

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aucatzyl 410×10^6 sejt diszperziós infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

Az Aucatzyl (obekabtagén autoleucel) egy genetikailag módosított autológ sejtalapú készítmény, amely 4-1BB kostimulátoros doménhez és CD3-zéta szignalizációs doménhez kapcsolódó, egér CD19 elleni egyláncú variábilis fragmenst (single chain variable fragment, scFv) tartalmazó CD19 elleni kiméra antigénreceptort (chimeric antigen receptor, CAR) expresszáló lentivirális vektor felhasználásával *ex vivo* transzdukált T-sejteket tartalmaz.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

Minden egyes, Aucatzyl-t tartalmazó betegspecifikus infúziós zsák obekabtagén autoleucelt tartalmaz, olyan autológ T-sejtekből kifejezett, a gyártási tételtől függő koncentrációban, amelyeket genetikailag úgy módosítottak, hogy egy CD19 elleni kiméra antigénreceptort expresszáljanak (CAR-pozitív, életképes T-sejtek). A gyógyszer egy vagy több infúziós zsákban kerül kiszerezésre, amely összesen 410×10^6 , krioprezervatív oldatban szuszpendált CAR-pozitív, életképes T-sejtet tartalmaz sejtdiszperziós infúzió formájában. A dózistartomány $308\text{--}513 \times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejt.

A készítmény teljes térfogata három vagy több, különböző térfogatú zsákra van elosztva, amelyek $(10 + 100 + 300) \times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejtet tartalmaznak az adagolásnak megfelelően (lásd 4.2 pont).

A gyógyszerre vonatkozó mennyiségi információk – beleértve a beadandó infúziós zsákok számát (lásd 6. pont) – a szállításhoz használt kriotartály fedelének belsején található infúziófelszabadítási bizonylaton (Release for Infusion Certificate, RfIC), vannak feltüntetve.

Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer teljes adagonként 7,5% dimetil-szulfoxidot (DMSO), legfeljebb 1131 mg nátriumot és 39 mg káliumot tartalmaz (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós infúzió.

Színtelen vagy halványsárga, erősen opálos diszperzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Aucatzyl relabáló vagy refrakter (r/r) prekursor B-sejtes akut lymphoblastos leukaemiában (B-ALL) szenvedő, felnőtt (legalább 26 éves) betegek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Aucatzyl-t minősített ellátóhelyen, a hematológiai malignitások kezelésében jártas, és a gyógyszer beadásával és a betegek ellátásával kapcsolatos oktatásban részesült orvosnak kell beadnia.

Az infúzió beadása előtt rendelkezésre kell állnia legalább egy dózis tocilizumabnak és sürgősségi felszerelésnek citokinfelszabadulási szindróma (cytokine release syndrome, CRS) esetére. A tocilizumab további dózisainak rendelkezésre kell állnia az ellátóhelyen 24 órán belül. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt nem áll rendelkezésre, az infúzió előtt a tocilizumabot helyettesítő megfelelő alternatív anti-interleukin-6- (anti-IL-6) terápiának (pl. sziltuximab) kell rendelkezésre állnia a CRS kezelésére.

Adagolás

Az Aucatzyl kizárólag autológ és intravénás alkalmazásra szolgál (lásd 4.4 pont).

A céldózis 410×10^6 CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt (tartomány: $308\text{--}513 \times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejt), 3 vagy több infúziós zsákban kisserelve.

A kezelési protokoll két részdózisból áll, melyet az 1. napon és a 10. napon (± 2 nap) kell beadni. Az adagolási rendet a limfodepléciónak kezdete előtti 7 napon belül vett mintából meghatározott csontvelői blastok százalékos arányával értékelt tumorterhelés alapján kell meghatározni (1. ábra).

A ténylegesen beadandó sejtszám és térfogat tekintetében, valamint a megfelelő adagolási rend meghatározásához a kriotartály fedelének belső oldalán található RfIC-t és adagolási ütemtervet (IIIA melléklet) kell követni.

Csontvelővizsgálat

A csontvelővizsgálatnak a limfodepléciós kemoterápia megkezdése előtti 7 napon belül vett biopszia- és/vagy aspirátummintából kell rendelkezésre állnia. A csontvelővizsgálatot az Aucatzyl adagolási rend meghatározására használják: nagy tumorterhelési kezelési rend – ha a blasztok százalékos aránya $>20\%$, vagy kis tumorterhelési kezelési rend – ha a blasztok százalékos aránya $\leq 20\%$ (lásd 1. ábra).

Ha a csontvelővizsgálat eredményei nem egyértelműek, a biopsziát vagy az aspirátumot meg kell ismételni (de csak egyszer). Ismételt biopszia vagy aspirátum csak limfodepléciós kemoterápia előtt végezhető.

Ha az eredmények nem egyértelműek, akkor a nagy tumorterhelési kezelési rendet kell alkalmazni (azaz a 10×10^6 dózis beadása az 1. napon az 1. ábra szerint).

1. ábra: Az Aucatzyl tumorterheléshez igazított, két részdózisos adagolási rendje

Nagy tumorterhelési adagolási rend

(csontvelői blasztok $>20\%$, vagy az eredmény nem egyértelmű)

1. nap		10. nap (± 2 nap)
10 × 10 ⁶ sejt dózis <i>fecskendővel</i> beadva*	➡	100 × 10 ⁶ sejt dózis <i>infúziós zsákból</i> beadva ⁺ és 300 × 10 ⁶ sejt dózis <i>infúziós zsákból</i> beadva ⁺

Kis tumorterhelési adagolási rend
(csontvelői blasztok ≤20%)

1. nap		10. nap (± 2 nap)
100 × 10 ⁶ sejt dózis <i>infúziós zsákból</i> beadva ⁺	➡	10 × 10 ⁶ sejt dózis <i>fecskendővel</i> beadva* és 300 × 10 ⁶ sejt dózis <i>infúziós zsákból</i> beadva ⁺

*A fecskendővel beadandó pontos mennyiség az RfIC-ben van feltüntetve. A 10 × 10⁶ CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejtet tartalmazó zsák túltöltött, ezért fontos, hogy csak a megadott térfogatot szívja fel.

⁺A 100 × 10⁶ és 300 × 10⁶ sejt dózisokat egy vagy több infúziós zsákba szuszpendálják, túltöltés nélkül.

Áthidaló (bridging) terápia

Az infúziós kezelés előtt a tumorterhelés csökkentése vagy a betegség stabilizálása érdekében a gyógyszert felíró orvos választása szerinti áthidaló terápia mérlegelhető (lásd 5.1 pont).

Előzetes kezelés (limfodepléciós kemoterápia)

A limfodepléciós kemoterápiás kezelést az Aucatzyl infúzió előtt kell beadni: intravénásan adott napi 30 mg/m² fludarabin (FLU) és intravénásan adott napi 500 mg/m² ciklofoszfamid (CY) a -6. és a -5. napon, majd fludarabin a -4. és -3. napon (teljes dózis: 120 mg/m² FLU; 1000 mg/m² CY). A ciklofoszfamid és a fludarabin dózisának módosítását lásd a ciklofoszfamid és a fludarabin alkalmazási előírásában.

A limfodepléciós kemoterápiával történő ismételt kezelés megfontolható azoknál a betegeknél, akik nem kaphatták meg a tervezett módon az Aucatzyl-dózist az 1. napon, ha az Aucatzyl-dózis beadása több mint 10 napot késik. A limfodepléciós kemoterápiát nem szabad megismételni az Aucatzyl első adagjának beadása után.

Az Aucatzyl-t a limfodepléciós kemoterápia (1. nap) befejezése után 3 nappal (± 1 nap) kell infundálni, lehetővé téve a legalább 48 órás kimosást.

Az Aucatzyl-kezelést el kell halasztani néhány, kockázatnak kitett betegcsoport esetében (lásd 4.4 pont). A toxikus hatások kezeléséhez szükség lehet a második részdózis elhalasztására.

Premedikáció

Az infúziós reakció kockázatának minimalizálása érdekében paracetamollal (1000 mg *per os*) és difenhidraminnal (12,5–25 mg intravénásan vagy *per os*) vagy ezzel egyenértékű gyógyszerrel végzett premedikáció alkalmazása ajánlott körülbelül 30 perccel az Aucatzyl infúzió beadása előtt.

Profilaktikus szisztémás kortikoszteroid adása nem javasolt.

A kezelés elhalasztásának okai

Az Aucatzyl-kezelést el kell halasztani, ha előzetes kemoterápiából származó, nem rendeződött súlyos mellékhatások állnak fenn, ha a betegnek súlyos interkurrens fertőzése van, vagy aktív *graft versus host* betegségben szenved. Ha a beteg oxigénpótlást igényel, az Aucatzylt csak akkor szabad infundálni, ha – a kezelőorvos előny/kockázat felmérése alapján – azt megfelelőnek ítélik.

A második részdózis elhalasztásának okai

A mellékhatások kezeléséhez az első részdózis után szükség lehet a második részdózis elhalasztására vagy a kezelés megszakítására az 1. táblázatban leírtak szerint.

1. táblázat: Dózis elhalasztása vagy a kezelés abbahagyása – útmutatás a mellékhatások kockázatának csökkentésére

Mellékhatás	Fokozat (Grade) ^a	Intézkedés
		Második részdózis 10. nap (± 2 nap)
Citokinfelszabadulási szindróma (CRS) az első részdózis után	2. fokozat	Mérlegelendő az Aucatzyl infúzió elhalasztása legfeljebb a 21. napig, hogy a CRS 1. fokozatúra vagy az alatti szintre enyhülhessen. Ha a CRS a 21. napon túl is fennáll, ne adja be a második dózist.
	≥3. fokozat	A kezelést le kell állítani.
Immuneffektorsejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS) az első részdózis után (lásd 4.4 pont)	1. fokozat	Mérlegelendő az Aucatzyl infúzió elhalasztása legfeljebb a 21. napig, hogy az ICANS teljesen megszűnhessen. Ha az ICANS a 21. napon túl is fennáll, ne adja be a második dózist.
	≥2. fokozat	A kezelést le kell állítani.
Pulmonalis vagy cardialis toxicitás az első részdózis után ^{b,c}	≥3. fokozat	A kezelést le kell állítani.
Súlyos interkurrens fertőzés az Aucatzyl infúzió időpontjában (érintheti az első és a második dózist is) (lásd 4.4 pont) ^b	≥3. fokozat	Mérlegelendő az Aucatzyl infúzió elhalasztása legfeljebb a 21. napig, amíg a súlyos interkurrens fertőzést kontrollálni nem ítélik. Ha a súlyos interkurrens fertőzés a 21. napon túl is fennáll, ne adja be a második dózist.
Oxigénpótlás szükségessége (érintheti az első és a második dózist is) ^{b,c}	≥3. fokozat	Az Aucatzyl-kezelés elhalasztása a 21. napig csak akkor mérlegelendő, ha a CRS 1. fokozatúra vagy az alatti szintre enyhült, az ICANS pedig teljesen rendeződött. Ha a mellékhatás a 21. napon túl is fennáll, ne adja be a második dózist.
Egyéb klinikailag jelentős mellékhatások az első részdózis után ^b	≥3. fokozat	Az Aucatzyl infúzió elhalasztása a 21. napig csak akkor mérlegelendő, ha a CRS 1. fokozatúra vagy az alatti szintre enyhült, az ICANS pedig teljesen rendeződött. Ha a mellékhatás a 21. napon túl is fennáll, ne adja be a második dózist.

^a A nemkívánatos események közös terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0-s verziója alapján. Az 1. fokozat enyhe, a 2. fokozat közepesen súlyos, a 3. fokozat súlyos, a 4. fokozat pedig életveszélyes. Az az Egyesült Államokbeli Nemzeti Rák Egységsszervezet (NCCN) 2.2024-es verziójú irányelve a CAR-T-sejtekkel összefüggő toxikus hatások kezeléséről („Management of CAR-T-Cell-Related Toxicities”) és az ASTCT/ASBMT konszenzus alapján.

^b Az 1. vagy 2. fokozatú események esetén nem szükséges a második dózis elhalasztása.

^c Ha az O₂-szaturáció kórállapot miatt 92% alatt van.

Monitorozás

A betegeket az első infúzió beadása után 14 napig naponta monitorozni kell az esetleges CRS, az immuneffektorsejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS), és az egyéb toxicitásra utaló jelek és tünetek észlelése érdekében (lásd 4.4 pont).

Az első 14 nap után a beteget a kezelőorvos döntése szerinti gyakorisággal kell ellenőrizni, és az ellenőrzést még legalább 4 hétig folytatni kell.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy az első infúzió után legalább 4 hétig a minősített kezelési központ közelében kell maradniuk (legfeljebb 2 órányi utazásra).

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 év feletti betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

Gyermekek és serdülők

Az Aucatzyl biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Aucatzyl kizárólag autológ és intravénás alkalmazásra való.

A beadásra vonatkozó utasításokat szigorúan be kell tartani az adagolási hibák minimalizálása érdekében.

- Leukodeplációs szűrőt nem szabad használni. A készítményt nem szabad besugarazni.
- Az Aucatzyl adagolási ütemtervét (a beteg csontvelőmintájából meghatározott százalékos blasztarányral és az RfIC-ben szereplő adatokkal kitöltve) az RfIC-vel együtt rendelkezésre bocsátják, és ez segít meghatározni az 1. napon és a 10. napon (± 2 nap) alkalmazandó megfelelő adagolási rendet. Az RfIC és az adagolási ütemterv a kriotartály fedelének belső oldalán található.
- Az Aucatzyl kiolvasztását, átvitelét és az infúzió beadását megfelelően kell ütemezni.
- Meg kell győződni arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik az infúziós zsákon és az RfIC-ben lévő betegazonosító adatokkal. Ne adja be az infúziót, ha a betegspecifikus címkén lévő adatok nem egyeznek az adott beteg adataival.
- Az alkalmazandó infúziós zsákok teljes számát az RfIC-ben szereplő betegspecifikus információk alapján is meg kell erősíteni; lásd 6.6 pont.
- A 10×10^6 sejt dózishoz beadandó térfogat meghatározása az RfIC-ben található. Az RfIC-ben meghatározott beadandó térfogatnak megfelelően használja a lehető legkisebb Luer-lock végű fecskendőt.
- Ha egynél több zsákra van szükség, a további zsákokat csak az előző zsák teljes beadása után szabad kiolvasztani.
- Az Aucatzyl infúziós zsák teljes tartalmát (100×10^6 és 300×10^6) be kell csepegtetni szobahőmérsékleten, a felolvasztást követő 60 percen belül (az infúzió sebessége 0,1–27 ml/perc), gravitáció vagy perisztaltikus pumpa segítségével.

A 10×10^6 CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt dózis beadása (fecskendővel történő beadás)

A 10×10^6 sejt dózist fecskendővel kell beadni, mivel ez az egyetlen módja az RfIC-ben meghatározott térfogat beadásának. A **10×10^6 sejt dózis** fecskendőbe történő felszívását a következőképpen kell végezni:

- Az Aucatzyl-t aszeptikus módszerrel, kesztyű, védőruházat és szemvédő eszköz viselése mellett kell előkészíteni és beadni, a fertőző betegségek potenciális átvitelének elkerülése érdekében.
- Óvatosan keverje össze a zsák tartalmát, hogy szétoszlassa a sejtsomókat.
- **A 10×10^6 sejt dózishoz beadandó térfogat meghatározása az RfIC-ben található.**
- Használja a lehető legkisebb, Luer-lock tűporttal (vagy azzal egyenértékű eszközzel) ellátott Luer-lock végű fecskendőt (1, 3, 5, vagy 10 ml), ami alkalmas az RfIC-ben meghatározott mennyiség felszívásához.
 - NE használjon leukodeplációs szűrőt.
 - NE használja a fecskendőt a sejtek összekeveréséhez.
- Infúzió előtt tölts fel a szerelékét 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval.
- Miután az Aucatzylt felszívta a fecskendőbe, ellenőrizze a térfogatot, és adja be intravénás infúzióban (lassan, percenként kb. 0,5 ml-es sebességgel) centrális vénás katéteren keresztül (vagy a vérkészítményekhez alkalmas, nagy lumenű perifériás vénás hozzáférés biztosításával).
- Az infúziót szobahőmérsékleten kell beadni, és be kell fejezni a kiolvasztást követő 60 percen belül, majd a szerelékét át kell öblíteni 60 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval.
- Az Aucatzyl fel nem használt részét a helyi irányelveknek megfelelően ártalmatlanítsa.

