversent le placenta, elles pourraient provoquer une toxicité fœtale, dont notamment une lymphopénie à cellules B. Par conséquent, Aucatzyl n'est pas recommandé chez les femmes enceintes. Les femmes enceintes doivent être informées des risques potentiels pour le fœtus.

Une grossesse après un traitement par Aucatzyl doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant.

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

Allaitement

On ne sait pas si les cellules de l'obécabtagène autoleucel sont excrétées dans le lait maternel humain ou transférées à l'enfant allaité. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. Le médecin traitant doit informer les femmes qui allaitent du risque potentiel pour l'enfant allaité.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur l'effet d'Aucatzyl sur la fertilité. Les effets sur la fertilité masculine et féminine n'ont pas été évalués dans des études chez l'animal.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucatzyl a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Compte tenu du risque d'événements neurologiques, y compris une altération de l'état mental ou des crises convulsives, les patients doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses jusqu'à au moins 8 semaines après la perfusion ou jusqu'à la résolution de l'événement neurologique par le médecin traitant.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables non biologiques les plus fréquents, tous grades confondus, incluaient : SRC (68,5 %), infections - pathogènes non spécifiés (44,9 %), douleurs musculosquelettiques (31,5 %), pyrexie (29,1 %), douleurs (27,6 %), nausées (26,0 %), diarrhée (25,2 %), céphalées (23,6 %), fatigue (22,0 %) et hémorragie (21,3 %).

Les effets indésirables non biologiques de grade 3 ou supérieur les plus fréquents étaient : infections - pathogène non spécifié (24,4 %), neutropénie fébrile (23,6 %), infections virales (13,4 %) et troubles infectieux bactériens (11,0 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents, tous grades confondus, comprenaient : infections - pathogène non spécifié (20,5 %), neutropénie fébrile (13,4 %), ICANS (9,4 %), SRC (7,9 %), septicémie (7,9 %) et pyrexie (7,1 %).

Les anomalies biologiques de grade 3 ou 4 les plus fréquentes comprenaient : neutropénie (98,4 %), diminution des leucocytes (97,6 %), diminution des lymphocytes (95,3 %), thrombopénie (77,2 %) et anémie (65,4 %).

La chimiothérapie lymphodéplétive avant l'administration d'Aucatzyl contribue également aux anomalies biologiques.

Tableau des effets indésirables

Tableau 4 résume les effets indésirables chez un total de 127 patients exposés à Aucatzyl dans l'étude FELIX de phase Ib et phase II. Ces effets sont présentés par classe de systèmes d'organes du Dictionnaire médical des activités réglementaires et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) et fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 4 : Effets indésirables médicamenteux identifiés avec Aucatzyl

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations		
	Très fréquent	Infections – pathogène non spécifié Troubles infectieux bactériens COVID-19 Troubles infectieux viraux à l'exclusion de la COVID-19 Troubles infectieux fongiques Sepsis

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique		
	Très fréquent	Neutropénie ^a Leucopénie ^a Lymphopénie ^a Thrombopénie ^a Anémie ^a Neutropénie fébrile Coagulopathie
Affections du système immunitaire		
	Très fréquent	Syndrome de relargage des cytokines
	Fréquent	Hypogammaglobulinémie Lymphohistiocytose hémophagocytaire Maladie du greffon contre l'hôte
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
	Très fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques		
	Fréquent	Délire ^b
Affections du système nerveux		
	Très fréquent	Céphalées Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires Encéphalopathie ^c Étourdissements
	Fréquent	Tremblements
Affections cardiaques		
	Très fréquent	Tachycardie
	Fréquent	Arythmie Insuffisance cardiaque Palpitations
Affections vasculaires		
	Très fréquent	Hypotension Hémorragie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
	Très fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales		
	Très fréquent	Nausées Diarrhée Vomissements Douleurs abdominales Constipation
	Fréquent	Stomatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
	Très fréquent	Éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
	Très fréquent	Douleur musculo-squelettique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
	Très fréquent	Pyrexie Douleur Fatigue Œdème
	Fréquent	Frissons

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Fréquence	Effet indésirable
Investigations		
	Très fréquent	Élévation de l'alanine aminotransférase ^a Perte de poids Hyperferritinémie Élévation de l'aspartate aminotransférase ^a
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
	Fréquent	Réaction liée à la perfusion

^a Fréquence basée sur un paramètre biologique de grade 3 ou supérieur.

^b Le délire comprend l'agitation, le délire, la désorientation, les hallucinations, l'irritabilité.

^c L'encéphalopathie comprend l'aphasie, les troubles cognitifs, l'état confusionnel, l'altération du niveau de conscience, les troubles de l'attention, la dysarthrie, la dysgraphie, l'encéphalopathie, la léthargie, les troubles de la mémoire, les changements de l'état mental, le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, la somnolence.

Description de certains effets indésirables

Syndrome de relargage des cytokines

Un SRC a été rapporté chez 68,5 % des patients, y compris un SRC de grade 3 chez 2,4 % des patients. Le délai médian d'apparition du SRC, tous grades confondus, était de 8 jours après la première perfusion (intervalle : 1-23 jours), avec une durée médiane de 5 jours (intervalle : 1-21 jours).

Dans l'étude FELIX, 80 % des patients ayant présenté un SRC avaient ≥ 5 % de blastes dans leur MO au moment de la lymphodéplétion ; parmi eux, 39 % des patients avaient > 75 % de blastes dans leur MO. Les manifestations les plus fréquentes du SRC chez les patients ayant présenté un SRC comprenaient la fièvre (68,5 %), l'hypotension (25,2 %) et l'hypoxie (11,8 %).

La majorité des patients ont présenté un SRC après la première, mais avant la deuxième perfusion d'Aucatzyl. Sur les 87 patients ayant présenté un SRC, pour 64,3 %, un SRC est survenu après la première, mais avant la deuxième perfusion d'Aucatzyl, avec un délai médian d'apparition de 6 jours (intervalle : 3-9 jours). Le délai médian d'apparition après la deuxième perfusion était de 2 jours (intervalle : 1-2 jours). Le traitement principal du SRC était le tocilizumab (75,9 %), les patients recevant également des corticoïdes (22,9 %) et d'autres traitements anticytokines (13,8 %), voir rubrique 4.4.

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) et syndrome d'activation des macrophages (SAM)

Une LHH/SAM, y compris des réactions graves et mettant en jeu le pronostic vital, peut survenir après un traitement par Aucatzyl. Une LHH/SAM a été rapportée chez 1,6 % des patients et incluait des événements de grade 3 et de grade 4, avec un délai d'apparition au jour 22 et au jour 41, respectivement. Un patient a présenté un événement d'ICANS concomitant après une perfusion d'Aucatzyl (voir rubrique 4.4).

Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires

Un ICANS a été rapporté chez 29 patients (22,8 %). Un ICANS de grade ≥ 3 est survenu chez 9 patients (7,1 %) après un traitement par Aucatzyl. Un patient (1,1 %) a présenté un ICANS de grade 4. Les symptômes les plus fréquents comprenaient un état confusionnel (9,4 %) et des tremblements (4,7 %).

Dans l'étude FELIX, la plupart des patients ayant présenté un ICANS (89,7 %) ainsi que tous les patients ayant présenté un ICANS de grade ≥ 3 avaient > 5 % de blastes dans leur MO au moment du

traitement lymphodéplétif. Parmi les patients ayant présenté un ICANS de grade ≥ 3 , 5 avaient $> 75\%$ de blastes dans leur MO.

Le délai médian d'apparition des événements ICANS était de 12 jours (intervalle : 1-31 jours), avec une durée médiane de 8 jours (intervalle : 1-53 jours). Le délai médian d'apparition des événements d'ICANS après la première perfusion et avant la deuxième perfusion était de 8 jours (intervalle : 1-10 jours) et de 6,5 jours (intervalle : 2-22 jours) après la deuxième perfusion. Chez la majorité des patients (62,1 %), l'ICANS est apparu après la deuxième perfusion.

Vingt-quatre patients ont reçu un traitement pour l'ICANS. Tous les patients traités ont reçu des corticoïdes à haute dose et 12 patients ont reçu des antiépileptiques en prophylaxie (voir rubrique 4.4).

Cytopénie prolongée

Dans le groupe de sécurité d'emploi (N = 127), le délai médian entre le jour de la perfusion d'Aucatzyl et la récupération des neutrophiles jusqu'à une valeur $\geq 0,5 \times 10^9/l$ et $\geq 1 \times 10^9/l$ (d'après les numérations à la sélection) était de 0,8 mois et 1,9 mois, respectivement.

Des cytopénies de grade ≥ 3 au mois 1 après la perfusion ont été observées chez 68,5 % des patients et comprenaient une neutropénie (57,5 %) et une thrombopénie (52,0 %). Des cytopénies de grade 3 ou plus au mois 3 après une perfusion d'Aucatzyl ont été observées chez 21,3 % des patients et comprenaient une neutropénie (13,4 %) et une thrombopénie (13,4 %) (voir rubrique 4.4).

Infections

Des infections après une perfusion d'Aucatzyl (tous grades confondus) sont survenues chez 70,9 % des patients. Des infections de grade 3 ou 4 non liées à la COVID-19 ont été observées chez 44,9 % des patients, dont des infections à agent pathogène non spécifié (24,4 %), des infections bactériennes (11,0 %), des cas de sepsis (10,2 %), des infections virales (5,5 %) et des infections fongiques (4,7 %).

Des infections d'issue fatale à pathogène non spécifié ont été rapportées chez 0,8 % des patients. Un sepsis fatal est survenu chez 3,9 % des patients.

Une neutropénie fébrile de grade 3 ou supérieur a été observée chez 23,6 % des patients après une perfusion d'Aucatzyl et pourrait être concomitante avec un SRC (voir rubrique 4.4).

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez 9,4 % des patients traités par Aucatzyl, dont 2 cas (1,6 %) d'hypogammaglobulinémie de grade 3 (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

L'immunogénicité humorale d'Aucatzyl a été mesurée à l'aide d'un test de détection des anticorps anti-médicament dirigés contre Aucatzyl. Dans l'étude FELIX, 8,7 % des patients ont été testés positifs aux anticorps anti-CAR CD19 avant la perfusion. Des anticorps anti-CAR CD19 induits par le traitement ont été détectés chez 1,6 % des patients. Il n'existe aucune preuve que la présence d'anticorps anti-CAR CD19 préexistants ou postérieurs à la perfusion affecte l'efficacité, la sécurité d'emploi, l'expansion initiale ainsi que la persistance d'Aucatzyl.

L'immunogénicité cellulaire d'Aucatzyl a été mesurée à l'aide d'un test ELISpot (enzyme-linked immunosorbent spot assay) détectant les réponses des lymphocytes T, mesurées par la production d'interféron gamma (IFN- γ), au CAR anti-CD19 de pleine longueur. Seuls 3,1 % (3/96) des patients ont été testés positifs sur la mesure de l'immunogénicité cellulaire (IFN- γ) après la perfusion. Il n'existe aucune preuve que l'immunogénicité cellulaire affecte la cinétique de l'expansion initiale et de la persistance d'Aucatzyl, ni la sécurité d'emploi ou l'efficacité d'Aucatzyl.