A 100×10^6 és/vagy 300×10^6 CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt dózis beadása esetén

- Az alábbi információkért olvassa el az RfIC-t:
 - Az egyes infúziós zsákokban lévő térfogat és a CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejtek teljes száma.
 - Az infúziós zsákok kiszerezésétől és a betegségtehtől függően a dózis egy vagy több infúziós zsákban lehet szuszpendálva, amelyet az 1. vagy a 10. napon kell beadni. Az adott adagolási napon alkalmazandó dózis és a CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt dózis beadásához szükséges zsákok számára vonatkozóan lásd az RfIC-t és az adagolási ütemtervet. Ha egynél több zsákra van szükség, a következő zsákot csak az előző zsák teljes beadása után olvassza ki.
- Infúzió előtt tölts fel a szerelékét 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval.
- Adja be az Aucatzyl-t gravitációs módszerrel vagy perisztaltikus pumpa segítségével intravénás infúzióban, centrális vénás katéteren keresztül (vagy a vérkészítményekhez alkalmas, nagy lumenű perifériás vénás hozzáférés biztosításával).
 - NE használjon leukodeplációs szűrőt.
 - Aszeptikus módszert kell alkalmazni a vénapunkció végzésekor (adott esetben), a portok átszúrásakor és a sejtek beadása – a teljes eljárás – alatt.
- Az Aucatzyl infúzió beadása alatt óvatosan keverje össze a zsák tartalmát, hogy diszpergálja a sejtsomókat.
- Az Aucatzyl infúziós zsák teljes tartalmát be kell csepegtetni szobahőmérsékleten, a felolvasztást követő 60 percen belül, gravitáció vagy perisztaltikus pumpa segítségével.
 - Az infúziós zsák teljes tartalmának beadása után öblítse át a zsákot 30 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval, majd öblítse át a szerelékét 60 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval.
 - Ismételje meg az 1–3. lépést minden további infúziós zsák esetében, amely az adott adagolási napon beadásra kerül. NE kezdje el a következő zsák kiolvasztását, amíg az előző zsák infúzió beadása be nem fejeződött.

Az Aucatzyl beadásának megtervezésére, előkészítésére, az infúzió alkalmazására, véletlen expozíciója esetén alkalmazandó intézkedésekre és megsemmisítésére vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Figyelembe kell venni a limfodeplációs kemoterápia ellenjavallatait.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

Erre a gyógyszerre a sejtalapú fejlett terápiás gyógyszerek nyomonkövethetőségére vonatkozó követelményeket kell alkalmazni. A nyomonkövethetőség biztosítása érdekében a készítmény nevét, a gyártási számát és a kezelt beteg nevét 30 évig meg kell őrizni a készítmény lejárat dátumát követően.

Autológ alkalmazás

Az Aucatzyl kizárólag autológ alkalmazásra szolgál, és semmilyen körülmények között nem adható más betegnek. Az Aucatzyl-t tilos alkalmazni, ha a készítmény címkéjén és az RfIC-n feltüntetett betegazonosító adatok nem egyeznek meg a beteg személyazonosságával.

Általános információk

Az Aucatzyl rendelkezésre állását meg kell erősíteni a limfodeplációs kemoterápiás protokoll megkezdése előtt.

A limfodeplációs kemoterápia és az Aucatzyl alkalmazása előtt a betegek klinikai állapotát újra ki kell értékelni, hogy nem áll-e fenn bármilyen ok a terápia elhalasztására.

Figyelembe kell venni a limfodeplációs kemoterápiával kapcsolatos figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket.

A kezelés késleltetésének vagy abbahagyásának indokai

Az Aucatzyl nem adható olyan betegnek, akinél klinikailag jelentős aktív szisztémás fertőzés áll fenn, akinél a limfodeplációs kemoterápiát követően jelentős biztonságossági aggályok merültek fel, vagy olyan betegeknek, akiknek betegségük kezeléséhez oxigénpótlásra van szükség (lásd 4.2 pont).

Citokinfelszabadulási szindróma (CRS)

Aucatzyl-kezelés után CRS-ről számoltak be (lásd 4.8 pont). A CRS valószínűbb azoknál a betegeknél, akiknél nagy a tumorterhelés. A CRS az infúziót követő 23 nap során is megjelenhet. Aucatzyl infúzió után súlyos mellékhatásokról számoltak be. Általánosságban a CAR-T-kezelést követően kialakuló CRS életveszélyes lehet.

A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha bármikor CRS jelei vagy tünetei jelentkeznek.

A CRS első jelénél a beteget időben ki kell vizsgálni a kórházi felvétel szükségessége és a 2. táblázatban szereplő útmutatás szerinti, valamint a szupportív kezelés alkalmazása céljából. A CRS fennállásakor kerülni kell a myeloid növekedési faktorok, például a granulocita-kolóniasztimuláló faktor (G-CSF) vagy a granulocita-macrophag kolóniasztimuláló faktor (GM-CSF) alkalmazását, mivel ezek súlyosbíthatják a CRS tüneteit.

A betegeket az első infúzió beadása után 14 napig naponta monitorozni kell az esetleges CRS jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében. A CRS leggyakoribb megnyilvánulásai közé tartozott a láz, a hypotonia és a hypoxia. Az első 14 nap után a beteget a kezelőorvos döntése szerinti gyakorisággal kell ellenőrizni és az ellenőrzést az infúziót követően még legalább 4 hétig folytatni kell (lásd 4.2 pont).

A CRS kezelését a beteg klinikai állapota, valamint a 2. táblázatban szereplő CRS osztályozási és kezelési útmutató alapján kell végezni. A CRS első jelénél tocilizumabbal vagy tocilizumabbal és kortikoszteroiddal történő kezelést kell elkezdeni.

Az Aucatzyl infúzió előtt minden beteg számára biztosítani kell a tocilizumabhoz való azonnali hozzáférést 0–24 órán belül. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab nem áll rendelkezésre, az infúzió előtt a tocilizumabot helyettesítő megfelelő alternatív anti-IL-6-terápiának (pl. sziltuximab) kell rendelkezésre állnia a CRS kezelésére.

A súlyos vagy nem reagáló CRS-es betegeknél tekintetbe kell venni a haemophagocytosis lymphohistiocytosis (HLH) / macrophagaktivációs szindróma (MAS) lehetőségét is.

A második infúzió/részdózis megkezdése előtt biztosítani kell, hogy a fennálló, 2. fokozatúnál súlyosabb CRS 1. fokozatúra vagy az alatti szintre enyhüljön.

2. táblázat: A CRS osztályozása és a kezelésére vonatkozó irányelvek

CRS fokozata ^a	Anti-IL-6-terápia ^b	Kortikoszteroid ^c
1. fokozat Láz (≥ 38 °C).	Elhúzódó CRS (>3 nap) esetén, illetve jelentős tünetekkel, társbetegségekkel rendelkező és/vagy idős betegeknél adjon 1 dózis tocilizumabot 8 mg/ttkg adagban intravénásan, 1 óra alatt beadva (a 800 mg-ot nem szabad meghaladni).	N/A
2. fokozat Láz vazopresszort nem igénylő hypotóniával és/vagy Hypoxia, amely alacsony áramlású oxigén orrszondán vagy nyitott arcmaszkon át adott oxigénpótlást igényel.	Tocilizumab 8 mg/ttkg intravénásan, 1 óra alatt (a 800 mg-ot nem túllépve). Amennyiben nincs javulás, ismétlje meg a tocilizumab adását; 24 órán belül legfeljebb 3 dózis adható, összesen maximum 4 dózis. Ha a tocilizumab $\pm$ kortikoszteroid kezelésre nincs reakció, akkor sziltuximab adható.	1-2 dózis anti-IL-6-kezelés után perzisztáló refrakter hypotónia esetén: mérlegelendő 10 mg dexametazon intravénás alkalmazása 12-24 óránként.
3. fokozat Láz vazopresszort – vazopresszinnel vagy anélkül – igénylő hypotóniával és/vagy Hypoxia, amely magas áramlású oxigén orrszondán, arcmaszkon, nem visszalégző maszkon vagy Venturi-maszkon át adott oxigénpótlást igényel.	Tocilizumab alkalmazása a 2. fokozat ^c szerint, ha a maximális dózist nem érték el 24 órán belül.	10 mg dexametazon intravénásan, 6-12 óránként. Ha refrakter, 4. fokozatúként kell kezelni.
4. fokozat Láz többféle vazopresszort (a vazopresszin kivételével) igénylő hypotóniával és/vagy Hypoxia, amely pozitív nyomású oxigénpótlást (pl. CPAP, BiPAP, intubáció és gépi lélegeztetés) igényel.	Tocilizumab alkalmazása a 2. fokozat ^c szerint, ha a maximális dózist nem érték el 24 órán belül.	10 mg dexametazon intravénásan, 6 óránként. Ha refrakter, 3 dózis 1000 mg-os metilprednizolon intravénás adása mérlegelendő. Ha refrakter, mérlegelendő a 12 óránkénti adagolás.

BiPAP = kétszintű pozitív nyomású légzéztámogatás; CPAP = folyamatos pozitív nyomású légzéztámogatás; CRS = citokinfelszabadulási szindróma; CTCAE = a nemkívánatos események közös terminológiai kritériumai; IL = interleukin; N/A = nem alkalmazható; NCI = az Egyesült Államokbeli Nemzeti Rákkutató Intézet.

^a Az Amerikai Transzplantációs és Sejtterápiás Társaság/Amerikai Vér- és Csontvelő-

transzplantációs Társaság (ASTCT/ASBMT) osztályozási konszenzus és az NCI CTCAE 5.0-s verziója alapján.

^b Lásd az egyes készítmények alkalmazási előírását.

^c Minden dózis beadása után értékelje a további adagolás szükségességét.

Immuneffektorsejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS)

Aucatzyl-lel kezelt betegeknél immuneffektorsejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS) néven is ismert súlyos, életveszélyes vagy halálos kimenetelű neurológiai mellékhatásokat figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

A betegeket monitorozni kell az ICANS jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, és figyelmeztetni kell arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha bármikor neurotoxicitás jelei vagy tünetei jelentkeznek. Az átmeneti neurológiai tünetek heterogének lehetnek, és magukban foglalhatják az encephalopathiát, az aphasiát, a letargiát, a fejfájást, a tremort, az ataxiát, az alvászavart, a szorongást, az agitációt és a pszichózis jeleit. A súlyos reakciók közé tartoznak a görcsrohamok és a csökkent tudatszint.

A neurológiai jelek vagy tünetek egyéb okait ki kell zárni. Elővigyázatossággal kell eljárni olyan gyógyszerek rendelésekor, amelyek központi idegrendszeri (CNS-) depressziót okozhatnak, kivéve az antikonvulzív kezelést, melyet a 3. táblázatban szereplő ICANS-irányelvek alapján kell kezelni. ≥ 2 . fokozatú neurotoxicitás esetén végezzen elektroencefalográfiás (EEG) vizsgálatot a rohamaktivitás értékelésére.

Ha ICANS esemény során egyidejű CRS gyanúja merül fel, a következő kezeléseket kell alkalmazni:

- kortikoszteroidot a 2. táblázatban és 3. táblázatban feltüntetett CRS- és ICANS-fokozatokon alapuló agresszívebb beavatkozás szerint;
- tocilizumabot a 2. táblázatban feltüntetett CRS-fokozat szerint;
- roham elleni kezelést a 3. táblázatban feltüntetett ICANS szerint.

ICANS gyanúja esetén legalább naponta kétszer neurológiai vizsgálatot és osztályozást kell végezni, beleértve a kognitív funkciók és a motoros gyengeség vizsgálatát is. A neurotoxicitás első jelének észlelésekor neurológiai konzíliumot kell tartani, ≥ 2 . fokozatú neurotoxicitás esetén MRI-vizsgálatot kell végezni kontrasztanyaggal és anélkül (vagy agyi CT-t, ha az MRI nem kivitelezhető).

Ha fennáll az ICANS gyanúja, a 3. táblázatban megadott ajánlásoknak megfelelően kell kezelni. Az aspiráció megelőzése érdekében intravénás folyadékpótlás javasolt a betegeknél. Súlyos vagy életveszélyes neurológiai toxicitás esetén intenzív osztályon végzett szupportív terápiát kell biztosítani.

Megfelelő terápiás kezelést kell biztosítani, és a második infúzió/részdózis megkezdése előtt biztosítani kell, hogy a fennálló, 1. fokozatúnál súlyosabb ICANS rendeződjön (lásd 4.2 pont).

3. táblázat: Az ICANS-mellékhatás osztályozása és a kezelésre vonatkozó irányelvek (minden fokozat)

ICANS fokozata ^a	Egyidejű CRS	Nincs egyidejű CRS
1. fokozat ICE-pontszám ^b : 7–9, csökkent tudatszint nélkül.	Tocilizumab 8 mg/ttkg intravénásan, 1 óra alatt (a 800 mg-ot nem túllépve). ^c	• Szupportív kezelés.
2. fokozat ICE-pontszám ^b : 3–6 és/vagy enyhe aluszékonyság; a beteg hangingerrel	Tocilizumab az 1. fokozat szerint ^c , További kezelés: lásd a „Nincs	• Szupportív kezelés. • 1 dózis 10 mg dexametazon intravénásan és ismételt vizsgálat. Ha nincs javulás, 6-12 óránként megismételhető.

ébredhet.	egyidejű CRS” oszlopot. Mérlegelendő a beteg áthelyezése intenzív osztályra, ha a neurotoxicitás ≥ 2 . fokozatú CRS-sel társul.	Roham elleni kezelés (pl. levetiracetám) adása mérlegelendő rohammegelőzési célból.
3. fokozat ICE-pontszám ^b : 0–2 és/vagy Csökkent éberségi szint; a beteg csak taktilis ingerrel ébredhet és/vagy Bármilyen klinikai görcsroham, focalis vagy generalizált, ami gyorsan megszűnik, vagy convulsióval nem járó roham az EEG-n, ami beavatkozás hatására megszűnik. és/vagy Focalis vagy localis oedema az idegrendszeri képalkotó vizsgálaton.	Tocilizumab az 1. fokozat szerint ^c További kezelés: lásd a „Nincs egyidejű CRS” oszlopot.	- Intenzív osztályos ellátás javasolt. 10 mg dexametazon intravénásan, 6 óránként vagy metilprednizolon, 1 mg/ttkg intravénásan, 12 óránként. - Tartósan fennálló, ≥ 3. fokozatú neurotoxicitás esetén mérlegelendő az idegrendszeri képalkotó vizsgálat (CT vagy MRI) 2-3 naponta történő megismétlése. - Roham elleni kezelés (pl. levetiracetám) adása mérlegelendő rohammegelőzési célból.
4. fokozat ICE-pontszám ^b : 0 (a beteg nem ébredhet, és nem képes elvégezni az ICE-tesztet) és/vagy Stupor vagy coma, és/vagy Életveszélyes, tartós görcsroham (≥ 5 perc) vagy ismétlődő, klinikailag vagy elektromosan igazolt görcsroham, két roham között a kiindulási állapotra történő visszatérés nélkül és/vagy Diffúz cereбрalis oedema az idegrendszeri képalkotó vizsgálaton, vagy decerebrált vagy dekortikált állapot, papillaoedema, a VI. agyideg bénulása vagy Cushing-triász.	Tocilizumab az 1. fokozat szerint ^c További kezelés, lásd a „Nincs egyidejű CRS” oszlopot.	- Intenzív osztályos ellátás, az esetleges légútbiztosítás érdekében mérlegelendő a gépi lélegeztetés. - Nagy dózisú szteroidok. - Tartósan fennálló, ≥ 3. fokozatú neurotoxicitás esetén mérlegelendő az idegrendszeri képalkotó vizsgálat (CT vagy MRI) 2-3 naponta történő megismétlése. - A konvulzív status epilepticus az intézményi irányelveknek megfelelően kezelendő.