Tumeurs malignes secondaires

Un ou plusieurs cas d'effets indésirables suivants ont été signalés après un traitement par d'autres produits à base de cellules CAR-T, qui pourraient également survenir après un traitement par Aucatzyl : tumeur maligne secondaire d'origine lymphocytaire T.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Au cours des études cliniques, des cas de surdosage ont été observés chez 3,9 % des patients lors de l'administration de la première dose. Les 5 patients présentaient une charge tumorale élevée et auraient dû avoir reçu une première dose de 10×10^6 , mais ont reçu une dose plus élevée, comprise entre 68 et 103×10^6 cellules CAR-T. Un SRC, un ICANS et une LHH, y compris des événements sévères, ont été observés chez les patients ayant présenté un surdosage. En cas de suspicion de surdosage, tout effet indésirable doit être traité conformément aux recommandations fournies (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, thérapie cellulaire et génique antinéoplasique, code ATC : L01XL12.

Mécanisme d'action

L'obécabtagène autoleucel est une immunothérapie autologue composée des propres lymphocytes T du patient, conçus pour exprimer un CAR reconnaissant les cellules cibles CD19, grâce au domaine de liaison dérivé de l'hybridome murin CAT13.1E10 (CAT). L'interaction entre les lymphocytes T CAR-positifs anti-CD19 (CAT) et les cellules cibles exprimant le CD19, telles que les cellules cancéreuses et les lymphocytes B normaux, entraîne l'activation des lymphocytes T CAR-positifs anti-CD19 (CAT) ainsi que l'initiation de la signalisation intracellulaire via le domaine CD3-zêta. La prolifération et la persistance des lymphocytes T CAR-positifs anti-CD19 (CAT) après activation sont renforcées par la présence du domaine co-stimulateur 4-1BB. Cette liaison au CD19 entraîne une activité antitumorale ainsi que la destruction des cellules cibles exprimant CD19.

Des études montrent que l'obécabtagène autoleucel présente une dissociation rapide de $3,1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ pour son domaine de liaison au CD19.

Effets pharmacodynamiques

Les concentrations sériques de cytokines telles que l'IL-2, l'IL-5, l'IL-6, l'IL-7, l'IL-8, l'IL-10, l'IL-15, le TNF- α , l'IFN- γ et les facteurs de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages ont été évaluées avant et jusqu'à 3 mois après la perfusion d'obécabtagène autoleucel. Une élévation maximale des cytokines plasmatiques a été observée au jour 28 de la perfusion d'obécabtagène autoleucel, après quoi les taux sont revenus aux valeurs initiales au mois 3.

En raison de l'effet sur la cible de l'obécabtagène autoleucel, une période d'aplasie des lymphocytes B est attendue.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'obécabtagène autoleucel s'appuient sur les résultats de l'étude FELIX (numéro EU CT 2024-512903-38-00), une étude de phase Ib/II, multicentrique, en ouvert, à bras unique, portant sur l'obécabtagène autoleucel chez des patients adultes atteints de LLA B r/r.

Le critère d'évaluation principal de la cohorte IIA était le taux global de rémission complète, défini comme la proportion de patients obtenant une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi), évaluée par un comité indépendant d'examen de la réponse (Independent Response Review Committee, IRRC) ; les critères d'évaluation secondaires comprenaient la durée de rémission (DR), le taux de rémission complète (TRC) ainsi que la proportion de patients obtenant une réponse négative pour la maladie résiduelle minimale (MRM).

Les patients de l'étude pivot étaient des adultes (≥ 18 ans) atteints de LLA B CD19+ r/r, présentant $\geq 5\%$ de blastes dans la MO à la sélection et une expression confirmée de CD19 après un traitement par blinatumomab. Le statut en rechute ou réfractaire était défini comme suit : maladie réfractaire primaire, première rechute après une rémission durant ≤ 12 mois, leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) r/r après 2 lignes de traitement systémique antérieures ou plus, ou LLA r/r au moins plus de 3 mois après une GCSH allogénique. Les patients atteints d'une LLA positive au chromosome de Philadelphie étaient éligibles s'ils étaient intolérants ou en échec à 2 lignes d'inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) ou à une ligne d'ITK de deuxième génération, ou si un traitement par ITK était contre-indiqué. Les patients ayant déjà reçu un traitement ciblant le CD19 autre que le blinatumomab ont été exclus. Le traitement consistait en une chimiothérapie lymphodéplétive suivie d'obécabtagène autoleucel en perfusion fractionnée avec une dose cible totale de 410×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19 (voir rubrique 4.2).

Dans la cohorte pivot IIA, 113 patients ont été traités par leucaphérèse (ensemble sous leucaphérèse) et 94 (83,2 %) patients ont été traités par au moins une perfusion d'obécabtagène autoleucel (ensemble sous perfusion) : 19 patients ont arrêté le traitement sans avoir reçu la perfusion pour des raisons liées au décès (12 patients), à une réaction indésirable (septicémie neutropénique liée à une maladie sous-jacente, 1 patient) et à la décision du médecin (1 patient). Cinq des 113 patients sous leucaphérèse (4,4 %) n'ont pas reçu de perfusion d'obécabtagène autoleucel en raison de problèmes liés à la fabrication.

L'âge médian des 94 patients perfusés était de 50 ans ; parmi ceux-ci, 83 patients étaient âgés de 26 ans et plus. La répartition sexuelle des patients de sexe masculin et féminin perfusés avec l'obécabtagène autoleucel était égale, avec 47 hommes et 47 femmes. Soixante-dix patients étaient caucasiens (74,5 %) ; 29 patients (30,9 %) étaient d'origine hispanique ou latino-américaine (Tableau 5).

Quatre-vingt-huit patients (93,6 %) ont reçu une thérapie de transition (par ex. chimiothérapie, inotuzumab ozogamicine, ITK) entre la leucaphérèse et la chimiothérapie lymphodéplétive, de manière à contrôler la charge tumorale. Tous les patients ont reçu une perfusion d'obécabtagène autoleucel le jour 1 et ont été hospitalisés jusqu'au jour 10 au minimum.

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques et liées à la maladie à l'entrée dans l'étude FELIX (cohorte IIA)

	Ensemble sous perfusion (N = 94)	Ensemble sous leucaphérèse (N = 113)
Âge médian, intervalle (années)	50 (20 – 81)	49 (20 – 81)
Tranche d'âge (années), n (%)		
≥ 18 ans et ≤ 25 ans	11 (11,7)	13 (11,5)
≥ 25 ans	83 (88,3)	100 (88,5)
Sexe, n (H/F)	47H/47F	61H/52F
Origine ethnique, n (%)		
Caucasienne	70 (74,5)	87 (77,0)
Statut positif au chromosome de Philadelphie (BCR-ABL positif), n (%)	25 (26,6)	26 (23,0)
Médiane des lignes de traitement antérieures, n (intervalle)	2 (1 – 6)	2 (1 – 6)
≥ 3 lignes antérieures, n (%)	29 (30,9)	35 (31,0)
Réfractaire à la dernière ligne de traitement antérieure, n (%)	51 (54,3)	60 (53,1)
GCSH antérieure, n (%)	36 (38,3)	43 (38,4)
Blinatumomab antérieur, n (%)	33 (35,1)	42 (37,2)
Inotuzumab antérieur, n (%)	30 (31,9)	37 (32,7)
% de blastes dans la MO à la lymphodéplétion, médiane (intervalle)	43,5 (0 – 100)	43,5 (0 – 100)
% de blastes dans la MO à la lymphodéplétion, n (%)		
> 75 %	30 (31,9)	30 (26,5)
> 20 % à 75 %	27 (28,7)	27 (23,9)
5 à 20 %	14 (14,9)	14 (12,4)
< 5 %	23 (24,5)	23 (20,4)
Données manquantes	0	19 (16,8)
Maladie extramédullaire à la lymphodéplétion, n (%)	19 (20,2)	21 (18,6)

ABL = Abelson murine leukaemia (leucémie murine d'Abelson) ; BCR = breakpoint cluster region (région de regroupement des points de cassure) ; MO = moelle osseuse ; F = femme ; GCSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques ; H = homme .

L'analyse principale de l'efficacité a été évaluée chez des patients ayant reçu au moins une perfusion d'obécabtagène autoleucel (ensemble sous perfusion) dans la cohorte pivot IIA de l'étude FELIX (Tableau 6). Sur les 94 patients de l'ensemble sous perfusion, la dose médiane reçue était de 410×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19 (intervalle : $10\text{--}480 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19). Quarante-vingt-cinq patients (90,4 %) ont reçu la dose cible totale de 410×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19. Six patients (6,4 %) ont reçu uniquement la première dose, essentiellement en raison d'effets indésirables (3,2 %), d'une maladie progressive (1,1 %), de problèmes liés à la fabrication (1,1 %) et du décès (1,1 %). Le délai médian de fabrication entre la réception de la leucaphérèse et la certification du produit était de 20 jours (intervalle : 17-43 jours) et le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion d'obécabtagène autoleucel était de 35,5 jours (intervalle : 25-92 jours). Le suivi médian (durée entre la première perfusion et la date limite de recueil des données du 7 février 2024) était de 20,25 mois (intervalle : 13-30 mois).

Le taux de MRM négative pour le critère d'évaluation secondaire parmi les patients présentant un taux de rémission globale (TRG = RC ou RCi) a été évalué par séquençage nouvelle génération, réaction en chaîne par polymérase et cytométrie en flux.

Tableau 6 : Analyse de l'efficacité (Cohorte IIA)

	Ensemble sous perfusion (N = 94)	Ensemble sous leucaphérèse (N = 113)
Taux de rémission globale (TRG : RC + RCi)		
n (%)	72 (76,6)	72 (63,7)
IC à 95 % (%)	(66,7, 84,7)	(54,1, 72,6)
Rémission complète (RC) à tout moment		
n (%)	52 (55,3)	55 (48,7)
IC à 95 % (%)	(44,7, 65,6)	(39,2, 58,3)
Taux de MRM négative parmi les RC ou RCi (SNG/PCR/cytométrie en flux)^a		
N ^b	72	72
n (%)	64 (88,9)	64 (88,9)
IC à 95 % (%)	(79,3, 95,1)	(79,3, 95,1)
Durée de rémission (DR)		
N ^b	72	72
Médiane en mois ^c	14,06	14,06
IC à 95 % (intervalle en mois)	(8,18, NE)	(8,18, NE)

MO = moelle osseuse ; MRG = meilleure réponse globale après la perfusion d'Aucatzyl ;

IC = intervalle de confiance ; RC = rémission complète ; RCi = rémission complète avec récupération hématologique incomplète ; DR = durée de la rémission ; FACS = fluorescence-activated cell sorting (tri cellulaire activé par fluorescence) ; MRM = maladie résiduelle minimale ; IRRC = Independent Response Review Committee (Comité indépendant d'examen de la réponse) ; NE = non estimable ; SNG = séquençage nouvelle génération ; TRG = taux de rémission globale ; PCR = polymérase chain reaction (réaction en chaîne par polymérase) ; GCS = greffe de cellules souches.

a. Patients en rémission selon l'IRRC avec une MO présentant une MRM négative selon le test central SNG/PCR/FACS ClonoSEQ.

b. Patients ayant obtenu une MRG de RC ou de RCi.

c. Avec censure pour la GCS et un autre nouveau traitement anticancéreux.