ASTCT = Amerikai Transzplantációs és Sejtterápiás Társaság; ASBMT = Amerikai Vér- és Csontvélő-transzplantációs Társaság; CAT = kiméra antigénreceptor; CRS = citokinfelszabadulási szindróma; CT = komputertomográfia; ICE = immuneffektorsejttel összefüggő encephalopátia; EEG = elektroencephalogram; ICANS = immuneffektorsejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma; ICP =

intracranialis nyomás; IL = interleukin; iv. = intravénás; MRI = mágneses rezonanciás képalkotás; NCCN = az Egyesült Államokbeli Nemzeti Rák Egységszervezet.

- ^a Az ASTCT/ASBMT ICANS-konszenzus és az NCCN 1.2025-ös verziójú irányelve a CAR-T-sejthez kapcsolódó toxikus hatások kezeléséről (Management of CAR-T-Cell-Related Toxicities) alapján. Az ICANS fokozatát és kezelését az a legsúlyosabb esemény határozza meg (ICE-pontszám, tudatszint, görcsroham, motoros eltérések, emelkedett ICP / cerebrális oedema), ami nem tulajdonítható semmilyen más oknak.
- ^b A csökkent éberségi szint nem tulajdonítható semmilyen más oknak (pl. szedáló gyógyszer).
- ^c Szükség szerint 8 óránként ismétlje meg a tocilizumab adását, ha a beteg nem reagál az iv. folyadékpótlásra vagy a növekvő dózisban adott oxigénre. Ne lépje túl sem a 3 dózist 24 óra alatt, sem összesen a 4 dózist. Ha tocilizumab nem áll rendelkezésre, megfelelő alternatív anti-IL-6 terápiát (pl. sziltuximab) kell alkalmazni.

Elhúzódó cytopeniák

A FELIX vizsgálatban az Aucatzyl infúziót követően 3. vagy annál magasabb fokozatú elhúzódó cytopenia, úgymint thrombocytopenia és neutropenia, nagyon gyakran fordult elő (lásd 4.8 pont). A betegeknél a limfodeplációs kemoterápia és az Aucatzyl infúzió után több héten át elhúzódó cytopenia léphet fel. Azoknál a betegeknél, akiknél az Aucatzyl-kezelést követően az 1. hónapban 3. fokozatú cytopenia jelentkezett, a legtöbb esetben a 3. hónapra a cytopenia 2. fokozatúra vagy annál enyhébbre mérséklődött.

A beteg vérképét az Aucatzyl infúzió után monitorozni kell. Az elhúzódó cytopeniákat az intézményi irányelvek szerint kell kezelni.

Súlyos fertőzések

Az Aucatzyl nem adható klinikailag jelentős aktív szisztémás fertőzésben szenvedő betegeknek. Az Aucatzyl infúzió adása előtt, alatt és után monitorozni kell a betegeket a fertőzésre utaló jelek és tünetek észlelése érdekében, valamint megfelelően kezelni kell őket. Megfelelő profilaktikus és terápiás kezelést kell biztosítani a fertőzésekkel szemben (lásd 4.2 pont), és a második dózis megkezdése előtt biztosítani kell, hogy a súlyos interkurrens fertőzés teljesen megszűnjön.

Az Aucatzyl-kezelés után a betegeknél súlyos fertőzések fordultak elő, beleértve az életveszélyes vagy halálos fertőzéseket is. Az Aucatzyl infúzió beadása után 3. vagy magasabb fokozatú lázas neutropeniát figyeltek meg egyes betegeknél (lásd 4.8 pont), amely a CRS-sel egyidejűleg is jelentkezhet. Lázás neutropenia esetén a fertőzést ki kell vizsgálni, és széles spektrumú antibiotikummal, folyadékpótlással és egyéb orvosiilag indokolt szupportív terápiával kell kezelni.

Immunszupprimált betegeknél életveszélyes és halálos kimenetelű opportunist fertőzésekről, többek között disszeminált gombás fertőzésekről és vírusreaktivációról (pl. HHV-6) számoltak be. A neurológiai mellékhatásokat tapasztaló betegeknél figyelembe kell venni az említett fertőzések lehetőségét, és megfelelő diagnosztikus vizsgálatokat kell végezni.

Vírusreaktiváció

A B-sejtek ellen irányuló gyógyszeres kezelést kapó betegnél vírusreaktiváció (pl. HBV-reaktiváció) fordulhat elő, ami fulmináns hepatitishez, májelégtelenséghez és halálhoz is vezethet.

Hypogammaglobulinaemia

A hypogammaglobulinaemiát a B-sejt-aplasia okozza, és a normál B-sejtek CD19 CAR-T-terápia általi deplációjának következményeként figyelték meg. Aucatzyl-lel kezelt betegeknél hypogammaglobulinaemiáról számoltak be (lásd 4.8 pont).

A hypogammaglobulinaemia hajlamosítja a betegeket a fertőzésekre. Az immunglobulinszinteket az Aucatzyl-kezelés után monitorozni kell, és az adott intézmény irányelveinek megfelelően kell kezelni,

ideértve a fertőzésre vonatkozó óvintézkedéseket, az antibiotikus vagy antivirális profilaxist és az immunglobulin-pótlást.

Haemophagocytás lymphohistiocytosis és macrophagaktivációs szindróma

HLH/MAS szindrómáról számoltak be az Aucatzyl-kezelés után (lásd 4.8 pont). A kezelést az adott intézmény irányelveinek megfelelően kell végezni.

Korábbi összejt-transzplantáció (*graft versus host* betegség, GvHD)

Nem javasolt az Aucatzyl alkalmazása allogén haemopoeticusösszejt-transzplantációt (HSCT) követő 3 hónapon belül, mert fennáll annak a potenciális kockázata, hogy az Aucatzyl súlyosbítja a GvHD-t.

Az Aucatzyl előállítását szolgáló leukapheresist legalább 3 hónappal az allogén HSCT után kell elvégezni.

Szekunder malignitások, beleértve a T-sejtes eredetűeket is

Az Aucatzyl-lel kezelt betegeknél szekunder malignitások alakulhatnak ki. Hematológiai malignitások B-sejt-érési antigén (BCMA) elleni vagy CD19 elleni CAR-T-sejt-terápiával történő kezelését követően T-sejtes malignitásokról számoltak be. T-sejtes malignitásokról – beleértve a CAR-pozitív malignitásokat – a CD19 vagy BCMA elleni CAR-T-sejt-terápia alkalmazását követően heteken belül vagy akár évek múlva számoltak be. Halálos kimenetelű esetek is előfordultak.

A betegeknél a szekunder malignitásra utaló jeleket élethosszig monitorozni kell. Abban az esetben, ha szekunder malignitás fordul elő, fel kell venni a kapcsolatot a gyártóval, akitől instrukciókat lehet kérni az elemzés céljára gyűjtendő betegminták levételére vonatkozóan.

Tumorlízis szindróma (TLS)

A FELIX vizsgálatban TLS-t figyeltek meg, amely súlyos lehet. A TLS kockázatának minimalizálása érdekében a nagy tumorterhelést mutató betegeknél TLS-profilaxist kell kapniuk a standard irányelvek szerint az Aucatzyl infúzió előtt. A TLS jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében a beteget az Aucatzyl infúziók után monitorozni kell, és az eseményeket a standard irányelvek szerint kell kezelni.

Túlérzékenységi reakciók

Az Aucatzyl-ben található DMSO súlyos túlérzékenységi reakciókat, többek között anafilaxiát válthat ki.

Fertőző ágens átvitele

Bár az Aucatzyl-t megvizsgálják a sterilitás és a mycoplasma jelenléte szempontjából, fennáll a fertőző kórokozók átvitelének kockázata. Ezért az Aucatzyl-t alkalmazó egészségügyi szakembereknek a kezelés után monitorozniuk kell a betegeket a fertőzésre utaló jelek és tünetek mielőbbi felismerése érdekében, amelyeket szükség esetén megfelelően kezelni kell.

Virológiai vizsgálatokra gyakorolt zavaró hatás

Mivel az Aucatzyl gyártásához használt lentivirális vektor és a HIV néhány rövid szakaszban megegyező genetikai információval rendelkeznek, egyes HIV-nukleinsav-tesztek (NAT-ok) álpozitív eredményt adhatnak.

Szerológiai vizsgálat

A sejtek gyártáshoz történő kigyűjtése előtt a HBV-, HCV- és HIV-szűrést, valamint egyéb patogének szűrését el kell végezni a klinikai irányelveknek megfelelően (lásd 4.2 pont). Az aktív HIV-fertőzött, aktív HBV- vagy aktív HCV-fertőzésben szenvedő betegekből leukaferesissel kinyert anyag nem fogadható el a gyártáshoz.

Vér-, szerv-, szövet- és sejtdonáció

Az Aucatzyl-lel kezelt betegek nem adhatnak vért, szervet, szöveteket és sejteket transzplantáció céljából. Ez az információ a betegkártyán is szerepel, amelyet a kezelést követően át kell adni a betegnek.

Aktív központi idegrendszeri (KIR-) lymphoma

A gyógyszer alkalmazásáról aktív KIR-lymphomában (meghatározása: képzőképző eljárással igazolt agyi metasztatizáció) szenvedő betegeknél korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Tünetmentes, maximum KIR-2 stádiumban (meghatározása: a fehérvérsejtek száma $<5/\mu\text{l}$ a liquorban, lymphoblastok jelenlétével) lévő, klinikailag egyértelmű neurológiai elváltozásokat nem mutató betegek részesültek Aucatzyl-kezelésben, azonban ebben a betegcsoportban csak korlátozottan állnak rendelkezésre adatok. Ezért ezekben a betegcsoportokban az Aucatzyl előny/kockázat arányát nem határozták meg.

Kísérőbetegség

Az anamnesisben szereplő vagy aktív KIR-betegség, valamint nem megfelelő vese-, máj-, tüdő- vagy szív működés esetén a betegeket kizárták a vizsgálatokból. Ezek a betegek valószínűleg érzékenyebbek a lentebb tárgyalt mellékhatások következményeire, és fokozott figyelmet igényelnek.

Korábbi anti-CD19-terápia

Az Aucatzyl nem ajánlott CD19-negatív betegségben szenvedő vagy nem igazolt CD19-státuszú betegek számára.

Hosszú távú utánpótlás

Az Aucatzyl hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának jobb megértése céljából a betegeket várhatóan be fogják vonni egy hosszú távú utánpótlási vizsgálatba vagy bekerülnek egy regiszterbe.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer 1131 mg nátriumot tartalmaz céldózisonként, ami megfelel az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 57%-ának felnőtteknél.

Káliumtartalom

Ez a gyógyszer 39 mg káliumot tartalmaz céldózisonként, ami megfelel a WHO által ajánlott minimális napi 3,51 g káliumbevitel 1%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A profilaktikus szisztémás kortikoszteroid adása zavarhatja az Aucatzyl hatását. Profilaktikus szisztémás kortikoszteroid adása ezért nem javasolt infúzió előtt (lásd 4.2 pont).

A CRS és ICANS kezelésére alkalmazott tocilizumab vagy kortikoszteroidok nem befolyásolták a proliferáció ütemét vagy mértékét, illetve a perzisztenciát.

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák

Az Aucatzyl-kezelés alatt vagy azt követően történő, élő vírust tartalmazó vakcinákkal végzett immunizáció biztonságosságát nem vizsgálták. Elővigyázatossági intézkedésként élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltás nem ajánlott a limfodepléciós kemoterápia kezdete előtt legalább 6 hétig, az Aucatzyl-kezelés alatt és az immunrendszer helyreállásáig a kezelés után.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Aucatzyl-kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes nők terhességi állapotát ellenőrizni kell. Aucatzyl alkalmazása nem javasolt olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

A limfodepléciós kemoterápiát kapó betegek hatékony fogamzásgátlásának szükségességéről olvassa el a limfodepléciós terápia felírására vonatkozó információt.

Nem áll rendelkezésre elegendő expozíciós adat ahhoz, hogy ajánlást tegyünk az Aucatzyl-lel végzett kezelést követő fogamzásgátlás időtartamára vonatkozóan.

Terhesség

Az obekabtagén autoleucel terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatoknál nem végeztek reprodukciós és fejlődéstudományi vizsgálatokat Aucatzyl-lel annak felmérésére, hogy terhes nőnél alkalmazva okozhat-e magzatkárosodást (lásd 5.3 pont).

Nem ismert, hogy az obekabtagén autoleucel képes-e átjutni a magzatba. A hatásmechanizmus alapján, ha a transzdukált sejtek átjutnak a placentán, akkor okozhatnak magzati toxicitást, beleértve a B-sejtes lymphocytopeniát. Ezért az Aucatzyl alkalmazása nem javasolt terhes nőknél. A terhes nőt tájékoztatni kell a magzatot érintő potenciális kockázatokról.

Az Aucatzyl-kezelést követően bekövetkezett terhességről beszélni kell a kezelőorvossal.

Aucatzyl-lel kezelt anyák újszülöttjénél megfontolandó az immunglobulin-szintek és a B-sejtek vizsgálata.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az obekabtagén autoleucel-sejtek kiválasztódnak-e a humán anyatejbe, vagy átkerülnek-e a szoptatott gyermekbe. Az anyatejjel táplált csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A szoptató nőt a kezelőorvosnak tájékoztatnia kell arról, hogy a szoptatott gyermek potenciális kockázatnak van kitéve.

Termékenység

Az Aucatzyl termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Állatkísérletekben nem értékelték a hím és a nőstény fertilitásra kifejtett hatásokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Aucatzyl nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A neurológiai események – beleértve a megváltozott mentális állapotot vagy görcsrohamokat – esetleges előfordulása miatt a betegek ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek nehéz vagy potenciálisan veszélyes gépeket az infúziót követően legalább 8 hétig, illetve amíg a kezelőorvos meg nem állapítja a neurológiai esemény megszűnését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb, bármilyen fokozatú nem laboratóriumi mellékhatások a következők voltak: CRS (68,5%), nem meghatározott kórokozók által okozott fertőzések (44,9%), musculoskeletális fájdalom (31,5%), láz (29,1%), fájdalom (27,6%), hányinger (26,0%), hasmenés (25,2%), fejfájás (23,6%), fáradtság (22,0%) és vérzés (21,3%).

A leggyakoribb nem-laboratóriumi 3. vagy magasabb fokozatú mellékhatások a következők voltak: nem meghatározott kórokozók által okozott fertőzések (24,4%), lázas neutropenia (23,6%), vírusfertőzések (13,4%) és bakteriális fertőző betegségek (11,0%).

A leggyakoribb, bármilyen fokozatú súlyos mellékhatások a következők voltak: nem meghatározott kórokozók által okozott fertőzések (20,5%), lázas neutropenia (13,4%), ICANS (9,4%), CRS (7,9%), szepszis (7,9%) és láz (7,1%).

A leggyakoribb 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérések a következők voltak: neutropenia (98,4%), a leukocytaszám csökkenése (97,6%), a lymphocytaszám csökkenése (95,3%), a thrombocytopenia (77,2%) és az anaemia (65,4%).

Az Aucatzyl alkalmazását megelőző limfodepléciós kemoterápia szintén hozzájárul a laboratóriumi eltérésekhez.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 4. táblázat az Ib. fázisú és II. fázisú FELIX vizsgálatban részt vevő, összesen 127, Aucatzyl-kezelésben részesülő betegnél előforduló mellékhatásokat foglalja össze. A mellékhatások a MedDRA szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$) és gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak felsorolva.

4. táblázat: Az Aucatzyl-kezelés során azonosított mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitaferőzések		
	Nagyon gyakori	nem meghatározott kórokozók által okozott fertőzések bakteriális fertőző betegségek COVID19 vírusos fertőző betegségek, kivéve a COVID19-et gombás fertőző betegségek szepszis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	neutropenia leukopenia ^a lymphopenia ^a thrombocytopenia ^a anaemia ^a lázas neutropenia coagulopathia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	citokinfelszabadulási szindróma

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
	Gyakori	hypogammaglobulinaemia haemophagocytás lymphohistiocytosis <i>graft versus host</i> betegség
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek		
	Gyakori	delírium ^b
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	fejfájás immuneffektorsejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma encephalopathia ^c szédülés
	Gyakori	remegés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		
	Nagyon gyakori	tachycardia
	Gyakori	arrhythmia szívelégtelenség palpitatio
Érbetegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	hypotonia vérzés
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	hányinger hasmenés hányás abdominalis fájdalom székrekedés
	Gyakori	stomatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
	Nagyon gyakori	bőrkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
	Nagyon gyakori	musculoskeletalis fájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
	Nagyon gyakori	láz fájdalom fáradtság oedema
	Gyakori	hidegrázás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
	Nagyon gyakori	emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint ^a testtömegcsökkenés hyperferritinaemia emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint ^a
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		
	Gyakori	infúzióval kapcsolatos reakció

^a A gyakoriság a 3. vagy magasabb fokozatú laboratóriumi értékeken alapul.

^b A delírium magában foglalja az agitációt, a delíriumot, a dezorientációt, a hallucinációt, az ingerlékenységet.

^c Az encephalopathia magában foglalja az aphasiát, a kognitív rendellenességet, a zavart állapotot, a csökkent tudatszintet, a figyelem zavarát, a dysarthriát, a dysgraphiát, az encephalopathiát, a

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
--------------------------	------------	-------------

letargiát, a memóriakárosodást, a mentális állapot változásait, a posterior reverzibilis encephalopathia szindrómát, az aluszékonyságot.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Citokinfelszabadulási szindróma

CRS-ről a betegek 68,5%-ánál számoltak be, beleértve a betegek 2,4%-ánál jelentkező 3. fokozatú CRS-t is. A bármilyen fokozatú CRS kialakulásáig eltelt medián idő az első infúzió után 8 nap volt (tartomány: 1–23 nap), a fennállás medián időtartama pedig 5 nap volt (tartomány: 1–21 nap).

A FELIX vizsgálatban a CRS-t elszenvedő betegek 80%-ánál a csontvelői blasztok aránya $\geq 5\%$ volt a limfodepléció idején, a betegek 39%-ánál pedig a csontvelői blasztok aránya $>75\%$ volt. A CRS-t elszenvedő betegek körében a CRS leggyakoribb megnyilvánulásai a láz (68,5%), a hypotonia (25,2%) és a hypoxia (11,8%) voltak.

A betegek többségénél a CRS az első Aucatzyl infúzió után, de a második infúzió előtt jelentkezett. A CRS-t elszenvedő 87 beteg közül 64,3%-nál fordult elő a CRS az első infúzió után, de a második Aucatzyl infúzió előtt, és a kialakulásig eltelt medián idő 6 nap volt (tartomány: 3–9 nap). A második infúzió utáni fellépésig eltelt medián idő 2 nap volt (tartomány: 1–2 nap). A CRS-re adott elsődleges kezelés a tocilizumab volt (75,9%), a betegek emellett kortikoszteroidot (22,9%) és egyéb citokinellenes kezeléseket (13,8%) is kaptak; lásd 4.4 pont.

Haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) / macrophagaktivációs szindróma (MAS)

HLH/MAS – beleértve a súlyos és életveszélyes reakciókat is – alakulhat ki Aucatzyl-kezelést követően. A HLH/MAS-t a betegek 1,6%-ánál jelentették, 3. és 4. fokozatú eseményekkel, amelyek a 22., illetve a 41. napon jelentkeztek. Egy betegnél Aucatzyl infúziót követően egyidejű ICANS-esemény jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Immuneffektorsejtrel összefüggő neurotoxicitás szindróma

ICANS-t 29 betegnél (22,8%) jelentettek. ≥ 3 . fokozatú ICANS 9 betegnél (7,1%) fordult elő Aucatzyl-kezelés után. Egy betegnél (1,1%) 4. fokozatú ICANS jelentkezett. A leggyakoribb tünetek közé tartozott a zavart állapot (9,4%) és a tremor (4,7%).

A FELIX vizsgálatban az ICANS-t elszenvedő betegek többsége (89,7%), valamint az összes ≥ 3 . fokozatú ICANS-eseményt tapasztaló beteg esetében a limfodepléciós kezelés időpontjában a csontvelői blasztok aránya meghaladta az 5%-ot. Azon betegek közül, akiknél ≥ 3 . fokozatú ICANS jelentkezett, 5 betegnél a csontvelői blasztok aránya $>75\%$ volt.

Az ICANS-események jelentkezéséig eltelt medián idő 12 nap volt (tartomány: 1–31 nap), a fennállás medián időtartama pedig 8 nap (tartomány: 1–53 nap). Az ICANS-események jelentkezéséig eltelt medián idő az első infúzió után és a második infúzió előtt 8 nap volt (tartomány: 1–10 nap), a második infúzió után pedig 6,5 nap (tartomány: 2–22 nap). Az ICANS a betegek többségénél (62,1%) a második infúzió után jelentkezett.

Huszonnégy beteg részesült ICANS miatti kezelésben. Minden kezelt beteg nagy dózisú kortikoszteroidot kapott, és 12 beteg profilaktikusan antiepileptikumot kapott (lásd 4.4 pont).

Elhúzódó cytopenia

A biztonságossági populációban (N=127) az Aucatzyl infúzió napjától számított medián idő a neutrofilek $\geq 0,5 \times 10^9/l$ és $\geq 1 \times 10^9/l$ szintre történő visszaállásáig (a szűrésiértékek alapján) 0,8 hónap, illetve 1,9 hónap volt.

Az infúziót követő 1. hónapban a betegek 68,5%-ánál figyeltek meg ≥ 3 . fokozatú cytopeniát, például neutropeniát (57,5%) és thrombocytopeniát (52,0%). Az Aucatzyl infúziót követő 3. hónapban a betegek 21,3%-ánál figyeltek meg ≥ 3 . fokozatú cytopeniát, például neutropeniát (13,4%) és thrombocytopeniát (13,4%) (lásd 4.4 pont).

Fertőzések

Aucatzyl infúziót követően a betegek 70,9%-ánál fordult elő fertőzés (bármilyen fokozatú). 3. vagy 4. fokozatú, nem COVID19 fertőzés a betegek 44,9%-ánál fordult elő, beleértve a meghatározatlan kórokozó okozta (24,4%), a bakteriális (11,0%), a septicus (10,2%), a vírusos (5,5%) és a gombás (4,7%) fertőzéseket.

A betegek 0,8%-ánál jelentettek meghatározatlan kórokozó okozta halálos fertőzéseket. Halálos kimenetelű szepszis a betegek 3,9%-ánál fordult elő.

Az Aucatzyl infúzió beadását követően a betegek 23,6%-ánál figyeltek meg 3. vagy magasabb fokozatú lázas neutropeniát, amely a CRS-sel egyidejűleg is jelentkezhet (lásd 4.4 pont).

Hypogammaglobulinaemia

Aucatzyl-lel kezelt betegek 9,4%-ánál jelentettek hypogammaglobulinaemiát, beleértve 2 esetben (1,6%) 3. fokozatú hypogammaglobulinaemiát is (lásd 4.4 pont).

Immunogenitás

Az Aucatzyl humorális immunogenitását az Aucatzyl elleni gyógyszerellenes antitestek kimutatását célzó vizsgálattal mérték. A FELIX vizsgálatban a betegek 8,7%-ánál volt pozitív az anti-CD19 CAR-antitesteket kimutató vizsgálat az infúzió előtt. A kezelés által indukált anti-CD19 CAR-antitesteket a betegek 1,6%-ánál mutattak ki. Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az anti-CD19 CAR-antitestek infúzió előtti vagy utáni jelenléte befolyásolná az Aucatzyl hatásosságát, biztonságosságát, kezdeti expanzióját és perzisztenciáját.

Az Aucatzyl celluláris immunogenitását enzimhez kapcsolt immunszorbens pontpróbával mérték, amely a teljes hosszúságú anti-CD19 CAR-ra adott T-sejt-választ detektálja az interferon-gamma (IFN- γ) termelődése alapján. Az infúziót követően a celluláris immunogenitási teszt (IFN- γ) eredménye mindössze a betegek 3,1%-ánál (3/96) volt pozitív. Nincs bizonyíték arra, hogy a celluláris immunogenitás befolyásolná az Aucatzyl kezdeti expanziójának és perzisztenciájának kinetikáját, illetve az Aucatzyl biztonságosságát vagy hatásosságát.

Szekunder malignitások

Más CAR-T-sejt-készítményekkel végzett kezelést követően az alábbi mellékhatás(ok) eseteiről számoltak be, amelyek az Aucatzyl-kezelést követően is előfordulhatnak: T-sejtes eredetű szekunder malignitások.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során a betegek 3,9%-ánál túlادagolást figyeltek meg az első dózis beadásakor. Mind az 5 betegnél nagy volt a tumorterhelés, és 10×10^6 első dózist kellett volna kapniuk, ehelyett

viszont nagyobb, 68 és 103×10^6 CAR-T-sejt közötti dózist kaptak. A túlادagolást elszenvedő betegeknek CRS-t, ICANS-t és HLH-t figyeltek meg, beleértve a súlyos eseményeket is. Túlادagolás gyanúja esetén a mellékhatásokat a megadott útmutatásnak megfelelően kell kezelni (lásd 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, Antineoplasziás sejt- és génterápia, ATC-kód: L01XL12.

Hatásmechanizmus

Az obekabtagén autoleucel egy autológ immunterápia, amely a beteg saját T-sejtjeiből áll. Ezeket génevitálásnak vetették alá, hogy olyan CAR-t expresszáljanak, amely felismeri a CD19 célsejteket a murin CAT13.1E10 hybridoma (CAT) kötődőmőnjén keresztül. Az anti-CD19 (CAT) CAR-pozitív T-sejtek a CD19-et expresszáló célsejtekkel – például daganatsejtek vagy normál B-sejtek – történő kapcsolódása az anti-CD19 (CAT) CAR-pozitív T-sejtek aktiválódásához és a CD3-zéta doménen keresztül induló, többlépéses jelátviteli folyamathoz vezet. Az aktivációt követően az anti-CD19 (CAT) CAR-pozitív T-sejtek proliferációját és perzisztenciáját a 4-1BB kostimulátoros domén jelenléte fokozza. A CD19-hez való kötődés tumorelőenes aktivitást vált ki, és a CD19-et expresszáló célsejtek elpusztításához vezet.

Vizsgálatok azt mutatták, hogy az obekabtagén autoleucel CD19-kötő domőnjének leválási sebessége gyors, $3,1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$.

Farmakodinámiás hatások

A citokinek, például az IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ és granulocytamacrophag kolóniasztimuláló faktorok szérumsztintjét az obekabtagén autoleucel infúzió előtt és legfeljebb 3 hónappal azt követően értékelték. Az obekabtagén autoleucel infúzióját követően a plazmacitokinek csúcsemelkedése a 28. napon volt megfigyelhető, és a szttetek a 3. hónapra visszatértek a kiindulási értékre.

Az obekabtagén autoleucel célzott hatása miatt B-sejt-aplasziás időszak várható.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az obekabtagén autoleucel hatásossága és biztonságossága a FELIX vizsgálat (EU CT-szám: 2024-512903-38-00) eredményein alapul, amely egy nyílt elrendezésű, multicentrikus, egykarú, Ib/II. fázisú vizsgálat volt r/r B ALL-ban szenvedő felnőtt betegek körében.

A IIA kohorsz elsődleges végpontja a teljes remisszió összaránya volt, amely a meghatározás szerint a teljes remissziót (CR) vagy a teljes remissziót részleges hematólógiai gyógyulással (CRi) elérő betegek aránya volt, független vizsgáló bizottság (Independent Response Review Committee, IRRC) által értékelve; a másodlagos végpontok közé tartozott a remisszió időtartama (DOR), a teljes remissziós arány (CRR) és a minimális reziduális betegség (MRD) szempontjából negatív választ elérő betegek aránya.

A pivotális vizsgálatban olyan r/r CD19-pozitív B-ALL-ben szenvedő felnőtt (≥ 18 éves) betegek vettek részt, akiknél a csontvelői blasztok aránya $\geq 5\%$ volt a szűréskor, és igazoltan CD19-expressziót mutattak blinatumomab-kezelés után. A relabáló vagy refrakter státusz meghatározása a következő volt: primer refrakter betegség, első relapszus ≤ 12 hónapig tartó remissziót követően, 2 vagy több korábbi szisztémás kezelési vonal után fennálló r/r akut lymphoblastos leukaemia (ALL), vagy legalább 3 hónappal az allogén HSCT-t követően jelentkező r/r ALL. A Philadelphia-kromoszóma-pozitív ALL-ban szenvedő betegek akkor voltak beválaszthatók, ha: intoleranciát mutattak kétféle

tirozin-kináz gátló (TKI) kezeléssel szemben, vagy azok sikertelenek voltak, vagy ha egy második generációs TKI-kezelés sikertelen volt, vagy ha a TKI-kezelés ellenjavallt volt. Azokat a betegeket, akik korábban a blinatumomabtól eltérő CD19-célzott terápiában részesültek, kizárták a vizsgálatból. A kezelés limfodepléciós kemoterápiából, majd egy obekabtagén autoleucel két részdózisú infúzióból állt, összesen 410×10^6 CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt céldózissal (lásd 4.2 pont).

A pivotális IIA kohorszban 113 betegnél végeztek leukapheresist (leukapheresises beteghalmaz), és 94 beteget (83,2%) kezeltek legalább egy obekabtagén autoleucel infúzióval (infundált beteghalmaz): 19 beteg infúzió nélkül megszakította a kezelést, halálozás (12 beteg), mellékhatás (az alapbetegséghez kapcsolódó neutropeniás szepszis, [1 beteg]) vagy orvosi döntés (1 beteg) miatt. 113, leukapheresisen átesett betegből ötven (4,4%) gyártással összefüggő problémák miatt nem kaptak obekabtagén autoleucel infúziót.

A 94 infundált beteg medián életkora 50 év volt, köztük 83 beteg volt legalább 26 éves. Az obekabtagén autoleucellel infundált férfi és női betegek nemek szerinti megoszlása egyenlő volt: 47 férfi és 47 nő. Hetven beteg volt fehér bőrű (74,5%); 29 beteg (30,9%) volt hispán vagy latin etnikumú (5. táblázat).