Parmi les patients âgés de 26 ans et plus dans l'ensemble sous perfusion (N = 83), le TRG était de 78,3 % (IC à 95 % [intervalle de confiance] : 67,9, 86,6) avec un taux de RC de 57,8 % (IC à 95 % : 46,5, 68,6). La DR médiane était de 14,1 mois (IC à 95 % : 8,1, NE [non estimable]) chez les patients répondeurs.

Parmi les patients ayant reçu la dose totale recommandée de 410×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs, le taux de TRG était de 81,2 %, avec un taux de RC de 61,2 %. La DR médiane était de 14,1 mois (IC à 95 % : 8,2, NE) chez les patients répondeurs. Pour 9 patients (9,6 %) n'ayant pas reçu la dose cible, dont 6 patients n'ayant reçu que la première dose, le taux de TRG était de 33,3 %, avec un taux de RC de 0 %. La DR médiane était de 5,2 mois (IC à 95 % : NE, NE) chez les patients répondeurs (RCi).

Pour les patients ayant reçu les deux doses (N = 88 ; 93,6 %), ceux recevant une dose initiale plus faible de 10×10^6 cellules (> 20 % de blastes dans la MO, fardeau élevé de la maladie, N = 56) présentaient un TRG numériquement inférieur (75,0 % ; IC à 95 % : 61,6, 85,6) comparativement aux patients recevant une dose initiale plus élevée de 100×10^6 cellules ($\leq$ 20 % de blastes dans la MO, faible fardeau de la maladie, N = 32) (87,5 % ; IC à 95 % : 71,0, 96,5). La DR médiane était de 12,5 mois (IC à 95 % : 7,1, NE) chez les patients répondeurs recevant une première dose plus faible de 10×10^6 cellules et de 14,2 mois (IC à 95 % : 10,7, NE) chez les patients répondeurs recevant une première dose plus élevée de 100×10^6 cellules.

Parmi les patients ayant présenté une rechute avant l'instauration de nouveaux traitements anticancéreux, 46,4 % ont eu une rechute CD19-négative, 10,7 % une rechute CD19 mixte, et 42,9 % une rechute CD19-positive.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Aucatzyl dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de LLA B (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Cinétique cellulaire

La pharmacocinétique (PK) de l'obécabtagène autoleucel a été évaluée chez 94 patients atteints d'une LLA B CD19+ r/r recevant une dose médiane de 410×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19 (intervalle : $10\text{--}480 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19).

Une expansion rapide a eu lieu après la perfusion de la première dose chez la majorité des patients et s'est poursuivie après la deuxième dose jusqu'au temps médian de l'expansion maximale ($T_{\max}$) au jour 14 (intervalle : 2-55 jours).

La baisse des concentrations de CAR-T a débuté peu après le jour 28 pour atteindre une concentration stabilisée à partir du mois 6 ; une persistance maximale étant observée à 27,7 mois.

Un niveau élevé d'expansion a généralement été observé, quel que soit le statut de la réponse (RC/RCi vs non-RC/non-RCi). Au total, 84,6 % (22/26) des patients ayant une rémission en cours présentaient une persistance de CAR-T lors de la dernière évaluation biologique.

Tableau 7 : Résumé des paramètres PK dans le sang périphérique au moment de la MRG (Cohorte IIA, ensemble sous perfusion)

Paramètre mesure	Meilleure réponse globale		Globalement (N = 94)
	RC/RCi (N = 72)	Pas de RC/RCi (N = 22)	
$C_{\max}$ (copies/ μ g ADN)			
N	72	22	94
Moyenne géométrique (% CV géo)	117 381 (206,0)	107 465 (832,7)	114 982 (287,6)
Intervalle (min - max)	2 120-478 000	129-600 000	129-600 000
$T_{\max}$ (jours)			
N	72	22	94
Médiane	14	17	14
Intervalle (min - max)	2-55	6-28	2-55
$ASC_{(0-28j)}$ (copies/ μ g ADN*jours)			
N	68	14	82
Moyenne géométrique (% CV géo)	1 089 908 (236,0)	1 404 899 (186,4)	1 138 188 (225,6)
Intervalle (min - max)	17 900-6 730 000	176 000-7 230 000	17 900-7 230 000

$ASC_{(0-28j)}$ = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps du jour 0 au jour 28 ;
MRG = meilleure réponse globale ; $C_{\max}$ = concentration maximale ; RC = rémission complète ;
RCi = rémission complète avec récupération hématologique incomplète ; ADN = acide désoxyribonucléique ; CV géo % = coefficient de variation géométrique ; PK = pharmacocinétique ;
 $T_{\max}$ = délai jusqu'à la concentration maximale.

Les patients ayant reçu une première dose fractionnée de 10×10^6 cellules (> 20 % de blastes) ont démontré une expansion plus élevée des cellules CAR-T ($C_{\max}$ et ASC_{0-28j}) par rapport aux patients ayant reçu une première dose fractionnée de 100×10^6 cellules (≤ 20 % de blastes). En ce qui concerne les patients présentant une forte expansion, ils avaient tendance à présenter des taux plus élevés de SRC et d'ICANS. Par conséquent, une charge tumorale élevée constitue le principal facteur de risque d'apparition d'un SRC et d'un ICANS.

Dans l'étude FELIX, le poids corporel médian était de 75,75 kg (intervalle : 42,6-230,6 kg). Le profil PK était comparable entre les patients ayant un poids corporel inférieur (< 75,75 kg) et supérieur ($\geq 75,75$ kg).

Populations particulières

Le sexe ou l'âge (moins de 65 ans, entre 65 et 74 ans et entre 75 et 84 ans) n'a pas eu d'impact significatif sur la PK d'Aucatzyl ($C_{\max}$, ASC_{0-28j} ou la persistance).

Les données concernant la population non caucasienne (Tableau 5) sont trop limitées pour tirer des conclusions sur l'impact de l'origine ethnique sur les paramètres PK.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucatzyl comprend des lymphocytes T humains génétiquement modifiés ; par conséquent, il n'existe pas d'essais *in vitro* représentatifs, de modèles *ex vivo* ou de modèles *in vivo* permettant de répondre avec précision aux caractéristiques toxicologiques du produit humain. Par conséquent, aucune étude de toxicologie conventionnelle utilisée pour le développement de médicaments n'a été menée.

Aucune étude de cancérogénèse ou de génotoxicité n'a été menée avec Aucatzyl. Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer les effets d'Aucatzyl sur la fertilité, la reproduction et le développement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Édétate disodique.

Solution saline tamponnée au phosphate (PBS) : dihydrogénophosphate de potassium, chlorure de sodium, phosphate disodique, chlorure de potassium, eau pour préparations injectables.

Solution d'albumine humaine.

Diméthylsulfoxyde (DMSO).

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

6 mois à ≤ -150 °C.

Une fois décongelé : 1 heure à température ambiante.

6.4 Précautions particulières de conservation

Aucatzyl doit être conservé dans la phase vapeur de l'azote liquide (≤ -150 °C) et être maintenu congelé jusqu'à ce que le patient soit prêt à recevoir le traitement afin de garantir que des cellules

viables sont disponibles pour l'administration au patient. Le médicament décongelé ne doit pas être recongelé. Le produit ne doit pas être irradié avant ou pendant l'utilisation, car cela pourrait entraîner son inactivation.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

Poche(s) de perfusion en acétate d'éthylène-vinyle avec un tube de remplissage scellé et 2 ports de connexion disponibles, contenant une dispersion cellulaire de 10-20 mL (poches de 50 mL) ou de 30-70 mL (poches de 250 mL). Un schéma thérapeutique individuel comprend 3 poches de perfusion ou plus pour la dose totale de 410×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19. Chaque poche de perfusion est conditionnée individuellement dans un suremballage dans une cassette métallique. Les cassettes métalliques sont conditionnées dans un kit d'emballage cryogénique modulaire ModPak. Jusqu'à 4 cassettes peuvent être placées dans un seul ModPak. Deux ModPak peuvent être nécessaires pour transporter le nombre maximal de 7 cassettes.

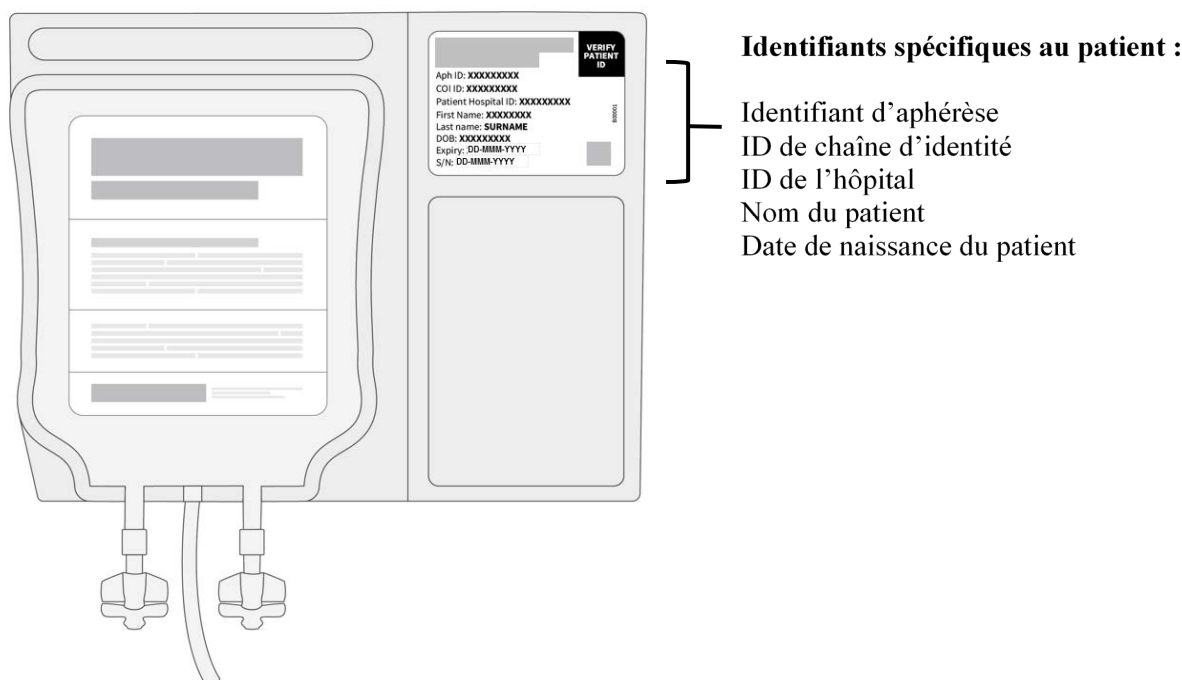
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le produit ne doit pas être irradié avant ou pendant l'utilisation, car cela pourrait entraîner son inactivation.

Réception et conservation d'Aucatzyl

- Aucatzyl est fourni dans la phase vapeur d'un conteneur d'expédition pour cryoconservation à azote liquide (≤ -150 °C).
- Confirmer l'identité du patient. Ouvrir le conteneur d'expédition pour cryoconservation d'azote liquide, récupérer le RfIC et la ou les cassettes métalliques. Ouvrir la ou les cassettes métalliques pour récupérer les poches de perfusion dans leur suremballage transparent. L'identité du patient doit correspondre aux identifiants du patient sur le RfIC d'Aucatzyl situé à l'intérieur du conteneur d'expédition pour cryoconservation à azote liquide et sur les étiquettes des poches de perfusion (voir Figure 2).
- Le temps passé hors de l'environnement d'azote liquide en phase vapeur doit être maintenu à un minimum absolu afin d'éviter la décongélation prématurée du produit (il est recommandé de ne pas dépasser 90 secondes).
- Lorsque l'identité du patient ne correspond pas au RfIC ou à l'étiquette : Ne pas perfuser le produit. Contacter Autolus au 00800 0825 0829 en cas de divergences entre les étiquettes et les identifiants du patient.
- Conserver la ou les poches de perfusion dans la ou les cassettes métalliques, puis transférer Aucatzyl dans la phase vapeur d'azote liquide à accès contrôlé sur site pour une conservation à ≤ -150 °C (jusqu'au transfert, à la décongélation et à la perfusion).

Figure 2 : Identifiants spécifiques au patient



Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament

Aucatzyl doit être transporté dans l'établissement de santé dans des conteneurs fermés, résistants et étanches.

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. Les professionnels de santé qui manipulent Aucatzyl doivent prendre les précautions appropriées (port de gants, de vêtements de protection et de lunettes de protection) pour éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses.

Planification avant la préparation d'Aucatzyl

Le RfIC spécifique au lot du patient ainsi que le planificateur du calendrier d'administration seront fournis dans le conteneur d'expédition pour cryoconservation.

Confirmer que les identifiants du patient sur le RfIC et les poches de perfusion correspondent (voir Figure 2).

1. S'assurer que les résultats de l'évaluation de la MO du patient sont disponibles (voir rubrique 4.2, Évaluation de la moelle osseuse).
2. Le planificateur du calendrier d'administration d'Aucatzyl, fourni avec le RfIC, aide à déterminer le schéma posologique approprié devant être administré le jour 1 (3 jours $\pm$ 1 jour] après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive) et le jour 10 ($\pm$ 2 jours). Consigner les informations suivantes sur le planificateur du calendrier d'administration :
 - a. Le pourcentage de blastes obtenu par l'évaluation de la MO du patient.
 - b. Le ou les numéros de série des poches d'Aucatzyl ; le nombre de type de poches requis pour chaque dose ; et le volume spécifié à administrer par seringue (pour la dose de 10×10^6) transcrit à partir du RfIC.
3. Le renseignement du planificateur du calendrier d'administration d'Aucatzyl guidera le médecin traitant sur le nombre de poches et la dose respective requis, ainsi que sur la préparation d'Aucatzyl pour la dose du jour 1 et du jour 10 ($\pm$ 2 jours), voir Figure 1.

Transfert et décongélation avant perfusion

- À l'aide du planificateur du calendrier d'administration rempli, transférer UNIQUEMENT la ou les cassettes/poches de perfusion nécessaires pour le jour d'administration donné à partir du stockage d'azote liquide en phase vapeur sur site dans un conteneur de transfert approprié (c.-à-d. un conteneur d'expédition pour cryoconservation à azote liquide en phase vapeur, maintenant une température ≤ -150 °C) pour le transport vers le lieu de décongélation de la poche.
- Transférer la ou les cassettes requises, une par une, en confirmant les numéros de série des poches d'Aucatzyl et les identifiants du patient sur l'étiquette de chaque poche de perfusion (voir Figure 2).
- Le temps passé hors de l'environnement d'azote liquide en phase vapeur doit être maintenu à un minimum absolu afin d'éviter la décongélation prématurée du produit (il est recommandé de ne pas dépasser 90 secondes).
- Si plus d'une poche de perfusion a été nécessaire un jour d'administration donné, décongeler chaque poche de perfusion une par une ; ne pas retirer les poches suivantes de la phase vapeur de stockage de l'azote liquide (≤ -150 °C) tant que la perfusion de la poche précédente n'est pas terminée.
- Laisser la poche de perfusion d'Aucatzyl dans son suremballage, décongeler à 37 °C au bain-marie ou au moyen d'un dispositif de décongélation jusqu'à ce qu'il ne reste plus d'amas congelés visibles dans la poche de perfusion. Chaque poche doit être délicatement massée jusqu'à ce que les cellules soient décongelées. La décongélation de chaque poche de perfusion prend entre 2 et 8 minutes. Retirer du bain-marie ou de l'appareil de décongélation immédiatement après la décongélation. Retirer avec précaution la poche de perfusion du suremballage en prenant soin d'éviter d'endommager la poche et les ports.
- Mélanger délicatement le contenu de la poche pour disperser les amas de matériel cellulaire et administrer immédiatement au patient.
- Ne pas recongeler ou réfrigérer le produit décongelé.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, il convient de suivre les recommandations locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine. Les surfaces de travail et le matériel susceptibles d'avoir été en contact avec Aucatzyl doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Aucatzyl (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux, conformément aux procédures locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1951/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Autolus Limited
(The Nucleus)
Marshgate
Stevenage SG1 1FR
Royaume-Uni

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Éléments clés :

Disponibilité du tocilizumab et qualification du site

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veillera à ce que les hôpitaux et leurs centres associés qui distribuent Aucatzyl soient qualifiés conformément au programme de distribution contrôlé convenu, en :

- garantissant un accès sur place immédiat au tocilizumab par patient avant la perfusion d'Aucatzyl. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible, le centre de traitement doit avoir accès à des mesures alternatives appropriées à la place du tocilizumab pour traiter un SRC.
- s'assurant que les professionnels de santé (PS) impliqués dans le traitement d'un patient ont suivi le programme de formation.

Outils de conseils pédagogiques/de sécurité

Avant le lancement d'Aucatzyl dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format des documents pédagogiques avec l'autorité nationale compétente.

Guide du professionnel de santé

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veillera à ce que, dans chaque État membre où Aucatzyl est commercialisé, tous les PS amenés à prescrire, dispenser et administrer Aucatzyl reçoivent un document d'orientation afin de :

- surveiller et prendre en charge le SRC et les signes et symptômes neurologiques ;
- surveiller et prendre en charge l'ICANS ;
- s'assurer que les réactions indésirables graves évocatrices d'un SRC ou d'un ICANS sont signalées de manière adéquate et appropriée ;
- s'assurer de l'existence d'un accès immédiat, disponible 24 heures sur 24, au tocilizumab, un inhibiteur du récepteur de l'IL-6, avant une perfusion d'Aucatzyl. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible, le centre de traitement doit avoir accès à des mesures alternatives appropriées à la place du tocilizumab pour traiter un SRC ;
- fournir des informations sur le risque de surdosage et les erreurs médicamenteuses ;
- fournir des informations sur le risque de malignité secondaire d'origine lymphocytaire T ;
- fournir des informations sur la sécurité d'emploi et l'efficacité dans les études de suivi à long terme et sur l'importance de la contribution à ces études.

Carte du patient

Permettant d'informer et d'expliquer aux patients :

- les risques de SRC et d'ICANS, associés à Aucatzyl ;
- la nécessité de signaler immédiatement les symptômes à leur médecin traitant ;
- la nécessité de rester à proximité du lieu (dans un rayon de 2 heures de trajet) où Aucatzyl a été reçu pendant au moins 4 semaines après la perfusion d'Aucatzyl ;
- que le patient ne peut pas faire de don d'organes ou de sang ;
- la nécessité de porter la carte du patient sur soi en permanence.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Pour mieux caractériser la sécurité d'emploi l'efficacité à long terme d'Aucatzyl chez des patients adultes atteints de leucémie lymphoblastique aiguë à précurseurs B en rechute ou réfractaire, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra conduire et soumettre les résultats d'une étude de suivi à long terme chez des patients précédemment traités par obécabtagène autoleucel, conformément à un protocole convenu.	30 juin 2039
Étude de sécurité post-AMM non-interventionnelle : afin de mieux caractériser la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme d'Aucatzyl chez des patients adultes atteints de leucémie lymphoblastique aiguë à précurseurs B en rechute ou réfractaire, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra conduire et soumettre les résultats d'une étude prospective s'appuyant sur les données d'un registre.	30 juin 2045

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Pour confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme d'Aucatzyl chez des patients adultes atteints de leucémie lymphoblastique aiguë à précurseurs B en rechute ou réfractaire, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre les résultats finaux de l'étude clinique FELIX, une étude de phase Ib/II, en ouvert, à un seul bras de l'obécabtagène autoleucel chez des patients adultes atteints de leucémie lymphoblastique aiguë à précurseurs B en rechute ou réfractaire.	30 juin 2029
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'Aucatzyl chez des patients adultes atteints de leucémie lymphoblastique aiguë à précurseurs B en rechute ou réfractaire, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre les résultats d'une étude prospective, non interventionnelle visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi s'appuyant sur les données du registre utilisé pour caractériser la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme de l'Aucatzyl, conformément à un protocole convenu.	31 juillet 2030

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE DU MODPAK

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aucatzyl 410×10^6 cellules, dispersion pour perfusion.
obécabtagène autoleucel (lymphocytes T viables CAR+).

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Lymphocytes T humains autologues enrichis, transduits *ex vivo* avec un vecteur lentiviral codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19.

Ce médicament contient des cellules d'origine humaine.

Contient : 410×10^6 lymphocytes T viables CAR+ à une concentration dépendante du lot.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : édétate disodique, dihydrogénophosphate de potassium, chlorure de sodium, phosphate disodique, chlorure de potassium, eau pour préparations injectables, diméthylsulfoxyde, solution d'albumine humaine. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion.

La dose cible peut être fournie dans un ou deux ModPaks. Chaque ModPak peut contenir jusqu'à 4 cassettes avec différentes configurations de poches.

Boîte de 1/1.

Boîte de 1/2.

Boîte de 2/2.

Lire le certificat de libération pour perfusion avant utilisation.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Lire le certificat de libération pour perfusion avant utilisation.

Se reporter au Planificateur du calendrier d'administration pour obtenir des conseils sur le schéma posologique approprié spécifique au patient.

Voie intraveineuse.

ARRÊTEZ Vérifiez l'ID du patient.

NE PAS utiliser de filtre de déleucocytation.

Ne PAS irradier.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S) SI NÉCESSAIRE

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Expédier et stocker en phase vapeur d'azote liquide ≤ -150 °C. Utiliser dans l'heure suivant la décongélation. Ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules humaines. Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1951/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

ID Aph :
ID COI :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

19. INFORMATIONS SUR LA CHAÎNE D'APPROVISIONNEMENT
--

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONTENEUR EXTÉRIEUR (CASSETTE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aucatzyl 410×10^6 cellules, dispersion pour perfusion.
obécabtagène autoleucel (lymphocytes T viables CAR+).

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Lymphocytes T humains autologues enrichis, transduits *ex vivo* avec un vecteur lentiviral codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19.

Ce médicament contient des cellules d'origine humaine.

Contient :

$\leq 100 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR+ à une concentration dépendante du lot.

100×10^6 lymphocytes T viables CAR+ à une concentration dépendante du lot.

$\leq 300 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR+ à une concentration dépendante du lot.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : édétate disodique, dihydrogénophosphate de potassium, chlorure de sodium, phosphate disodique, chlorure de potassium, eau pour préparations injectables, diméthylsulfoxyde, solution d'albumine humaine. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion.

Configuration de la poche 10×10^6 .
10 mL par poche.

Configuration de la poche 100×10^6 .
10-20 mL par poche.

La dose peut être remise en suspension dans une ou plusieurs poches de perfusion.

Configuration de la poche 100×10^6 .
30-70 mL par poche.

Configuration de la poche 300×10^6 .
30-70 mL par poche.