Nyolcvannyolc beteg (93,6%) kapott áthidaló terápiát (pl. kemoterápia, inotuzumab-ozogamicin, TKI) a leukapheresis és a limfodepléciós kemoterápia között a tumorterhelés kontrollálása érdekében. Minden beteg obekabtagén autoleucel infúziót kapott az 1. napon, és legalább a 10. napig kórházban kezelték.

5. táblázat: A FELIX vizsgálat (IIA kohorsz) kiindulási demográfiai és betegséggel kapcsolatos jellemzői

	Infundált beteghalmaz (N=94)	Leukapheresises beteghalmaz (N=113)
Medián életkor, tartomány (év)	50 (20–81)	49 (20–81)
Életkori kategória (év), n (%)		
≥18 éves és ≤25 éves	11 (11,7)	13 (11,5)
>25 éves	83 (88,3)	100 (88,5)
Nem, n (ff/ nő)	47 ffi/47 nő	61 ffi/52 nő
Rassz, n (%)		
Fehér bőrű	70 (74,5)	87 (77,0)
Philadelphia-kromoszóma-pozitív státusz (BCR-ABL pozitív), n (%)	25 (26,6)	26 (23,0)
Korábbi terápiás vonalak medián száma, n (tartomány)	2 (1–6)	2 (1–6)
≥3 korábbi vonal, n (%)	29 (30,9)	35 (31,0)
Refrakter az utolsó korábbi vonalra, n (%)	51 (54,3)	60 (53,1)
Korábbi HSCT, n (%)	36 (38,3)	43 (38,1)
Korábbi blinatumomab, n (%)	33 (35,1)	42 (37,2)
Korábbi inotuzumab, n (%)	30 (31,9)	37 (32,7)
Csontvelői blasztok %-a a limfodepléció idején, medián (tartomány)	43,5 (0–100)	43,5 (0–100)
Csontvelői blasztok %-a a limfodepléció idején, n (%)		
>75%	30 (31,9)	30 (26,5)
>20% és 75% között	27 (28,7)	27 (23,9)
5–20%	14 (14,9)	14 (12,4)
<5%	23 (24,5)	23 (20,4)
Hiányzó	0	19 (16,8)
Extramedulláris betegség a limfodepléció idején, n (%)	19 (20,2)	21 (18,6)

ABL = Abelson-féle murinleukaemiavírus génje; BCR = töréspont-klaszter-régió; HSCT = haemopoeticusőssejt-transzplantáció.

Az elsődleges hatásossági elemzést olyan betegeknél végezték, akik a FELIX vizsgálat pivotális II/A kohorszában legalább egy obekabtagén autoleucel infúziót kaptak (infundált beteghalmaz) (6. táblázat). A 94 fős infundált beteghalmazban a beadott medián dózis 410×10^6 CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt volt (tartomány: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt). Nyolcvanöt beteg (90,4%) kapta meg a teljes céldózist: 410×10^6 CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt. Hat beteg (6,4%) csak az első dózist kapta meg, elsősorban mellékhatások (3,2%), betegségprogresszió (1,1%), gyártással összefüggő problémák (1,1%) és halálozás (1,1%) miatt. A leukapheresissel gyűjtött sejtek beérkezésétől a készítmény felszabadításáig eltelt medián gyártási idő 20 nap volt (tartomány: 17–43 nap), a leukapheresistől az obekabtagén autoleucel infundálásáig eltelt medián idő pedig 35,5 nap volt (tartomány: 25–92 nap). A medián utánkövetési idő (az első infúziótól a 2024. február 7-i adatzárásig eltelt idő) 20,25 hónap volt (tartomány: 13–30 hónap).

A teljes remissziót (ORR = CR vagy CRi) elérő betegeknél az MRD-negatív-arányt – mint másodlagos végpontot – új generációs szekvenálás, polimeráz-lánreakció és áramlási citometria alkalmazásával értékelték.

6. táblázat: Hatásossági elemzés (IIA kohorsz)

	Infundált beteghalmaz (N=94)	Leukapheresises beteghalmaz (N=113)
Teljes remissziós arány (ORR: CR + Cri)		
n (%)	72 (76,6)	72 (63,7)
95%-os CI (%)	(66,7, 84,7)	(54,1, 72,6)
Teljes remisszió (CR) bármely időpontban		
n (%)	52 (55,3)	55 (48,7)
95%-os CI (%)	(44,7, 65,6)	(39,2, 58,3)
MRD-negatív-arány a CR-t vagy Cri-t elérők körében (NGS/PCR/áramlások citometria)^a		
N ^b	72	72
n (%)	64 (88,9)	64 (88,9)
95%-os CI (%)	(79,3; 95,1)	(79,3; 95,1)
A remisszió időtartama (DOR)		
N ^b	72	72
Medián időtartam hónapokban ^c	14,06	14,06
95%-os CI (tartomány hónapokban)	(8,18; NE)	(8,18; NE)

BOR = legjobb összesített válasz az Aucatzyl infúzió után; CI = konfidenciaintervallum; CR = teljes remisszió; Cri = teljes remisszió a sejt számok részleges helyreállításával; DOR = remisszió időtartama; FACS = fluoreszcenciával aktivált sejtek szortírozása; MRD = minimális reziduális betegség; IRRC = független vizsgáló bizottság; NE = nem becsülhető; NGS = új generációs szekvenálás; ORR = teljes remissziós arány; PCR = polimeráz-lánreakció; SCT = őssejt-transzplantáció.

^a Az IRRC minősítése által remisszióban lévő betegek, akiknél központi ClonoSEQ NGS/PCR/FACS vizsgálatral MRD-negatív csontvelőt igazoltak

^b A BOR-t, CR-t vagy Cri-t elért betegek.

^c Az SCT és más új rákellenes terápia cenzorálásával.

Az infundált beteghalmazban a legalább 26 éves betegek körében (N=83) az ORR 78,3% volt (95% CI [konfidenciaintervallum] : 67,9 ; 86,6), a CR aránya 57,8% (95% CI : 46,5 ; 68,6). A medián DOR 14,1 hónap (95% CI : 8,1 ; NE [nem becsülhető]) volt a kezelésre reagáló betegeknél.

Azon betegeknél, akik megkapták a teljes ajánlott, 410×10^6 CAR-pozitív, életképes T-sejtet tartalmazó dózist, az ORR aránya 81,2%, a CR aránya pedig 61,2% volt. A medián DOR 14,1 hónap volt (95%-os CI: 8,2; NE a kezelésre reagáló betegeknél. 9 beteg (9,6%) esetében, akik nem kapták meg a céldózist – beleértve 6 beteget, akik csak az első dózist kapták meg –, az ORR aránya 33,3% volt, a CR aránya pedig 0%. A medián DOR 5,2 hónap (95% CI: NE; NE) volt a kezelésre reagáló betegeknél (Cri).

Azon betegeknél, akik mindkét dózist megkapták (N=88; 93,6%), a kisebb, 10×10^6 sejtből álló első dózist kapó betegeknél (csontvelői blasztok aránya >20%, nagy betegségteher, N=56) numerikusan alacsonyabb volt az ORR, mint azoknál a betegeknél, akik nagyobb, 100×10^6 sejtből álló első dózist kaptak (csontvelői blasztok aránya $\leq 20\%$, kis betegségteher, N=32) (75,0%; 95% CI: 61,6; 85,6 versus 87,5%; 95% CI: 71,0; 96,5). A medián DOR 12,5 hónap (95%-os CI: 7,1; NE) volt a kisebb, 10×10^6 sejtből álló első dózist kapó, a kezelésre reagáló betegeknél, és 14,2 hónap (95%-os CI: 10,7; NE) a nagyobb, 100×10^6 sejtből álló első dózist kapó, a kezelésre reagáló betegeknél.

Azon betegeknél, akiknél az új rákellenes kezelések megkezdése előtt relapszus következett be, 46,4%-nál fordult elő CD19-negatív relapszus, 10,7%-nál kevert CD19-relapszus, 42,9%-nál pedig CD19-pozitív relapszus.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Aucatzyl vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően prekursor B-sejtes akut lymphoblastos leukaemiában (B-ALL). Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Sejtkinetikai jellemzők

Az obekabtagén autoleucel farmakokinetikáját (PK) 94, r/r CD19+ B ALL-ban szenvedő betegnél értékelték, akiknél a medián dózis 410×10^6 CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt volt (tartomány: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt).

A betegek többségénél az első dózis infúziója után gyors expanzió következett be, ami a második dózis után is folytatódott, a maximális expanzió csúcsának medián idejéig ($t_{\max}$), ami a 14. napon volt (tartomány: 2–55 nap).

A CAR-T-koncentráció csökkenése röviddel a 28. nap után kezdődött, és a 6. hónaptól stabil koncentrációt ért el; a maximális perzisztencia 27,7 hónapnál volt megfigyelhető.

Általánosságban magas szintű expanziót figyeltek meg a válasz státuszától függetlenül (CR/Cri vs. nem CR/nem Cri). A folyamatos remisszióban lévő betegek összesen 84,6%-ának (22/26) volt folyamatos CAR-T-perzisztenciája az utolsó laboratóriumi értékeléskor.

7. táblázat: A perifériás vérben mért PK paraméterek összefoglalása a legjobb összesített válasz (BOR) szerint (IIA kohorsz, infundált beteghalmaz)

Paraméter metrikus	Legjobb összesített válasz		Összes (N=94)
	CR/Cri (N=72)	Nem CR/Cri (N=22)	
$C_{\max}$ (kópia/ μg DNS)			
N	72	22	94
Mértani átlag (Geo-CV%)	117 381 (206,0)	107 465 (832,7)	114 982 (287,6)
Tartomány (min. – max.)	2120–478 000	129–600 000	129–600 000
$t_{\max}$ (nap)			
N	72	22	94
Medián	14	17	14

Paraméter metrikus	Legjobb összesített válasz		Összes (N=94)
	CR/Cri (N=72)	Nem CR/Cri (N=22)	
Tartomány (min. – max.)	2–55	6–28	2–55
AUC _(0–28 nap) (kópia/μg DNS*nap)			
N	68	14	82
Mértani átlag (Geo-CV%)	1 089 908 (236,0)	1 404 899 (186,4)	1 138 188 (225,6)
Tartomány (min – max)	17 900–6 730 000	176 000–7 230 000	17 900–7 230 000

AUC_(0–28d) = a koncentráció–idő görbe alatti terület a 0. naptól a 28. napig; BOR = legjobb összesített válasz; C_{max} = maximális koncentráció; CR = teljes remisszió; Cri = teljes remisszió a sejtszámok részleges helyreállításával; DNS = dezoxiribonukleinsav; Geo-CV% = mértani variációs együttható; PK = farmakokinetikai; t_{max} = a maximális koncentrációig eltelt idő.

Az első, 10 × 10⁶ sejtből álló részdózist kapó betegek (>20% blaszt) esetében nagyobb mértékű CAR-T-sejt-expanziót figyeltek meg (C_{max} és AUC_{0–28n}), mint azoknál, akik első részdózisként 100 × 10⁶ sejtet kaptak (≤20% blaszt). Ugyanakkor a nagyobb mértékű expanziót mutató betegeknél nagyobb volt a CRS és az ICANS előfordulási aránya. Ezért a CRS és az ICANS kialakulásának fő kockázati tényezője a nagy tumorterhelés.

A FELIX vizsgálatban a medián testtömeg 75,75 kg volt (tartomány: 42,6–230,6 kg). A PK profil az kisebb (<75,75 kg) és nagyobb (≥75,75 kg) testtömegű betegek között hasonló volt.

Különleges betegcsoportok

A nem vagy az életkor (65 év alatt, 65 és 74 év között, valamint 75 és 84 év között) nem volt jelentős hatással az Aucatzyl PK-jára (C_{max}, AUC_{0–28n} vagy perzisztencia).

A nem fehér bőrű populációra vonatkozó adatok (5. táblázat) túl korlátozottak ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni a rassz PK paraméterekre gyakorolt hatásáról.

Máj- vagy vesekárosodással kapcsolatos vizsgálatokat nem végeztek az Aucatzyl-lal.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az Aucatzyl géneditált humán T-sejteket tartalmaz; ezért nincs olyan reprezentatív *in vitro* teszt, *ex vivo* modell vagy *in vivo* modell, amivel pontosan meg lehetne határozni a humán készítmény toxikológiai jellemzőit. Ennélfogva – a gyógyszerek fejlesztésekor alkalmazott – hagyományos toxikológiai vizsgálatokat nem végeztek.

Az Aucatzyl-lal karcinogenitási vagy genotoxicitási vizsgálatot nem végeztek. Nem végeztek vizsgálatot az Aucatzyl termékenységre, reprodukcióra és a fejlődésre gyakorolt hatásának értékelésére.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

dinátrium-edetát

foszfátpufferes sóoldat (PBS): kálium-dihidrogén-foszfát, nátrium-klorid, dinátrium-foszfát, kálium-klorid, injekcióhoz való víz

humán albumin oldat

dimetil-szulfoxid (DMSO)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

6 hónap; $\leq -150\text{ °C}$ -on.

Kiolvasztás után: 1 óra szobahőmérsékleten.

6.4 Különleges tárolási előírások

Annak biztosítása érdekében, hogy az életképes sejtek rendelkezésre álljanak a beteg számára, az Aucatzyl-t folyékony nitrogén gőzfázisában, ($\leq -150\text{ °C}$) kell tárolni, és fagyasztott állapotban kell tartani, amíg a beteg készen nem áll a kezelésre. A kiolvasztott gyógyszer nem fagyasztható újra.

A gyógyszert nem szabad sem a felhasználás előtt, sem a felhasználás során besugarazni, mivel ez inaktíválhatja a gyógyszert.

A gyógyszer kiolvasztás utáni tárolására vonatkozó előírásokat és a tárolás időtartamát lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése, valamint speciális eszköz(ök) a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

Zárt töltőcsővel és 2 tűporttal ellátott etilén-vinil-acetát infúziós zsák(ok), amely(ek) 10–20 ml (50 ml-es zsák(ok)) vagy 30–70 ml (250 ml-es zsák(ok)) sejtdiszperziót tartalmaz(nak). Egy kezelési protokoll 3 vagy több infúziós zsákból áll a 410×10^6 CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejtből álló teljes dózis biztosításához. Az infúziós zsákok egyenként külső csomagolással vannak ellátva, és fémkazettában vannak. A fémkazetták ModPak moduláris kriogén csomagolókészletbe vannak csomagolva. Egy ModPak készlet legfeljebb 4 kazettát tartalmaz. A maximális számú 7 kazetta szállításához két ModPak egységre lehet szükség.

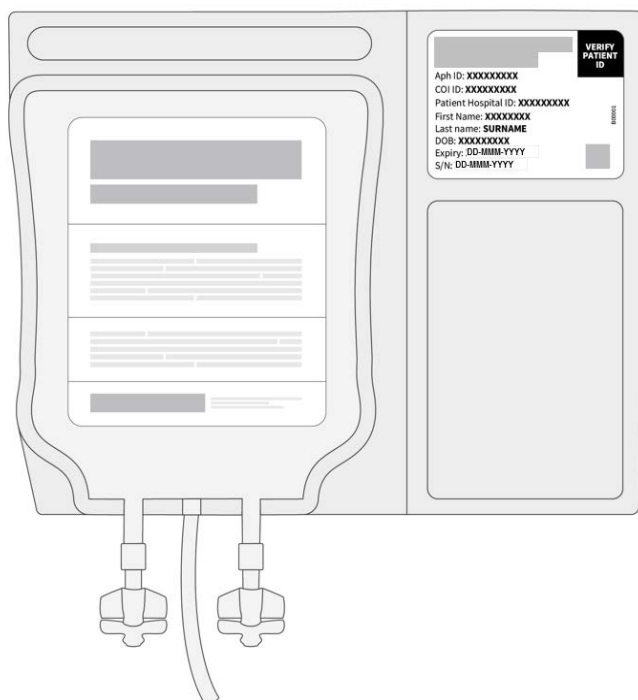
6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A készítményt nem szabad sem a felhasználás előtt, sem a felhasználás során besugarazni, mivel ez inaktíválhatja a gyógyszert.