La dose peut être remise en suspension dans une ou plusieurs poches de perfusion.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Extraire le volume spécifié via une seringue (Configuration de poche 10×10^6)

Lire la notice avant utilisation.

Lire le certificat de libération pour perfusion avant utilisation.

Se reporter au Planificateur du calendrier d'administration pour obtenir des conseils sur le schéma posologique approprié spécifique au patient.

Voie intraveineuse.

ARRÊTEZ Vérifiez l'ID du patient.

NE PAS utiliser de filtre de déleucocytation.

Ne PAS irradier.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS
--

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S) SI NÉCESSAIRE

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Expédier et stocker en phase vapeur d'azote liquide ≤ -150 °C. Utiliser dans l'heure suivant la décongélation. Ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules humaines. Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1951/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT
--

ID Aph :

ID COI :

ID de l'hôpital :
Prénom :
Nom :
Date de naissance :
S/N :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D
--

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

POCHE DE PERFUSION

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Aucatzyl 410×10^6 cellules, dispersion pour perfusion.
obécabtagène autoleucel (lymphocytes T viables CAR+).
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Extraire le volume spécifié via une seringue (configuration de poche 10×10^6)

Lire la notice avant utilisation.
Lire le certificat de libération pour perfusion avant utilisation.
NE PAS utiliser de filtre de déleucocytation.
Ne PAS irradier.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

ID Aph :
ID COI :
ID de l'hôpital :
Prénom :
Nom :
Date de naissance :
S/N :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Configuration de la poche 10×10^6 .
10 mL par poche.
Contient : $\leq 100 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR+.

Configuration de la poche 100×10^6 .
10-20 mL par poche.
Contient : $\leq 100 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR+.
La dose peut être remise en suspension dans une ou plusieurs poches de perfusion.

Configuration de la poche 100×10^6 .
30-70 mL par poche.
Contient : 100×10^6 lymphocytes T viables CAR+.

Configuration de la poche 300×10^6 .
30-70 mL par poche.

Contient : $\leq 300 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR+.

La dose peut être remise en suspension dans une ou plusieurs poches de perfusion.

6. AUTRE

ARRÊTEZ Vérifiez l'ID du patient.

Pour usage autologue uniquement.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CERTIFICAT DE LIBÉRATION POUR
PERFUSION (RfIC) INCLUS AVEC CHAQUE ENVOI POUR UN PATIENT**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aucatzyl 410×10^6 cellules, dispersion pour perfusion.
obécabtagène autoleucel (lymphocytes T viables CAR+).

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Lymphocytes T humains autologues enrichis, transduits *ex vivo* avec un vecteur lentiviral codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19.

3. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ ET DOSE DU MÉDICAMENT

Dose cible	410×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19
-------------------	--

Configuration de la poche : 10×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19 (poche bleue)		
Numéro de série de la poche de DP		
Nombre de poches pour une dose de 10×10^6	1	Poche
Volume par poche	10	mL
Nombre de lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19 dans la poche		$\times 10^6$
Volume à administrer par seringue pour délivrer 10×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19		mL

Configuration de la poche : 100×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19 (poche orange)		
Numéro(s) de série de la poche de DP		
Nombre de poches requises pour une dose de 100×10^6		Poche(s)
Volume par poche		mL
Nombre de lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19 dans chaque poche		$\times 10^6$
Volume à administrer par perfusion	Poche(s) entière(s)	

Configuration de la poche : 300×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19 (poche rouge)		
Numéro(s) de série de la poche de DP		
Nombre de poches requises pour une dose de 300×10^6		Poche(s)
Volume par poche		mL
Nombre de lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19 dans chaque poche		$\times 10^6$
Volume à administrer par perfusion	Poche(s) entière(s)	

4. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

ARRÊTEZ Vérifiez l'ID du patient.

NE PAS utiliser de filtre de déleucocytation.

Ne PAS irradier.

Se reporter au Planificateur du calendrier d'administration pour obtenir des conseils sur le schéma posologique approprié spécifique au patient.

5. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Enregistrez ce document et ayez-le à portée de main lors de la préparation de l'administration d'Aucatzyl.

Pour usage autologue uniquement.

Pour toute demande urgente, contactez le service de planification des patients Autolus au 00800 0825 0829

6. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Expédier et conserver dans la phase vapeur de l'azote liquide ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Utiliser dans un délai de 1 heure suivant la décongélation.

Ne pas mettre au réfrigérateur ou recongeler le médicament décongelé.

7. DATE DE PÉREMPTION ET AUTRES INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU LOT

Date de péremption du produit :

8. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

9. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

ID de chaîne d'identité (CoI) : CHG2344

Code européen unique :

Identifiant d'aphérèse :

ID de l'hôpital du patient :

Prénom du patient :

Initiale du deuxième prénom du patient :

Nom du patient :

Date de naissance :

10. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Allemagne

11. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1951/001

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Aucatzyl 410 × 10⁶ cellules, dispersion pour perfusion.
obécabtagène autoleucel (lymphocytes T viables CAR+).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
 - Votre médecin vous remettra une carte du patient. Lisez-la attentivement et respectez les instructions qui y figurent.
- Montrez toujours la carte patient au médecin ou l'infirmier(/ère) lorsque vous les consultez ou si vous vous rendez à l'hôpital.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
-

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Aucatzyl et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Aucatzyl.
3. Comment est administré Aucatzyl
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Aucatzyl.
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce qu'Aucatzyl et dans quels cas est-il utilisé ?

Aucatzyl est un produit de thérapie génique qui contient la substance active obécabtagène autoleucel. Le médicament est fabriqué spécialement pour vous à partir de vos propres lymphocytes T. Les lymphocytes T sont un type de globules blancs essentiels au bon fonctionnement de votre système immunitaire (les défenses de l'organisme).

Aucatzyl est un médicament anticancéreux utilisé chez les adultes âgés de 26 ans et plus pour traiter la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B (LLA B), un type de cancer du sang qui affecte les globules blancs de votre moelle osseuse appelés lymphoblastes B. Il est utilisé lorsque votre cancer a récidivé (rechuté) ou ne s'est pas amélioré avec un traitement antérieur (réfractaire).

La substance active d'Aucatzyl, l'obécabtagène autoleucel, contient les propres lymphocytes T d'un patient, qui ont été génétiquement modifiés en laboratoire afin de fabriquer une protéine appelée récepteur antigénique chimérique (CAR). Le CAR peut se fixer à une autre protéine à la surface des cellules cancéreuses appelée CD19. Lorsqu'un patient reçoit une perfusion (goutte-à-goutte) d'Aucatzyl, les lymphocytes T modifiés se fixent aux cellules cancéreuses et les tuent, ce qui contribue à éliminer le cancer de l'organisme.

Si vous avez des questions sur le mode d'action d'Aucatzyl ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, demandez plus d'informations à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Aucatzyl

Ne recevez jamais Aucatzyl :

- si vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre médecin.
- si vous ne pouvez pas recevoir un traitement appelé chimiothérapie lymphodéplétive, qui est utilisée pour réduire le nombre de globules blancs dans votre sang (voir également la rubrique 3, Comment est administré Aucatzyl).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Aucatzyl.

Aucatzyl est fabriqué à partir de vos propres globules blancs et ne doit être administré qu'à vous (utilisation autologue).

Les patients traités par Aucatzyl pourraient développer de nouveaux cancers. Des cas de patients développant des cancers à cellules T ont été rapportés après un traitement par des médicaments similaires. Consultez votre médecin si vous présentez un nouveau gonflement de vos glandes (ganglions lymphatiques) ou des changements au niveau de la peau, comme de nouvelles éruptions cutanées ou des grosseurs.

Tests et contrôles

Avant de recevoir Aucatzyl

Votre médecin effectuera des contrôles pour décider comment Aucatzyl doit vous être administré ou si vous avez besoin de médicaments supplémentaires (voir également la rubrique 3, Comment est administré Aucatzyl). Selon les résultats des tests, votre médecin pourrait retarder ou modifier vos traitements prévus par Aucatzyl.

Votre médecin réalisera les examens et contrôles suivants :

- Vérifier si vous avez des problèmes pulmonaires, cardiaques, hépatiques ou rénaux.
- Rechercher des signes d'infection ; toute infection sera traitée avant que vous ne receviez Aucatzyl.
- Vérifier les signes et symptômes de la maladie du greffon contre l'hôte si vous avez subi une greffe de cellules souches (une procédure dans laquelle la moelle osseuse d'un patient est remplacée pour former de la nouvelle moelle osseuse) au cours des 3 derniers mois. La maladie du greffon contre l'hôte survient lorsque les cellules transplantées attaquent votre corps, provoquant des symptômes tels que des éruptions cutanées, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des selles sanglantes.
- Vérifier si vous avez actuellement ou si vous avez eu par le passé des maladies touchant le système nerveux central. Cela comprend des affections telles que l'épilepsie, l'AVC, les lésions cérébrales sévères ou les maladies mentales au cours des 3 derniers mois.
- Vérifier si votre cancer s'aggrave. Les symptômes d'aggravation de votre cancer peuvent inclure fièvre, sensation de faiblesse, saignement des gencives et hématomes.
- Vérifier si le cancer s'est propagé au cerveau.
- Analyser votre sang pour détecter la présence d'acide urique et le nombre de cellules cancéreuses présentes dans votre sang. Cela montrera si vous êtes susceptible de développer une affection appelée syndrome de lyse tumorale. Vous pourrez recevoir des médicaments pour aider à prévenir cette affection.

- Vérifier la présence d'une infection par le virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou le VIH. Vous devrez peut-être recevoir un traitement pour l'une de ces infections avant de pouvoir recevoir Aucatzyl.
- Vérifier si vous avez été vacciné(e) au cours des 6 semaines précédentes ou si vous prévoyez de recevoir une vaccination au cours des prochains mois.

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir Aucatzyl si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous, ou en cas de doute.

Après avoir reçu Aucatzyl

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère ou rendez-vous aux urgences immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Fièvre et frissons, faible tension artérielle et faible taux d'oxygène dans le sang pouvant causer des symptômes tels qu'un rythme cardiaque rapide ou irrégulier et un essoufflement. Il peut s'agir de signes d'un problème grave appelé syndrome de relargage des cytokines (SRC). Voir rubrique 4 pour les autres symptômes du SRC.
- Perte de conscience ou diminution du niveau de conscience, tremblements involontaires, convulsions, difficultés à parler, troubles de l'élocution et de la compréhension de l'élocution. Il peut s'agir de signes de problèmes graves au niveau de votre système nerveux, appelés syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS).
- Sensation de chaleur, fièvre, frissons ou tremblements, maux de gorge ou ulcères dans la bouche. Il peut s'agir de signes d'infection pouvant être causés par de faibles taux de globules blancs appelés neutrophiles.
- Sensation de grande fatigue, faiblesse et essoufflement. Il peut s'agir de signes d'un faible taux de globules rouges (anémie).
- Saignement ou formation d'hématomes plus facilement que d'habitude. Il peut s'agir de signes d'un faible taux de plaquettes sanguines, des composants qui aident le sang à coaguler (thrombopénie).

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous (ou en cas de doute), parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Afin de minimiser les risques mentionnés ci-dessus, vous ferez l'objet d'une surveillance quotidienne pour détecter tout effet indésirable pendant 14 jours après la première perfusion. Votre médecin décidera de la fréquence à laquelle vous ferez l'objet d'une surveillance au-delà des 14 premiers jours et continuera la surveillance pendant au moins 4 semaines par la suite. Votre médecin pourrait avoir besoin d'administrer des médicaments supplémentaires afin de contrôler les effets indésirables, par ex. des glucocorticoïdes, du tocilizumab et/ou des antibiotiques.

Votre médecin vérifiera régulièrement vos numérations sanguines, car le nombre de cellules sanguines pourrait diminuer ou, s'il est déjà faible, le nombre de cellules sanguines pourrait rester faible.

Restez à proximité (dans un rayon de 2 heures de trajet) du centre de traitement où Aucatzyl a été administré pendant au moins 4 semaines. Voir rubrique 3.

Il vous sera demandé de participer à une étude ou un registre de suivi à long terme afin de mieux comprendre les effets à long terme d'Aucatzyl.

Ne faites pas de don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules pour une greffe.

Enfants et adolescents

Aucatzyl ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Aucatzyl

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir Aucatzyl si :

- vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, tels que des corticoïdes, car ces médicaments pourraient interférer avec l'effet d'Aucatzyl.
- Vous avez déjà reçu un traitement qui cible la protéine CD19.

Vaccinations

Vous ne devez pas recevoir certains vaccins appelés vaccins vivants :

- dans les 6 semaines précédant l'administration de la chimiothérapie de courte durée (appelée chimiothérapie lymphodéplétive) pour préparer votre organisme à Aucatzyl.
- au cours du traitement par Aucatzyl.
- après le traitement pendant la restauration de votre système immunitaire.

Si vous devez recevoir des vaccinations, parlez-en à votre médecin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament. En effet, les effets d'Aucatzyl chez les femmes enceintes ou qui allaitent ne sont pas connus, et cela pourrait nuire à votre enfant à naître ou à votre enfant allaité.

Vous effectuerez un test de grossesse avant le début du traitement. Aucatzyl ne doit être administré que si le résultat indique que vous n'êtes pas enceinte. Vous devez utiliser une méthode de contraception pendant le traitement par Aucatzyl. Si vous êtes enceinte ou pensez l'être après le traitement par Aucatzyl, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation d'outils et de machines

Ne conduisez pas, n'utilisez pas d'outils ou de machines et ne participez pas à des activités nécessitant une vigilance pendant au moins 8 semaines après la perfusion. Aucatzyl peut provoquer des problèmes tels qu'une altération ou une diminution de la conscience, une confusion et des crises convulsives (convulsions). Voir rubrique 4, Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Aucatzyl contient du sodium, du potassium et du diméthylsulfoxyde (DMSO)

Ce médicament contient 1 131 mg de sodium (composant principal du sel de table/de cuisine) dans la dose totale. Cela équivaut à 57 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé en sodium pour un adulte.

Ce médicament contient 39 mg de potassium par dose. À prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

Aucatzyl contient également du DMSO qui peut provoquer des réactions allergiques sévères.

3. Comment est administré Aucatzyl

Don de vos propres cellules sanguines pour la fabrication d'Aucatzyl

Aucatzyl est fabriqué à partir de vos propres globules blancs.

- Votre médecin prélèvera une certaine quantité de votre sang à l'aide d'un tube (cathéter) inséré dans votre veine.
- Certains de vos globules blancs seront séparés de votre sang et le reste du sang sera réinjecté dans votre organisme. C'est ce qu'on appelle une « leucaphérèse ». Cette procédure peut durer entre 3 et 6 heures.
- Vos globules blancs sont utilisés pour fabriquer Aucatzyl spécialement pour vous. Cela peut prendre environ 21 jours.

Autres médicaments que vous recevrez avant le traitement par Aucatzyl

- Du jour 6 au jour 3 avant de recevoir Aucatzyl, vous recevrez un type de traitement appelé chimiothérapie lymphodéplétive. Cela permettra aux lymphocytes T modifiés d'Aucatzyl de se multiplier dans votre organisme après l'administration d'Aucatzyl. Un report du traitement par Aucatzyl est possible en fonction de la façon dont vous réagissez à la chimiothérapie.
- Une évaluation de la moelle osseuse est nécessaire avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive pour déterminer la quantité d'Aucatzyl à administrer lors de la première et de la deuxième perfusion.
- Environ 30 minutes avant de recevoir Aucatzyl, vous recevrez du paracétamol et de la diphenhydramine (un antiallergique). Cela permet de prévenir les réactions à la perfusion et la fièvre.

Comment est administré Aucatzyl

Aucatzyl vous sera administré dans un centre de traitement qualifié par un médecin expérimenté dans l'administration de ce médicament.

- Votre médecin vérifiera qu'Aucatzyl a été préparé à partir de votre propre sang en vérifiant que les informations d'identification du patient sur la poche de perfusion d'Aucatzyl vous correspondent.
- Aucatzyl est administré par perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine.
- Aucatzyl vous sera administré par 2 perfusions séparées d'environ 9 jours pour atteindre la dose cible totale. La première perfusion ne durera pas plus de 10 minutes. Si vous remarquez des effets indésirables, veuillez en informer immédiatement votre médecin. La deuxième perfusion durera généralement moins d'une heure.
- La quantité d'Aucatzyl administrée lors de la première et de la deuxième perfusion dépendra de l'ampleur de votre leucémie. La dose d'obécabtagène autoleucel administrée lors de la première et de la deuxième perfusion est ajustée en fonction de la sévérité de votre leucémie. Cependant, la dose cible totale demeure inchangée, quel que soit le stade d'avancement de votre leucémie.

Si vous avez des doutes sur la façon dont Aucatzyl vous est administré, demandez conseil à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Après l'administration de la première dose d'Aucatzyl

- Restez à proximité du centre de traitement (dans un rayon de 2 heures de trajet) pendant au moins 4 semaines.
- Vous ferez l'objet d'une surveillance quotidienne pendant 14 jours après la première perfusion afin que votre médecin puisse vérifier l'efficacité du traitement et, si nécessaire, pour vous aider à traiter d'éventuels effets indésirables, tels qu'un SRC, un ICANS ou des infections (voir rubrique 2, Avertissements et précautions).
- Votre médecin évaluera si votre deuxième dose d'Aucatzyl aura lieu comme prévu. Si vous présentez des symptômes graves, la deuxième dose devra peut-être être reportée ou le traitement devra peut-être être arrêté. Après la deuxième dose, vous devrez également être surveillé(e)

quotidiennement pendant 14 jours après la perfusion afin de déceler d'éventuels effets indésirables, comme lors de la première perfusion.

Si vous manquez un rendez-vous

Appelez votre médecin ou le centre de traitement dès que possible pour prendre un autre rendez-vous.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Aucatzyl peut provoquer des effets indésirables qui peuvent être graves ou menacer le pronostic vital. **Informez immédiatement votre médecin** si vous présentez l'un des effets indésirables suivants après votre perfusion d'Aucatzyl :

Très fréquent : peut affecter plus de 1 personne sur 10

- Fièvre et frissons, faible tension artérielle et faible taux d'oxygène dans le sang, pouvant causer des symptômes tels qu'un rythme cardiaque rapide ou irrégulier et un essoufflement. Il peut s'agir de signes d'un problème grave appelé syndrome de relargage des cytokines (SRC). Les autres symptômes du syndrome de libération de cytokines sont les nausées, les vomissements, la diarrhée, la fatigue, les douleurs musculaires, les douleurs articulaires, le gonflement, les maux de tête, l'insuffisance cardiaque, pulmonaire et rénale et les lésions hépatiques.
- Perte de conscience ou diminution du niveau de conscience, tremblements involontaires, convulsions, difficultés à parler, troubles de l'élocution et de la compréhension de l'élocution. Il peut s'agir de signes de problèmes graves au niveau de votre système nerveux, appelés syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS).
- Sensation de chaleur, fièvre, frissons ou tremblements, ulcères dans la bouche ou maux de gorge. Il peut s'agir de signes d'infection.
- Sensation de grande fatigue, faiblesse et essoufflement. Il peut s'agir de signes d'un faible taux de globules rouges (anémie).
- Taux anormalement bas de neutrophiles, un type de globules blancs (neutropénie), ce qui peut augmenter votre risque d'infection.
- Saignement ou formation d'hématomes plus facilement que d'habitude. Il peut s'agir de signes d'un faible taux de plaquettes (thrombopénie), des composants qui aident le sang à coaguler.

Si vous présentez l'un des effets indésirables ci-dessus après avoir reçu Aucatzyl, **sollicitez une aide médicale d'urgence**.

Autres effets indésirables éventuels

D'autres effets indésirables sont répertoriés ci-dessous. Si ces effets indésirables deviennent sévères ou graves, ou s'ils vous préoccupent, informez-en immédiatement votre médecin.

Très fréquent : peut affecter plus de 1 personne sur 10

- faible nombre de globules blancs (leucopénie)
- faible taux de lymphocytes, un type de globules blancs (lymphopénie)
- neutropénie avec fièvre (neutropénie fébrile)
- sensation de malaise (nausées)
- constipation
- diarrhée

- douleur au niveau du ventre (abdominale)
- vomissements
- maux de tête
- anomalie de la fonction cérébrale (encéphalopathie)
- étourdissements
- fièvre (pyrexie)
- battements cardiaques rapides (tachycardie)
- tension artérielle basse (hypotension)
- saignement (hémorragie)
- douleur
- fatigue (épuisement)
- gonflement (œdème)
- toux
- diminution de l'appétit
- douleurs articulaires (douleurs musculo-squelettiques)
- éruption cutanée
- infection fongique
- perte de poids
- problèmes de coagulation sanguine (coagulopathie)
- taux élevés de ferritine sérique, une protéine qui stocke le fer dans l'organisme (hyperferritinémie)
- élévation des enzymes hépatiques observée dans les analyses sanguines

Fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- frissons
- accumulation de globules blancs, provoquant des lésions des organes, y compris de la moelle osseuse, du foie et de la rate, et la destruction d'autres cellules sanguines (lymphohistiocytose hémophagocytaire)
- faibles taux d'immunoglobulines (anticorps) dans le sang entraînant un risque élevé d'infection (hypogammaglobulinémie)
- inflammation de la muqueuse buccale (stomatite)
- battements de cœur irréguliers (arythmie)
- insuffisance cardiaque
- réaction liée à la perfusion, comprenant des symptômes tels que fièvre, frissons, éruption cutanée ou difficultés à respirer
- tremblements incontrôlés dans une ou plusieurs parties du corps
- confusion (délire)

Le développement de nouveaux types de cancer débutant dans les lymphocytes T (tumeur maligne secondaire d'origine lymphocytaire T) a été rapporté chez des patients utilisant d'autres médicaments CAR-T.

Informez votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables indiqués ci-dessus. Si ces effets indésirables deviennent sévères ou graves, ou s'ils vous préoccupent, informez-en immédiatement votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Aucatzyl

Les informations suivantes sont destinées uniquement aux médecins.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la poche de perfusion après EXP.

À conserver et transporter congelé dans la phase vapeur d'azote liquide à ≤ -150 °C. Ne pas décongeler le produit avant qu'il ne soit prêt à être utilisé. Durée de conservation après décongélation : 1 heure.

Ne pas recongeler.

N'utilisez pas ce médicament si la poche de perfusion est endommagée ou fuit.