Az Aucatzyl átvétele és tárolása

- Az Aucatzyl a folyékony nitrogén gőzfázisában kriogén szállítóedényben ($\leq -150\text{ °C}$) kerül kiszállításra.
- Ellenőrizze a beteg személyazonosságát. Nyissa ki a kriogén szállítóedényt, és vegye ki belőle az RfIC-t és a fémkazettá(ka)t. Nyissa ki a fémkazettá(ka)t, és vegye ki belőlük az átlátszó külső csomagolásban lévő infúziós zsákokat. A beteg személyazonosságának meg kell egyeznie a kriogén szállítóedényben lévő Aucatzyl RfIC-jén, valamint az infúziós zsákok címkéjén szereplő betegazonosítókkal (lásd 2. ábra).
- A folyékony nitrogén gőzfázisán kívül töltött időt a lehető legrövidebbre kell csökkenteni a készítmény idő előtti kiolvadásának elkerülése érdekében (ajánlott, hogy ez az idő ne haladja meg a 90 másodpercet).
- Ha a beteg személyazonossága nem egyezik az RfIC-ben vagy a címkén szereplővel: Ne adja be a készítményt. Ha bármilyen eltérés van a címkék és a betegazonosítók között, forduljon az Autolushoz a 00800 0825 0829 telefonszámon.
- Tartsa az infúziós zsák(ok)at a fémkazettá(k)ban, és helyezze át az Aucatzyl-t a helyszíni, ellenőrzött hozzáférésű gőzfázisú folyékony nitrogénbe, hogy a tárolás $\leq -150\text{ °C}$ -on történjen (amíg az áthelyezésre, kiolvasztásra és beadásra sor nem kerül).

2. ábra: Betegspecifikus azonosítók



Betegspecifikus azonosítók:

Apheresis azonosító
Betegazonossági lánc azonosítószám
Kórházi azonosítószáma
Beteg keresztnéve
Beteg születési ideje

Óvintézkedések a gyógyszer előkészítése vagy alkalmazása előtt

Az Aucatzyl-t a kezelési központra belül lezárt, törésbiztos és szivárgásmentes tartályban kell szállítani.

Ez a gyógyszer genetikailag módosított humán vérszársejteket tartalmaz. A fertőző betegségek potenciális átvitelének elkerülése érdekében az egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű, védőruházat és szemvédő eszköz viselése) az Aucatzyl-lal történő munkavégzés közben.

Az Aucatzyl előkészítését megelőző tervezés

A betegre vonatkozó RfIC és adagolási ütemterv a kriotartályban található.

Ellenőrizze, hogy az RfIC-en és az infúziós zsákokon szereplő betegazonosítók megegyeznek-e (lásd 2. ábra).

1. Gondoskodjon róla, hogy a beteg csontvelővizsgálatának eredményei rendelkezésre álljanak (lásd 4.2 pont, Csontvelővizsgálat).
2. Az RfIC-hez mellékelt Aucatzyl adagolási ütemterv segít meghatározni az 1. napon (3 nappal ± 1 nap) a limfodepleciós kemoterápia befejezése után) és a 10. napon (± 2 nap) alkalmazandó adagolási rendet. Jegyezze fel a következő információkat az adagolási ütemtervre:
 - a. A beteg blasztaránya a csontvelővizsgálat alapján.
 - b. Az Aucatzyl zsák sorozatszám(i); az egyes adagokhoz szükséges zsáktípusok száma; valamint az RfIC-ben szereplő, fecskendővel beadandó mennyiség (10×10^6 dózis esetén).
3. Az Aucatzyl adagolási ütemterv kitöltésével a kezelőorvos útmutatást kap arra vonatkozóan, hogy hány zsákra és mekkora dózissal van szükség, illetve hogyan kell előkészíteni az Aucatzyl-t az 1. és a 10. (± 2) napi dózishoz – lásd 1. ábra.

Áthelyezés és kiolvasztás az infúzió beadása előtt

- A kitöltött adagolási ütemterv útmutatása alapján CSAK az adott adagolási naphoz szükséges kazettá(ka)t vagy infúziós zsáko(ka)t tegye át a helyszíni, gőzfázisú folyékony nitrogént tartalmazó tárolóból egy megfelelő szállítóedénybe (pl. gőzfázisú folyékony nitrogént tartalmazó kriotartályba, amely biztosítja a ≤ -150 °C-os hőmérsékletet) a zsák kiolvasztási helyére történő szállításhoz.
- A szükséges kazettákat egyenként tegye át, és közben ellenőrizze az Aucatzyl-zsákok sorozatszámát, valamint a betegazonosítókat minden egyes infúziós zsák címkéjén (lásd 2. ábra).
- A folyékony nitrogén gőzfázisán kívül töltött időt a lehető legrövidebbre kell csökkenteni a készítmény idő előtti kiolvadásának elkerülése érdekében (ajánlott, hogy ez az idő ne haladja meg a 90 másodpercet).
- Ha egy adott adagolási napon egynél több infúziós zsák szükséges, az infúziós zsákokat egyesével kell kiolvasztani. A következő zsákot csak akkor szabad kivenni a gőzfázisú folyékony nitrogént tartalmazó tárolóból (≤ -150 °C), ha az előző zsák infúzió beadása befejeződött.
- Az Aucatzyl infúziós zsákot a külső csomagolásában kell hagyni, és 37 °C-on kell kiolvasztani vízfürdő vagy kiolvasztó berendezés segítségével addig, amíg már nincsenek látható fagyos csomók az infúziós zsákban. Minden zsákot óvatosan át kell masszírozni, amíg a sejtek éppen fel nem olvadnak. Az egyes infúziós zsákok kiolvasztása 2–8 percet vesz igénybe. A kiolvasztás befejeztével a zsákot azonnal ki kell venni a vízfürdőből vagy a kiolvasztó berendezésből. Óvatosan vegye ki az infúziós zsákot a külső csomagolásból, ügyelve arra, hogy se a zsák, se a portok ne sérüljenek meg.
- Óvatosan keverje össze a zsák tartalmát – hogy szétoszlassa a sejtcsomókat –, majd azonnal adja be a betegnek.
- A kiolvasztott készítményt nem szabad újrafagyasztani vagy hűtőszekrényben tárolni.

Intézkedések véletlen expozíció esetén

Véletlen expozíció esetén a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni. Az Aucatzyl-lel esetlegesen érintkezésbe került munkafelületeket és anyagokat megfelelő fertőtlenítőszerrel dekontaminálni kell.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszert, és az Aucatzyl-lal érintkezésbe került anyagokat (szilárd és folyékony hulladék) potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni, a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Németország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1951/001

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Autolus Limited
(The Nucleus)
Marshgate
Stevenage SG1 1FR
Egyesült Királyság

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Kulcselemek:

A tocilizumab biztosítása és a helyszín minősítése

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy az Aucatzyl-t kiadó kórházak és a hozzájuk kapcsolódó kezelési központok speciálisan minősítettek legyenek az elfogadott kontrollált disztribúciós programnak megfelelően:

- biztosítani kell, hogy az Aucatzyl infúzió beadását megelőzően a tocilizumab azonnal, helyben rendelkezésre álljon minden egyes beteg számára. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab nem áll rendelkezésre, a kezelési központnak a CRS kezelésére a tocilizumab helyett egyéb megfelelő kezelési módról kell gondoskodnia.
- Biztosítani kell, hogy a beteg kezelésében olyan egészségügyi szakemberek vegyenek részt, akik elvégezték az oktatási programot.

Oktatási/biztonságossági tanácsadási eszközök

Az Aucatzyl minden egyes tagállamban történő forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az oktatóanyagok tartalmáról és formájáról.

Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy az Aucatzyl-t várhatóan felíró, kiadó és alkalmazó egészségügyi szakemberek minden olyan tagállamban, ahol az Aucatzyl forgalomba kerül, megkapják az útmutató dokumentumot az alábbiakhoz:

- CRS, valamint a neurológiai jelek és tünetek monitorozása és kezelése;
- ICANS monitorozása és kezelése;
- a CRS-re vagy ICANS-ra utaló súlyos mellékhatások megfelelő és helyes bejelentésének biztosítása;
- a tocilizumabhoz – egy IL-6-receptor-gátlóhoz – való azonnali, 24 órás hozzáférés biztosítása az Aucatzyl infúzió beadását megelőzően. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab nem áll rendelkezésre, a kezelési központnak a CRS kezelésére a tocilizumab helyett egyéb megfelelő kezelési módról kell gondoskodnia.
- tájékoztatás nyújtása a túlادagolás és a gyógyszerelési hibák kockázatáról;
- tájékoztatás nyújtása a T-sejtes eredetű szekunder malignitás kockázatáról;
- tájékoztatás nyújtása a hosszú távú utánkötéses vizsgálatokban tapasztalt biztonságosságról és hatásosságról, valamint az ilyen vizsgálatokban való részvétel fontosságáról.

Betegkártya

Tájékoztatja a betegeket, és elmagyarázza nekik az alábbiakat:

- az Aucatzyl-kezeléssel összefüggő CRS és ICANS kockázatait;
- annak szükségessége, hogy azonnal számoljanak be a tünetekről a kezelőorvosuknak;
- annak szükségessége, hogy az Aucatzyl infúzió beadását követően legalább 4 hétig annak a helynek a közelében (legfeljebb 2 órányi utazásra) kell maradnia, ahol megkapta az Aucatzyl infúziót;
- a beteg nem adományozhat szerveket és nem adhat vért;

- a betegkártyát mindig magánál kell tartania.

- **Forgalomba hozatal követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Az Aucatzyl hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának további jellemzése érdekében – relabáló vagy refrakter prekursor B-sejtes akut lymphoblastos leukaemiában szenvedő felnőtt betegeknek – a forgalomba hozatali engedély jogosultjának, egy megállapított protokoll alapján, le kell folytatnia egy, az obecabtagén autoleucellel korábban kezelt betegekkel végzett hosszú távú, utánkötéses vizsgálatot, és be kell nyújtania annak eredményeit.	2039. június 30.
Beavatkozással nem járó, forgalomba hozatal utáni biztonságossági vizsgálat: Az Aucatzyl hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának további jellemzése érdekében – relabáló vagy refrakter prekursor B-sejtes akut lymphoblastos leukémiában szenvedő felnőtt betegeknek – a forgalomba hozatali engedély jogosultjának regiszter adatokon alapuló prospektív vizsgálatot kell lefolytatnia, és be kell nyújtania az abból származó eredményeket.	2045. június 30.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikkének (4) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Az Aucatzyl hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának igazolására – relabáló vagy refrakter prekursor B-sejtes akut lymphoblastos leukaemiában szenvedő felnőtt betegeknek – a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a FELIX klinikai vizsgálat (az obecabtagén autoleucel nyílt elrendezésű, egykarú, Ib/II. fázisú vizsgálata relabáló vagy refrakter prekursor B-sejtes akut lymphoblastos leukaemiában szenvedő felnőtt betegek körében) végső eredményeit.	2029. június 30.
Az Aucatzyl hatásosságának és biztonságosságának igazolása érdekében – relabáló vagy refrakter prekursor B-sejtes akut lymphoblastos leukaemiában szenvedő felnőtt betegeknek – a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania egy prospektív, beavatkozással nem járó vizsgálat eredményeit, amely – egy elfogadott protokoll szerint – a hatásosságot és biztonságosságot vizsgálja, és amely ugyanazon regiszter adatain alapul, amelyet az Aucatzyl hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának jellemzésére használtak.	2030. július 31.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

MODPAK CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aucatzyl 410 $\times 10^6$ sejt diszperziós infúzió
obekabtagén autoleucel (CAR-pozitív, életképes T-sejtek)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Autológ, lentivirális vektorral *ex vivo* transzdukált, anti-CD19 kiméra antigénreceptort (CAR) expresszáló, dúsított humán T-sejtek.

Ez a gyógyszer humán eredetű sejteket tartalmaz.

Tartalom: 410 $\times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejt, gyártási tételenként változó koncentrációban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: dinátrium-edetát, kálium-dihidrogén-foszfát, nátrium-klorid, dinátrium-foszfát, kálium-klorid, injekcióhoz való víz, dimetil-szulfoxid, humán albumin oldat. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós infúzió.

A céldózis egy vagy két ModPak készletben állhat rendelkezésre. Egy ModPak készlet legfeljebb 4 kazettát tartalmaz, különböző kiserelésű zsákokkal.

1/1-es csomag.

1/2-es csomag.

2/2-es csomag.

Alkalmazás előtt olvassa el az infúziófelszabadítási tanúsítványt.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Alkalmazás előtt olvassa el az infúziófelszabadítási tanúsítványt.

A betegspecifikus adagolási rend meghatározásához lásd az adagolási ütemtervet.

Intravénás alkalmazás.

STOP! Ellenőrizze a betegazonosítót.

NE használjon leukodeplációs szűrőt.

NEM szabad besugarazni.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Szállítsa és tárolja ≤ -150 °C-os folyékony nitrogén gőzfázisában. A kiolvasztást követő 1 órán belül használja fel. Nem újrafagyasztható!

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
MEGSEMMISÍTÉSÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Ez a gyógyszer humán sejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1951/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Apheresis azonosító:
COI azonosítószám:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

19. ELLÁTÁSI LÁNCRA VONATKOZÓ INFORMÁCIÓK
--

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ TARTÁLY (KAZETTA)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aucatzyl 410×10^6 sejt diszperziós infúzió
obekabtagén autoleucel (CAR-pozitív, életképes T-sejtek)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Autológ, lentivirális vektorral *ex vivo* transzdukált, anti-CD19 kiméra antigénreceptort (CAR) expresszáló, dúsított humán T-sejtek.

Ez a gyógyszer humán eredetű sejteket tartalmaz.

Tartalom:

$\leq 100 \times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejt, gyártási tételenként változó koncentrációban.

100×10^6 CAR-pozitív, életképes T-sejt, gyártási tételenként változó koncentrációban.

$\leq 300 \times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejt, gyártási tételenként változó koncentrációban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: dinátrium-edetát, kálium-dihidrogén-foszfát, nátrium-klorid, dinátrium-foszfát, kálium-klorid, injekcióhoz való víz, dimetil-szulfoxid, humán albumin oldat. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós infúzió.

10×10^6 kiszerezésű zsák.

10 ml zsákonként.

100×10^6 kiszerezésű zsák.

10–20 ml zsákonként.

A dózis egy vagy több infúziós zsákban lehet szuszpendálva.

100×10^6 kiszerezésű zsák.

30–70 ml zsákonként.

300×10^6 kiszerezésű zsák.

30–70 ml zsákonként.

A dózis egy vagy több infúziós zsákban lehet szuszpendálva.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Fecskendővel szívja fel a megadott térfogatot (10×10^6 kiszerezésű zsák)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Alkalmazás előtt olvassa el az infúziófelszabadítási tanúsítványt.