Les directives locales relatives à la manipulation des déchets issus de matériel humain doivent être suivies pour les médicaments non utilisés ou les déchets.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Aucatzyl

La substance active est l'obécabtagène autoleucel. Le médicament est conditionné dans 3 poches de perfusion ou plus contenant un total cible de 410×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19 pour permettre un schéma d'administration fractionné.

Les autres composants sont l'édétate disodique, le diméthylsulfoxyde (DMSO), la solution d'albumine humaine et un tampon phosphate salin (PBS) contenant du dihydrogénophosphate de potassium, du chlorure de sodium, du phosphate disodique, du chlorure de potassium et de l'eau pour préparations injectables. (Voir rubrique 2 : Aucatzyl contient du sodium, du potassium et du diméthylsulfoxyde (DMSO))

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées.

Comment se présente Aucatzyl et contenu de l'emballage extérieur

Aucatzyl est une dispersion pour perfusion incolore à jaune pâle, très opalescente. Il est fourni dans 3 poches de perfusion ou plus conditionnées individuellement dans un suremballage dans une cassette métallique. Les cassettes métalliques sont conditionnées dans un ModPak qui est transporté dans un conteneur d'expédition pour cryoconservation.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Allemagne

Tél. : 00800 0825 0829 (appel gratuit, ce numéro est valable dans tous les pays de l'UE)

Fabricant

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé (voir rubrique 6.6 du RCP) :

Aucatzyl est destiné à un usage autologue.

Le traitement consiste en une dose fractionnée pour perfusion contenant une dispersion de lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19 dans 3 poches de perfusion ou plus.

La dose cible d'Aucatzyl est de 410×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19 fournie dans 3 poches de perfusion ou plus.

Le schéma thérapeutique consiste en une dose fractionnée pour perfusion à administrer le jour 1 et le jour 10 (± 2 jours) :

- Le schéma posologique sera déterminé par la charge tumorale évaluée par le pourcentage de blastes dans la moelle osseuse (MO) à partir d'un échantillon obtenu dans les 7 jours précédant le début de la lymphodéplétion (voir rubrique ci-dessous « Évaluation de la moelle osseuse »).
- Voir également le certificat de libération pour perfusion (Release for Infusion Certificate, RfIC) et le planificateur du calendrier d'administration pour connaître les numérations et les volumes de cellules à perfuser et sélectionner le schéma posologique approprié.

Confirmer la disponibilité d'Aucatzyl avant d'instaurer le schéma de chimiothérapie lymphodéplétive (voir RCP rubrique 4.4). La période de fabrication (délai entre la réception de la leucaphérèse et la certification du produit) est d'environ 20 (intervalle : 17-43) jours.

Les patients doivent être réévalués sur le plan clinique avant l'administration de la chimiothérapie lymphodéplétive et d'Aucatzyl afin de s'assurer que le patient est éligible au traitement.

Réception et conservation d'Aucatzyl :

- Aucatzyl est fourni directement au laboratoire de thérapie cellulaire associé au centre de perfusion dans la phase vapeur d'un conteneur d'expédition pour cryoconservation à azote liquide (≤ -150 °C).
- L'identité du patient doit correspondre aux identifiants du patient sur le RfIC d'Aucatzyl ainsi que sur l'étiquette de la poche de perfusion.
- **Confirmer l'identité du patient sur les poches de perfusion avec les identifiants du patient sur le conteneur d'expédition pour cryoconservation**, voir Figure 1. Contacter Autolus au 00800 0825 0829 en cas de divergences entre les étiquettes et les identifiants du patient.
- En conservant la ou les poches de perfusion dans la ou les cassettes métalliques, transférer Aucatzyl dans la phase vapeur d'azote liquide à accès contrôlé sur site pour une conservation à ≤ -150 °C (jusqu'à ce qu'il soit prêt pour la décongélation et l'administration).
- **Le temps passé hors de l'environnement d'azote liquide en phase vapeur doit être maintenu à un minimum absolu afin d'éviter la décongélation prématurée du produit (il est recommandé de ne pas dépasser 90 secondes).**

Administration

Respecter strictement les instructions d'administration afin de minimiser les erreurs de dosage.

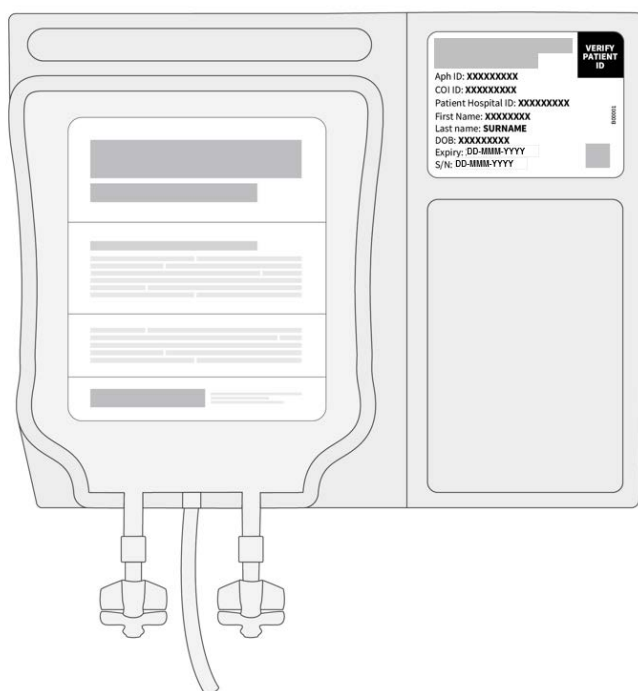
Aucatzyl est destiné uniquement à un usage autologue. L'identité du patient doit correspondre aux identifiants du patient sur la poche de perfusion d'Aucatzyl. Ne pas perfuser Aucatzyl si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient en question.

Préparation du patient pour la perfusion d'Aucatzyl

Évaluation de la moelle osseuse

Une évaluation de la MO doit être disponible à partir d'un échantillon de biopsie et/ou d'un échantillon d'aspiration de MO obtenu(e) dans les 7 jours précédant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive. L'évaluation de la MO sera utilisée pour déterminer le schéma posologique d'Aucatzyl : Schéma pour charge tumorale élevée si le pourcentage de blastes est $> 20\%$ ou schéma posologique pour faible charge tumorale si le pourcentage de blastes est $\leq 20\%$, voir Figure 2.

Figure 1 : Identifiants spécifiques au patient



Identifiant spécifique au patient :

Identifiant d'aphérèse
ID de chaîne d'identité
ID de l'hôpital du patient
Nom du patient
Date de naissance du patient

Si les résultats de l'évaluation de la MO ne sont pas concluants :

- Répéter la biopsie ou l'aspiration (mais une seule fois). REMARQUE : Une nouvelle biopsie ou un nouvel échantillon d'aspiration ne doit être effectuée qu'avant la chimiothérapie lymphodéplétive.
- Si les résultats restent non concluants, poursuivre avec le schéma posologique pour charge tumorale élevée (c.-à-d. administration de la dose de 10×10^6 le jour 1) selon le schéma posologique à dose fractionnée ajustée à la charge tumorale d'Aucatzyl.

Figure 2 : Schéma posologique fractionné ajusté à la charge tumorale

Schéma posologique pour charge tumorale élevée

(Blastes dans la moelle osseuse $> 20\%$ ou résultat non concluant)

Jour 1	Jour 10 (± 2 jours)
Dose de 10×10^6 administrée par <i>seringue</i> *	Dose de 100×10^6 administrée par <i>perfusion en poche</i> ⁺ et Dose de 300×10^6 administrée par <i>perfusion en poche</i> ⁺

Schéma posologique pour faible charge tumorale (Blastes dans la moelle osseuse $\leq 20\%$)

Jour 1	Jour 10 (± 2 jours)
Dose de 100×10^6 administrée par perfusion en poche ⁺	Dose de 10×10^6 administrée par <i>seringue</i> * et Dose de 300×10^6 administrée par perfusion en poche ⁺

* Consulter le RfIC pour connaître le volume exact à administrer par seringue. La configuration de poche de 10×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19 contient généralement un surremplissage ; il est important de ne prélever que le volume spécifié.

+ Les doses 100×10^6 et 300×10^6 seront remises en suspension dans une ou plusieurs poches de perfusion.

Traitement de transition

Un traitement de transition peut être envisagé, au choix du prescripteur, avant la perfusion afin de réduire la charge tumorale ou de stabiliser la maladie.

Prétraitement (chimiothérapie lymphodéplétive)

- Confirmer la disponibilité d'Aucatzyl avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive. Le période de fabrication (délai entre la réception de la leucaphérèse et la certification du produit) est d'environ 20 (intervalle : 17-43) jours.
- Administrer le schéma de chimiothérapie lymphodéplétive avant la perfusion d'Aucatzyl : fludarabine (FLU) $30 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ par voie intraveineuse et cyclophosphamide (CY) $500 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ par voie intraveineuse. La FLU et le CY seront administrées ensemble pendant 2 jours et la fludarabine seule le troisième et le quatrième jour (dose totale : FLU 120 mg/m^2 ; CY $1\,000 \text{ mg/m}^2$). Pour les modifications de dose du cyclophosphamide et de la fludarabine, voir les résumés des caractéristiques du produit correspondants du cyclophosphamide et de la fludarabine.
- Chez les patients qui n'ont pas pu recevoir la dose d'Aucatzyl le jour 1 comme prévu, un nouveau traitement par chimiothérapie lymphodéplétive peut être envisagé en cas de report de plus de 10 jours de la dose d'Aucatzyl. La chimiothérapie lymphodéplétive ne doit pas être répétée après l'administration de la première dose d'Aucatzyl. Perfuser Aucatzyl 3 jours (± 1 jour) après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive (jour 1), en autorisant un délai d'élimination d'au moins 48 heures.

Le traitement par Aucatzyl doit être reporté chez certains groupes de patients à risque. Chez les patients qui n'ont pas pu recevoir la dose d'Aucatzyl le jour 1 comme prévu, un nouveau traitement par chimiothérapie lymphodéplétive peut être envisagé en cas de report de plus de 10 jours de la dose d'Aucatzyl. Un report de la deuxième dose fractionnée peut être nécessaire pour prendre en charge les toxicités.

Prémédication

- Afin de minimiser le risque de réaction à la perfusion, administrer une prémédication par paracétamol ($1\,000 \text{ mg}$ par voie orale) et diphenhydramine $12,5$ à 25 mg par voie intraveineuse ou orale (ou médicaments équivalents) avant la perfusion d'Aucatzyl. L'utilisation prophylactique de corticoïdes systémiques n'est pas recommandée.

Préparation d'Aucatzyl

Avant l'administration, il faut confirmer que l'identité du patient correspond aux informations uniques du patient sur la poche de perfusion d'Aucatzyl et le RfIC présenté dans le portail de planification Autolus ; le RfIC sera également fourni dans le conteneur d'expédition pour cryoconservation. Le

nombre total de poches de perfusion d'Aucatzyl à administrer doit également être confirmé par les informations spécifiques au patient sur le RfIC.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Aucatzyl doit être transporté dans l'établissement dans des conteneurs fermés, résistants et étanches.

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. Les professionnels de santé qui manipulent Aucatzyl doivent prendre les précautions appropriées (port de gants, de vêtements de protection et de lunettes de protection) pour éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses.