A betegspecifikus adagolási rend meghatározásához lásd az adagolási ütemtervet.
Intravénás alkalmazás.
STOP! Ellenőrizze a betegazonosítót.
NE használjon leukodepléciós szűrőt.
NEM szabad besugarazni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Szállítsa és tárolja ≤ -150 °C-os folyékony nitrogén gőzfázisában. A kiolvasztást követő 1 órán belül használja fel. Nem újrafagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK MEGSEMMISÍTÉSÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer humán sejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1951/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Apheresis azonosító:
COI azonosítószám:
Kórházi azonosítószám:
Keresztnév:

Vezetéknév:
Beteg születési ideje:
S/N:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INFÚZIÓS ZSÁK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Aucatzyl 410×10^6 sejt diszperziós infúzió
obekabtagén autoleucel (CAR-pozitív, életképes T-sejtek)
Intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Fecskendővel szívja fel a megadott térfogatot (10×10^6 kiszerezésű zsák).

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt olvassa el az infúziófelszabadítási tanúsítványt.
NE használjon leukodeplációs szűrőt.
NEM szabad besugarazni.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Apheresis azonosító:
COI azonosítószám:
Kórházi azonosítószám:
Keresztnév:
Vezetéknév:
Beteg születési ideje:
S/N:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10×10^6 kiszerezésű zsák.
10 ml zsákonként.
Tartalom: $\leq 100 \times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejt.

100×10^6 kiszerezésű zsák.
10–20 ml zsákonként.
Tartalom: $\leq 100 \times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejt.
A dózis egy vagy több infúziós zsákban lehet szuszpendálva.

100×10^6 kiszerezésű zsák.
30–70 ml zsákonként.
Tartalom: 100×10^6 CAR-pozitív, életképes T-sejt.

300×10^6 kiszerezésű zsák.
30–70 ml zsákonként.

Tartalom: $\leq 300 \times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejt.
A dózis egy vagy több infúziós zsákban lehet szuszpendálva.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

STOP! Ellenőrizze a betegazonosítót.

Kizárólag autológ alkalmazásra.

MINDEN EGYES SZÁLLÍTMÁNYHOZ MELLÉKELT, EGYETLEN BETEGRE VONATKOZÓ INFÚZIÓ-FELSZABADÍTÁSI TANÚSÍTVÁNYON (RfIC) FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aucatzyl 410×10^6 sejt diszperziós infúzió
obekabtagén autoleucel (CAR-pozitív, életképes T-sejtek)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Autológ, lentivirális vektorral *ex vivo* transzdukált, anti-CD19 kiméra antigénreceptort (CAR) expresszáló, dúsított humán T-sejtek.

3. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA ÉS A GYÓGYSZER ADAGJA

Céldózis	410×10^6 CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt
----------	--

Zsák kiszterelése: 10×10^6 CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt (kék zsák)		
DP-zsák sorozatszám		
10×10^6 sejt dózishoz szükséges zsákok száma	1	zsák
Zsákonkénti térfogat	10	ml
CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejtek száma a zsákban		$\times 10^6$
A beadandó térfogat fecskendőn keresztül történő beadáshoz		ml
10×10^6 CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt		

Zsák kiszterelése: 100×10^6 CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt (narancssárga zsák)		
DP-zsák sorozatszám(i)		
100×10^6 sejt dózishoz szükséges zsákok száma		zsák(ok)
Zsákonkénti térfogat		ml
CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejtek száma zsákonként		$\times 10^6$
Infúzióval beadandó térfogat	a teljes zsák(ok)	

Zsák kiszterelése: 300×10^6 CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt (piros zsák)		
DP-zsák sorozatszám(i)		
300×10^6 sejt dózishoz szükséges zsákok száma		zsák(ok)
Zsákonkénti térfogat		ml
CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejtek száma zsákonként		$\times 10^6$
Infúzióval beadandó térfogat	a teljes zsák(ok)	

4. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

STOP! Ellenőrizze a betegazonosítót.

NE használjon leukodeplációs szűrőt.

NEM szabad besugarazni.

A betegspecifikus adagolási rend meghatározásához lásd az adagolási ütemtervet.

5. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Őrizze meg ezt a dokumentumot, és az Aucatzyl alkalmazásának előkészítésekor legyen elérhető.

Kizárólag autológ alkalmazásra.

Sürgős kérdés esetén forduljon az Autolus betegütemezési részlegéhez a következő telefonszámon: 00800 0825 0829.

6. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Szállítsa és tárolja ≤ -150 °C-os folyékony nitrogén gőzfázisában.

A felolvasztást követő 1 órán belül használja fel.

A kiolvasztott készítményt nem szabad hűtőszekrényben tárolni vagy újrafagyasztani.

7. LEJÁRATI IDŐ

Lejárat: idő:

8. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK MEGSEMMISÍTÉSÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer humán vérszövetet tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

9. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Betegazonossági lánc (CoI) azonosítószám: CHG2344

Egységes európai kód:

Apheresis azonosító:

Beteg kórházi azonosítószáma:

Beteg keresztnéve:

Beteg második keresztnéve:

Beteg vezetéknéve:

Beteg születési ideje:

10. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4

79576 Weil am Rhein
Németország

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1951/001

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Aucatzyl 410×10^6 sejt diszperziós infúzió obekabtagén autoleucel (CAR-pozitív, életképes T-sejtek)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni Önnél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa adni fog Önnek egy betegkártyát. Olvassa el a kártyát figyelmesen, és tartsa be a rajta található utasításokat.
- Mindig mutassa meg a betegkártyát az orvosnak vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, amikor felkeresi őket, vagy ha kórházba kerül.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Aucatzyl és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aucatzyl beadása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Aucatzyl-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aucatzyl-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Aucatzyl és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Aucatzyl egy génterápiás készítmény, amely obekabtagén autoleucel hatóanyagot tartalmaz. A gyógyszer kifejezetten az Ön számára készült, a saját T-sejtjeiből. A T-sejtek a fehérvérsejtek egy típusa, amelyek fontos szerepet játszanak az immunrendszer (a szervezet védekezőrendszere) megfelelő működésében.

Az Aucatzyl egy daganatellenes gyógyszer, amelyet legalább 26 éves felnőtteknél alkalmaznak B-sejtes akut limfoblasztos leukémia (B-ALL) kezelésére, amely a csontvelőben található fehérvérsejteket, az úgynevezett B-limfoblasztokat érintő vérképzőszervi daganat. Akkor alkalmazzák, ha a daganat visszatérő (kiújult), vagy ha a korábbi kezelések nem vezettek javuláshoz (a betegség refrakter).

Az Aucatzyl hatóanyaga, az obekabtagén autoleucel, a beteg saját T-sejtjeit tartalmazza, amelyeket laboratóriumi körülmények között genetikailag módosítottak úgy, hogy egy kiméra antigénreceptornak (CAR) nevezett fehérjét termeljenek. A CAR hozzá tud kapcsolódni egy CD19 nevű fehérjéhez, amely a daganatos sejtek felszínén található. Amikor a beteg Aucatzyl infúziót (cseppinfúziót) kap, a módosított T-sejtek hozzákötődnek a daganatos sejtekhez, elpusztítják azokat, ezáltal segítenek megszabadítani a szervezetet a daganattól.

Ha bármilyen kérdése van arról, hogyan hat az Aucatzyl, vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert rendelték Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók az Aucatzyl beadása előtt

Nem kaphat Aucatzyl-t,

- ha allergiás a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, kérje kezelőorvosa tanácsát.
- ha nem kaphat olyan kezelést (a neve limfodepléciós kemoterápia), amely a vérében található fehérvérsejtek számának csökkentésére szolgál (lásd még a 3. pont, „Hogyan adják be az Aucatzyl-t?” című részt).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Aucatzyl-t az Ön fehérvérsejtjeiből állítják elő, és kizárólag Önnek szabad beadni (autológ alkalmazás).

Az Aucatzyl-lel kezelt betegeknél új, az alapbetegségtől eltérő daganatos betegségek alakulhatnak ki. Beszámoltak olyan betegekről, akiknél hasonló gyógyszerekkel történő kezelést követően T-sejtes daganatos megbetegedés alakult ki. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen újonnan jelentkező nyirokcsomó-duzzanatot, vagy a bőrrel kapcsolatos változást – például újonnan jelentkező kiütéseket vagy csomókat – észlel.

Vizsgálatok

Az Aucatzyl beadása előtt:

Kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni annak eldöntésére, hogy az Aucatzyl-t hogyan kell beadni Önnek, illetve hogy szüksége van-e további gyógyszerekre (lásd még a 3. pont, „Hogyan adják be az Aucatzyl-t?” című részt). A vizsgálatok eredményei alapján kezelőorvosa késleltetheti vagy módosíthatja Önnél a tervezett Aucatzyl-kezeléseket.

Kezelőorvosa a következő vizsgálatokat fogja elvégezni Önnél:

- ellenőrzi, hogy van-e bármilyen tüdő-, szív-, máj- vagy vesebetegsége.
- ellenőrzi, hogy nincsenek-e fertőzésre utaló jelek; bármely fertőzést az Aucatzyl beadása előtt kezelni fog.
- ellenőrzi a *graft versus host* betegség (GvHD) jeleit és tüneteit, ha Ön az elmúlt 3 hónapban őssejtátültetésen esett át (ez egy olyan eljárás, amelynek során a beteg csontvelőjébe átültetést végeznek hogy majd új csontvelő képződhessen). *Graft versus host* betegség akkor áll fenn, amikor az átültetett sejtek megtámadják az Ön szervezetét, ami olyan tüneteket okoz, mint például a bőrkiütés, a hányinger, a hányás, a hasmenés és a véres széklet.
- ellenőrzi, hogy van-e vagy volt-e a központi idegrendszeret érintő betegsége. Ilyen betegségek például az elmúlt 3 hónapban előforduló epilepszia, agyi érkatasztrófa (sztrók), súlyos agykárosodás vagy a mentális betegségek.
- ellenőrzi, hogy daganatos betegsége rosszabbodik-e. A daganatos betegség rosszabbodásának tünetei lehetnek a láz, a gyengeség, a fogínyvérzés és a véraláfutás.
- ellenőrzi, hogy nem terjedt-e át a daganatos betegség az agyra.
- ellenőrzi a vérében a húgysavszintet és a daganatos sejtek számát. Ezzel kimutatható, hogy valószínű-e, hogy Önnél az úgynevezett tumorlízis-szindróma kialakul. Előfordulhat, hogy gyógyszert kap a szindróma megelőzésére.
- ellenőrizni fogja, nincs-e hepatitisz-B-fertőzése, hepatitisz-C-fertőzése vagy HIV-fertőzése. Előfordulhat, hogy ezek valamelyikét kezelni kell Önnél, mielőtt megkapja az Aucatzyl-kezelést.
- ellenőrzi, hogy kapott-e Ön az elmúlt 6 hétben védőoltást, vagy tervez-e védőoltást beadatni a következő néhány hónapban.

Az Aucatzyl alkalmazása előtt mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre vagy nem biztos benne.

Az Aucatzyl beadása után:

Azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, vagy kérjen sürgősségi ellátást, ha az alábbiak közül bármelyik előfordul Önnél:

- láz és hidegrázás, alacsony vérnyomás és alacsony oxigénszint a vérben, ami olyan tüneteket okozhat, mint a szapora vagy szabálytalan szívverés és légszomj. Ezek a citokinfelszabadulási szindróma (CRS) nevű súlyos állapot jelei lehetnek. A CRS egyéb tüneteit lásd a 4. pontban.
- eszméletvesztés vagy csökkent tudatszint, akaratlan remegés (tremor), görcsrohamok, beszédzavar, elkent beszéd és a beszéd megértésének nehézsége. Ezek az immuneffektorsejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS) nevű súlyos idegrendszeri probléma jelei lehetnek.
- melegségérzet, láz, hidegrázás vagy reszketés, torokfájás vagy szájfekélyek. Ezek a neutrofileknek nevezett fehérvérsejtek alacsony szintje miatt kialakuló fertőzés jelei lehetnek.
- fokozott fáradtság, gyengeség, és légszomj. Ezek a vörösvértestek alacsony szintjének (vérszegénység, más néven anémia) jelei lehetnek.
- a szokásoshoz képest könnyebben kialakuló bevérzés vagy véraláfutás. Ezek a vérlemezkék – a véralvadást segítő sejtes elemek – alacsony szintjének (trombocitopénia) jelei lehetnek.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy ha nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A fenti kockázatok minimalizálása érdekében az első infúzió után 14 napig naponta ellenőrizni fogják az Ön állapotát a mellékhatások észlelése érdekében. Kezelőorvosa fogja meghatározni, hogy az első 14 nap után milyen gyakran kell Önt ellenőrizni, és ezt követően még legalább 4 hétig folytatja ezt. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának további gyógyszereket kell Önnél alkalmaznia a mellékhatások kezelése érdekében, például glükokortikoszteroidot, tocilizumabot és/vagy antibiotikumot(ka)t.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a vérképét, mivel a vérsejtek száma csökkenhet, vagy – ha már eleve alacsony – alacsony maradhat.

Legalább 4 héten keresztül maradjon elérhető közelségben (legfeljebb 2 órányi utazásra) attól a kezelési központtól, ahol az Aucatzyl-kezelést kapta. Lásd 3. pont.

Arra fogják kérni, hogy vegyen részt egy hosszú távú utánkövetéses vizsgálatban vagy regiszterben, amely az Aucatzyl hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának jobb megértését szolgálja.

Tilos vért adnia és tilos szervet, szöveteket vagy sejteket adományoznia átültetés céljából.

Gyermekek és serdülők

Az Aucatzyl nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és az Aucatzyl

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert az Aucatzyl beadása előtt, ha:

- olyan gyógyszert szed, amely gyengíti az immunrendszerét, például kortikoszteroidot, mivel ezek a gyógyszerek befolyásolhatják az Aucatzyl hatását.

- korábban olyan kezelést kapott, amely a CD19 fehérjét célozta.

Védőoltások

Bizonyos védőoltásokat, úgynevezett élő kórokozót tartalmazó vakcinákat nem kaphat:

- az Aucatzyl-kezelésre való előkészítés céljából adott rövid kemoterápiás kezelés (úgynevezett limfodepléciós kemoterápia) előtti 6 hétben.
- az Aucatzyl-kezelés alatt.
- a kezelés után, amíg az immunrendszer működése helyre nem áll.

Beszéljen kezelőorvosával, ha védőoltást kell kapnia.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ez azért szükséges, mert az Aucatzyl terhes vagy szoptató nőkre gyakorolt hatása nem ismert, és károsíthatja a magzatot vagy a szoptatott gyermeket.

A kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet fognak végezni. Az Aucatzyl-t csak akkor szabad adni, ha az eredmény szerint Ön nem terhes. Az Aucatzyl-kezelés ideje alatt fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Ha Ön terhes vagy úgy gondolja, hogy az Aucatzyl-kezelés után teherbe eshetett, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez, szerszámok használatához és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az infúzió után legalább 8 hétig: ne vezessen gépjárművet; ne használjon olyan szerszámokat és ne kezeljen olyan gépeket, továbbá ne vegyen részt olyan tevékenységekben, amelyeknél ébernek kell lennie. Az Aucatzyl tudatmódosulást vagy a tudat beszűkülését, zavartságot és görcsrohamot okozhat. Lásd 4. pont, Lehetséges mellékhatások.

Az Aucatzyl nátriumot, káliumot és dimetil-szulfoxidot (DMSO) tartalmaz

Ez a gyógyszer teljes adagonként 1131 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 57%-ának felnőtteknél.

Ez a gyógyszer 39 mg káliumot tartalmaz adagonként, amit figyelembe kell venni csökkent vesefunkció vagy kontrollált káliumdiéta esetén.

Az Aucatzyl DMSO-t is tartalmaz, amely súlyos allergiás reakciókat okozhat.