Préparation avant l'administration

- Conserver la ou les poches de perfusion dans la ou les cassettes métalliques, puis transférer Aucatzyl dans la phase vapeur d'azote liquide à accès contrôlé sur site pour une conservation à $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (jusqu'à ce qu'il soit prêt pour la décongélation et l'administration).
- **Le temps passé hors de l'environnement d'azote liquide en phase vapeur doit être maintenu à un minimum absolu afin d'éviter la décongélation prématurée du produit (il est recommandé de ne pas dépasser 90 secondes).**

Planification avant la préparation d'Aucatzyl

Le RfIC spécifique au lot du patient et le planificateur du calendrier d'administration seront fournis dans le conteneur d'expédition pour cryoconservation et via le portail de planification. Confirmer que les identifiants du patient sur le RfIC et les poches de perfusion correspondent, Figure 1.

1. S'assurer que les résultats de l'évaluation de la MO du patient sont disponibles (voir RCP rubrique 4.2, Évaluation de la moelle osseuse).

REMARQUE : Les résultats de l'évaluation des blastes dans la MO du patient seront utilisés pour sélectionner le schéma posologique approprié : Schéma pour charge tumorale élevée si le pourcentage de blastes est $> 20\%$ ou non concluant, ou schéma posologique pour faible charge tumorale si le pourcentage de blastes est $\leq 20\%$, voir Figure 2.

2. Le planificateur du calendrier d'administration d'Aucatzyl, fourni avec le RfIC, aide à déterminer le schéma posologique approprié devant être administré le jour 1 (3 jours $[\pm 1\text{ jour}]$ après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive) et le jour 10 ($\pm 2\text{ jours}$). Consigner les informations suivantes sur le planificateur du calendrier d'administration :
 - a. Le pourcentage de blastes obtenu par l'évaluation de la MO du patient.
 - b. Le ou les numéros de série des poches d'Aucatzyl ; le nombre de type de poches requis pour chaque dose ; et le volume spécifié à administrer par seringue (pour la dose de 10×10^6) transcrit à partir du RfIC.
3. Le renseignement du planificateur du calendrier d'administration d'Aucatzyl guidera le médecin traitant sur le nombre de poches et la dose respective requis, ainsi que sur la préparation d'Aucatzyl pour la dose du jour 1 et du jour 10 ($\pm 2\text{ jours}$). Le RfIC fournit plus d'informations et se trouve à l'intérieur du couvercle du conteneur d'expédition pour cryoconservation.

Transfert et décongélation

- À l'aide du planificateur du calendrier d'administration rempli, transférer UNIQUEMENT la ou les cassettes/poches de perfusion nécessaires pour le jour d'administration donné à partir du stockage d'azote liquide en phase vapeur sur site dans un conteneur de transfert approprié (c.-à-d. un conteneur d'expédition pour cryoconservation à azote liquide en phase vapeur, maintenant une température $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) pour le transport vers le lieu de décongélation de la poche.

- Transférer la ou les cassettes requises une par une, en confirmant les numéros de série des poches d'Aucatzyl et les identifiants du patient sur l'étiquette de chaque poche de perfusion, voir Figure 1.
- **Le temps passé hors de l'environnement d'azote liquide en phase vapeur doit être maintenu à un minimum absolu afin d'éviter la décongélation prématurée du produit (il est recommandé de ne pas dépasser 90 secondes).**
- Si plus d'une poche de perfusion est nécessaire un jour d'administration donné, décongeler une poche de perfusion à la fois. Ne PAS retirer les poches suivantes de la phase vapeur de stockage de l'azote liquide ($\leq -150\text{ °C}$) tant que la perfusion de la poche précédente n'est pas terminée.
- Laisser la poche de perfusion d'Aucatzyl dans son suremballage, décongeler à 37 °C au bain-marie ou au moyen d'un dispositif de décongélation jusqu'à ce qu'il ne reste plus d'amas congelés visibles dans la poche de perfusion. Chaque poche doit être délicatement massée jusqu'à ce que les cellules soient décongelées. La décongélation de chaque poche de perfusion prend entre 2 et 8 minutes. Retirer du bain-marie ou de l'appareil de décongélation immédiatement après la décongélation. Retirer avec précaution la poche de perfusion du suremballage en prenant soin d'éviter d'endommager la poche et les ports.
- Mélanger délicatement le contenu de la poche pour disperser les amas de matériel cellulaire et administrer immédiatement au patient.
- Ne pas recongeler ou réfrigérer le produit décongelé.

Instructions de perfusion

Aucatzyl est destiné uniquement à un usage autologue et intraveineux. Pour la prémédication et la disponibilité du tocilizumab ou d'un autre traitement anti-IL-6 approprié (p. ex., siltuximab), voir la rubrique 4.2 du RCP.

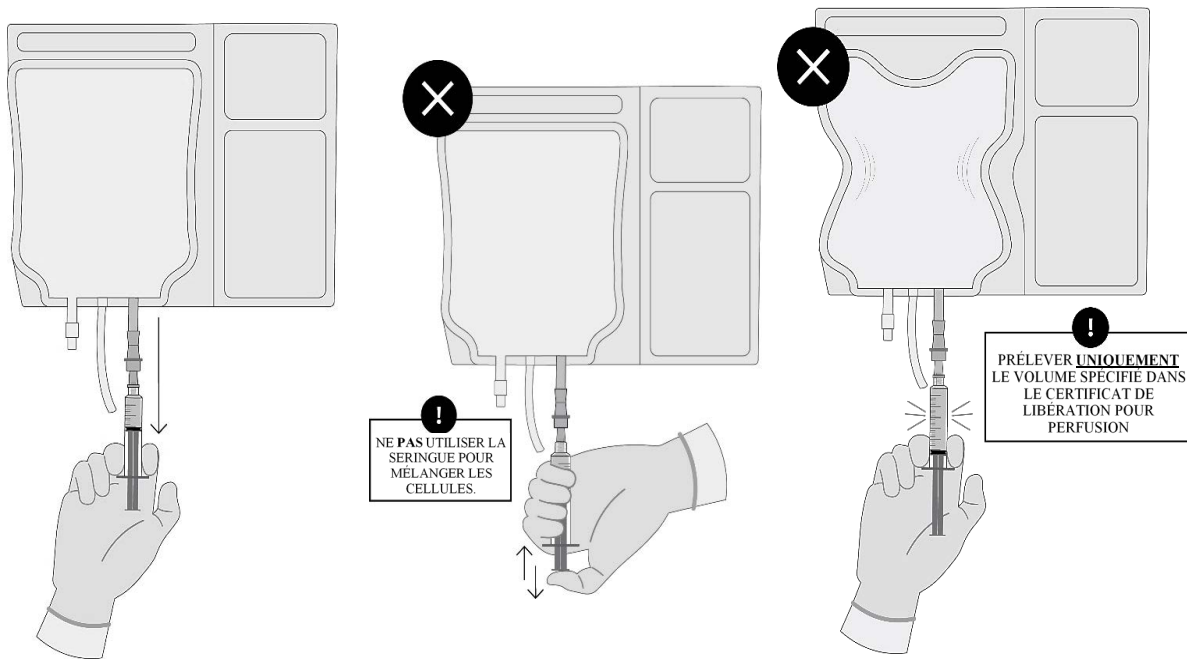
L'identité du patient doit correspondre aux identifiants du patient sur le certificat de libération pour perfusion (RfIC) d'Aucatzyl ainsi que sur la poche de perfusion.

Administration de la dose de 10×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19 (perfusion par seringue)

La dose de 10×10^6 cellules doit être administrée par l'intermédiaire d'une seringue, car c'est la seule façon d'administrer le volume indiqué sur le RfIC. L'extraction de la dose de 10×10^6 cellules dans la seringue doit être effectuée comme suit :

- Préparer et administrer Aucatzyl en utilisant une technique aseptique.
- Mélanger délicatement le contenu de la poche pour disperser les amas de matériel cellulaire.
- **Le volume à administrer pour la dose de 10×10^6 est précisé sur le RfIC.**
- Utiliser la plus petite seringue à embout Luer-lock nécessaire (1, 3, 5 ou 10 mL) munie d'un embout perforant Luer-lock **afin d'aspirer le volume indiqué sur le RfIC.**
 - o **Ne PAS** utiliser de filtre de déleucocytation.
 - o **Ne PAS** utiliser la seringue pour mélanger les cellules, **voir Figure 3.**

Figure 3 : Recommandations relatives à la perfusion par seringue pour une dose de 10×10^6



- Amorcer la tubulure avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant la perfusion.
- Lorsqu'Aucatzyl a été aspiré dans la seringue, vérifier le volume et administrer sous forme de perfusion intraveineuse (en poussant lentement environ 0,5 mL/minute) par une ligne veineuse centrale (ou une grande ligne d'accès veineux périphérique adaptée aux produits sanguins).
- Effectuer la perfusion à température ambiante dans les 60 minutes suivant la décongélation et rincer la tubulure avec 60 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
- Éliminer toute partie inutilisée d'Aucatzyl (conformément aux directives de sécurité des produits biologiques locales).

Administration de la dose de 100×10^6 et/ou 300×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19

- Consulter le RfIC et le planificateur du calendrier d'administration pour les détails suivants :
 - o Le volume et le nombre total de lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19 contenus dans chaque poche de perfusion.
 - o La dose à administrer le jour d'administration donné ainsi que le nombre de poches nécessaires pour administrer la dose spécifiée de lymphocytes T viables CAR-positifs anti-CD19.
 - o Si plus d'une poche est nécessaire, décongeler la poche suivante après l'administration complète de la poche précédente.
- Amorcer la tubulure avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant la perfusion.
- Administrer Aucatzyl par perfusion intraveineuse par gravité ou assistée par pompe péristaltique via une ligne veineuse centrale (ou une grande ligne d'accès veineux périphérique adaptée aux produits sanguins).
 - o **Ne PAS** utiliser de filtre de déleucocytation.
 - o Des techniques aseptiques doivent être appliquées lors de la réalisation d'une ponction veineuse, de la perforation des chambres implantables ainsi que pendant toute la durée du processus d'administration des cellules.
 - o Mélanger délicatement le contenu de la poche pendant la perfusion d'Aucatzyl de manière à disperser les amas cellulaires.

- o Perfuser la totalité du contenu de la poche de perfusion d'Aucatzyl à température ambiante dans les 60 minutes suivant la décongélation, par gravité ou à l'aide d'une pompe péristaltique. Lorsque tout le contenu de la poche de perfusion a été perfusé, rincer la poche avec 30 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), puis purger la tubulure avec 60 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
- o Répéter les étapes 1 à 3 pour toutes les poches de perfusion supplémentaires nécessaires le jour d'administration donné. **NE PAS** commencer la décongélation de la poche suivante tant que la perfusion de la poche précédente n'est pas terminée.

Surveillance

- Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance quotidienne pendant 14 jours après la première perfusion afin de déceler d'éventuels signes et symptômes de SRC, d'ICANS et autres toxicités.
- La fréquence de la surveillance après les 14 premiers jours est laissée à l'appréciation du médecin et doit être poursuivie pendant au moins 4 semaines par la suite.
- Les patients doivent recevoir l'instruction de rester à proximité immédiate du centre de traitement qualifié (dans un rayon de 2 heures de trajet) pendant au moins 4 semaines après la première perfusion.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, il convient de suivre les recommandations locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine. Les surfaces de travail et le matériel susceptibles d'avoir été en contact avec Aucatzyl doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Aucatzyl (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux, conformément aux procédures locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.

ANNEXE IV

CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHE PRESENTEES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.