3. Hogyan adják be az Aucatzyl-t?

Saját vörsejtek adása az Aucatzyl előállításához

Az Aucatzyl az Ön saját fehérvörsejtjeiből készül.

- Kezelőorvosa a vénájába vezetett csövön (katéteren) keresztül vért vesz Öntől.
- A fehérvörsejtjeinek egy részét elválasztják a vértől, a maradék vért pedig visszajuttatják a szervezetébe. Ezt „leukaferézisnek” hívják, és 3-6 órát vehet igénybe.
- A fehérvörsejtjeit használják az Aucatzyl előállításához, külön az Ön számára. Ez körülbelül 21 napot vehet igénybe.

Egyéb gyógyszerek, melyeket az Aucatzyl beadása előtt fog kapni

- Az Aucatzyl alkalmazása előtti 6. naptól a 3. napig egy bizonyos típusú kezelést, úgynevezett limfodeplációs kemoterápiát fog kapni. Ez lehetővé teszi, hogy az Aucatzyl-ban lévő módosított T-sejtek szaporodjanak az Ön szervezetében, miután megkapta az Aucatzyl-t. Előfordulhat, hogy az Aucatzyl-kezelést el kell halasztani, attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kemoterápiára.
- A limfodeplációs kemoterápia megkezdése előtt csontvelővizsgálatra van szükség az első és második infúzióban adandó Aucatzyl mennyiségének meghatározásához.
- Körülbelül 30 perccel az Aucatzyl beadása előtt paracetamolt és difenhidramint (allergia elleni szert) fog kapni. Erre az infúziós reakciók és a láz megelőzése érdekében van szükség.

Hogyan adják be az Aucatzyl-t?

Az Aucatzyl-t a gyógyszer alkalmazásában gyakorlott orvos fogja beadni, minősített kezelési központban.

- Kezelőorvosa ellenőrzi, hogy az Aucatzyl az Ön véréből készült-e. Ehhez az Aucatzyl infúziós zsákon szereplő betegazonosító adatokat összeveti az Ön adataival.
- Az Aucatzyl-t infúzióban (cseppinfúzióban) adják be egy vénába.
- Az Aucatzyl beadása 2 infúzióban történik – körülbelül 9 nap különbséggel – a teljes céldózis (összadag) eléréséhez. Az első infúzió legfeljebb 10 percig tart. Ha bármilyen mellékhatást észlel, kérjük, azonnal szóljon kezelőorvosának. A második infúzió általában kevesebb mint egy órát vesz igénybe.
- Az első és második infúzióban beadott Aucatzyl mennyisége a leukémia mértékétől függ. Az első és második infúzióban adott obekabtagén autoleucel adagját a leukémia súlyossága alapján módosítják. A teljes céldózis (összadag) azonban változatlan marad, függetlenül attól, hogy milyen előrehaladott a leukémia.

Ha kétségei vannak az Aucatzyl adagolásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Az Aucatzyl első adagjának beadása után

- Legalább 4 héten keresztül maradjon elérhető közelségben (legfeljebb 2 órányi utazásra) a kezelési központtól.
- Az első infúziót követően 14 napig naponta meg fogják Önt vizsgálni, hogy kezelőorvosa ellenőrizni tudja a kezelés hatásosságát, és szükség esetén segítenek Önnek, ha bármilyen mellékhatást – például CRS-t, ICANS-t – tapasztal (lásd 2. pont, Figyelmeztetések és óvintézkedések).
- Kezelőorvosa felméri, hogy az Aucatzyl második adagjának beadása a tervek szerint folytatódhat-e. Ha Ön súlyos tüneteket tapasztal, előfordulhat, hogy a második adagot el kell halasztani, vagy a kezelést le kell állítani. A második dózis beadása után az infúziót követően 14 napig naponta figyelni kell az esetleges mellékhatásokat – ugyanúgy, mint az első infúziónál.

Ha kihagyott egy időpontot

Ha egy tervezett időpontot elmulaszt, amint lehetséges, hívja fel kezelőorvosát vagy az ellátóhelyet, és kérjen új időpontot.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Az Aucatzyl olyan mellékhatásokat okozhat, amelyek súlyosak vagy életveszélyesek lehetnek.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha az Aucatzyl infúzió után az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1-et érinthet

- láz és hidegrázás, alacsony vérnyomás, alacsony oxigénszint a vérben, ami olyan tüneteket okozhat, mint a szapora vagy szabálytalan szívverés és légszomj. Ezek a citokinfelszabadulási szindróma (CRS) nevű súlyos állapot jelei lehetnek. A citokinfelszabadulási szindróma egyéb tünetei a hányinger, hányás, hasmenés, fáradtság, izomfájdalom, ízületi fájdalom, duzzanat, fejfájás, szívelégtelenség, tüdőelégtelenség és veseelégtelenség, valamint májkárosodás.
- eszméletvesztés vagy csökkent tudatszint, akaratlan remegés (tremor), görcsrohamok, beszédzavar, elkent beszéd és a beszéd megértésének nehézsége. Ezek az immuneffektorsejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS) nevű súlyos idegrendszeri probléma jelei lehetnek.
- melegségérzet, láz, hidegrázás vagy reszketés, szájfekélyek vagy torokfájás. Ezek fertőzésre utaló jelek lehetnek.
- fokozott fáradtság, gyengeség, és légszomj. Ezek a vörösvértestek alacsony szintjének (vérszegénység, anémia) jelei lehetnek.
- a neutrofileknek nevezett fehérvérsejtek kórosan alacsony szintje (neutropénia), ami fokozhatja a fertőzések kockázatát.
- a szokásoshoz képest könnyebben kialakuló bevérzés vagy véraláfutás. Ezek a vérlemezkék – a véralvadást segítő sejtjes elemek – alacsony szintjének (trombocitopénia) jelei lehetnek.

Ha az Aucatzyl beadása után a fenti mellékhatások bármelyikét tapasztalja, **sürgős orvosi segítséget kell kérnie**.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Az egyéb mellékhatásokat az alábbi rész ismerteti. Ha ezek a mellékhatások felerősödnek vagy súlyosakká válnak, vagy aggodalommal töltik el Önt, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1-et érinthet

- alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia)
- egy bizonyos limfocitátípus (a fehérvérsejtek egyik típusa) alacsony száma (limfopénia)
- lázzal járó neutropénia (a fehérvérsejtek egyik típusának alacsony száma) (lázas neutropénia)
- hányinger (émelygés)
- székrekedés
- hasmenés
- hasi fájdalom
- hányás
- fejfájás
- kóros agyműködés (enkefalopátia)
- szédülés
- láz
- szapora szívverés (tahikardia)
- alacsony vérnyomás (hipotónia)
- vérzés
- fájdalom
- fáradtság (kimerültség)
- duzzanat (ödéma)
- köhögés

- csökkent étvágy
- ízületi fájdalom (vázizomrendszeri fájdalom)
- bőrkiütés
- gombás fertőzés
- fogyás
- véralvadási problémák (koagulopátia)
- a szérumferritin – a szervezetben a vasat tároló fehérje – magas szintje (hiperferritinémia)
- emelkedett májenzimértékek a vérvizsgálati eredményekben

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- hidegrázás
- a fehérvérsejtek felszaporodása, ami károsítja a szerveket – például a csontvelőt, a májat és a lépét –, és elpusztít más vérsejteket (hemofagocitás limfohisztiocitózis)
- az immunglobulinok (antitestek) alacsony vérszintje, ami fokozott fertőzőkockázathoz vezethet (hipogammaglobulinémia)
- a szájnyálkahártya gyulladása (sztomatitisz)
- szabálytalan szívverés (szívritmuszavar)
- szívelégtelenség
- infúzióval összefüggő reakció, úgymint láz, hidegrázás, bőrkiütés vagy nehézlégzés
- akaratlan remegés vagy rángatózó mozgások a test egy vagy több részén (tremor)
- zavartság (delírium)

Más CAR-T-sejtes gyógyszereket kapó betegeknél beszámoltak olyan új, az alapbetegségtől eltérő daganatos betegségek kialakulásáról, amelyek T-sejtekből indultak ki (T-sejtes eredetű másodlagos daganatos betegség).

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fent felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli. Ha ezek a mellékhatások felerősödnek vagy súlyosakká válnak, vagy aggodalommal töltik el Önt, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatásban nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Aucatzyl-t tárolni?

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak szólnak.

Az infúziós zsák címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Mélyhűtve, folyékony nitrogén gőzfázisában ($\leq -150\text{ °C}$) tárolandó és szállítandó. Ne olvassza ki a készítményt, csak közvetlenül az alkalmazás előtt. Felolvasztás utáni felhasználhatósági időtartam: 1 óra.

Nem újrafagyasztható!

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az infúziós zsákon sérülést vagy szivárgást észlel.

A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Aucatzyl?

A készítmény hatóanyaga az obekabtagén autoleucel. A gyógyszert 3 vagy több infúziós zsákba csomagolva adják ki, amelyek összesen 410×10^6 anti-CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejtet tartalmaznak, lehetővé téve a két részben (adagban) történő adagolást.

Egyéb összetevők: dinátrium-edetát, dimetil-szulfoxid (DMSO), humán albumin oldat és foszfátpufferelt sóoldat (PBS), amely kálium-dihidrogén-foszfátból, nátrium-kloridból, dinátrium-foszfátból, kálium-kloridból és injekcióhoz való vízből áll (lásd 2. pont, Az Aucatzyl nátriumot, káliumot és dimetil-szulfoxidot [DMSO] tartalmaz).

Ez a gyógyszer genetikailag módosított emberi vérsejteket tartalmaz.

Milyen az Aucatzyl külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Aucatzyl színtelen vagy halványsárga, erősen opálos diszperziós infúzió. A gyógyszer kiszerelése: 3 vagy több infúziós zsák, amelyek egyenként külső csomagolással vannak ellátva, és fémkazettában vannak. A fémkazettákat ModPak csomagolókészletbe csomagolják, amit kriotartályban szállítanak.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Németország

Telefon: 00800 0825 0829 (díjmentesen hívható, minden EU-országban érvényes telefonszám)

Gyártó

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Németország

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak (lásd alkalmazási előírás 6.6 pont):

Az Aucatzyl autológ alkalmazásra szolgál.

A kezelés két részdózisú infúzióból áll, amely CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejtek diszperzióját tartalmazza 3 vagy több infúziós zsákban.

Az Aucatzyl céldózisa 410×10^6 CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt, 3 vagy több infúziós zsákban kisserelve.

A kezelési protokoll két részdózisú infúzióból áll, melyet az 1. napon és a 10. napon (± 2 nap) kell beadni.

- Az adagolási rendet a limfodepléció kezdete előtti 7 napon belül vett mintából meghatározott – a csontvelői blasztok százalékos arányával értékelt – tumorterhelés alapján kell meghatározni (lásd a „Csontvelővizsgálat” című szakaszt lentebb).
- Ezenkívül lásd az infúziófelszabadítási tanúsítványt (RfIC) és az adagolási ütemtervet a ténylegesen beadandó sejtszámról és térfogatról, valamint a megfelelő adagolási rend meghatározásához.

A limfodepléciós kemoterápiás protokoll megkezdése előtt meg kell erősíteni az Aucatzyl rendelkezésre állását (lásd alkalmazási előírás, 4.4 pont). A gyártási idő (a leukapheresissel gyűjtött sejtek beérkezésétől a készítmény felszabadításáig) körülbelül 20 nap (tartomány: 17–43).

A limfodepléciós kemoterápia és az Aucatzyl alkalmazása előtt a betegek klinikai állapotát újra fel kell mérni annak ellenőrzésére, hogy a beteg alkalmas-e a terápiára.

Az Aucatzyl átvétele és tárolása:

- Az Aucatzyl-t közvetlenül az infúziós központhoz tartozó sejterápiás laboratóriumba szállítják, gőzfázisú folyékony nitrogént tartalmazó (≤ -150 °C) kriortályban.
- A beteg személyazonosító adatainak egyeznie kell az Aucatzyl RfIC-jén és az infúziós zsák címkéjén szereplő betegazonosítókkal.
- **Ellenőrizze a beteg személyazonosságát az infúziós zsákokon, hogy az adatok megegyeznek-e a kriortályon feltüntetett betegazonosítókkal, lásd az 1. ábrát.** Ha bármilyen eltérés van a címkék és a betegazonosítók között, forduljon az Autolushoz a 00800 0825 0829 telefonszámon.
- Az infúziós zsáko(ka)t a fémkazettá(k)ban tartva helyezze át az Aucatzyl-t a helyszíni, ellenőrzött hozzáférésű, ≤ -150 °C-os, gőzfázisú folyékony nitrogénbe (amíg sor nem kerül a kiolvasztásra és beadásra).
- **A folyékony nitrogén gőzfázisán kívül töltött időt a lehető legrövidebbre kell csökkenteni a készítmény idő előtti kiolvadásának elkerülése érdekében (ajánlott, hogy ez az idő ne haladja meg a 90 másodpercet).**

Alkalmazás

Szigorúan kövesse a beadásra vonatkozó utasításokat az adagolási hibák minimalizálása érdekében.

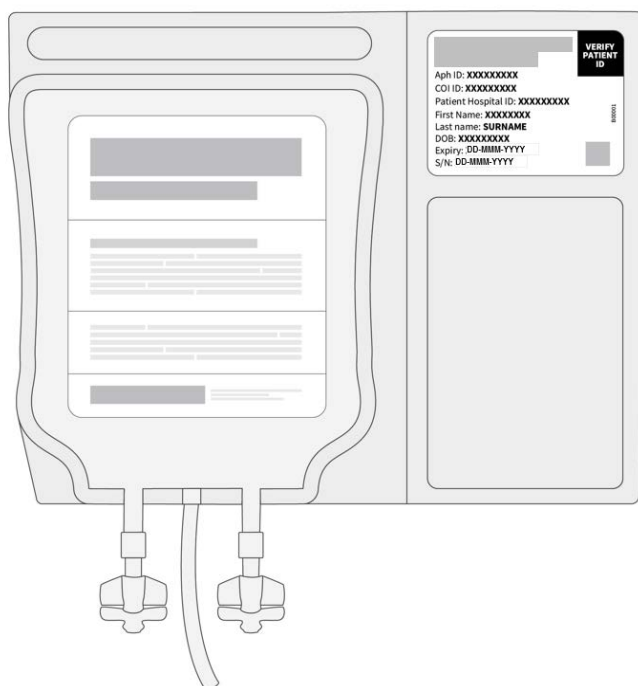
Az Aucatzyl kizárólag autológ alkalmazásra szolgál. A beteg személyazonosító adatainak egyeznie kell az Aucatzyl infúziós zsákján szereplő betegazonosítókkal. Ne adja be az Aucatzyl infúziót, ha a betegspecifikus címkén lévő adatok nem egyeznek a kezelni szándékozott beteg adataival.

A beteg előkészítése az Aucatzyl infúzióhoz

Csontvelővizsgálat

A csontvelővizsgálatnak a limfodepléciós kemoterápia megkezdése előtti 7 napon belül vett biopszia- és/vagy aspirátummintából kell rendelkezésre állnia. A csontvelővizsgálatot az Aucatzyl adagolási rendjének meghatározására használják: nagy tumorterhelési kezelési rend – ha a blasztok százalékos aránya $>20\%$, vagy kis tumorterhelési kezelési rend – ha a blasztok százalékos aránya $\leq 20\%$ (lásd 2. ábra).

1. ábra: Betegspecifikus azonosítók



Betegspecifikus azonosító:

- Apheresis azonosító
- Betegazonossági lánc azonosítószám
- Beteg kórházi azonosítószáma
- Beteg keresztnéve
- Beteg születési ideje

Ha a csontvelővizsgálat eredményei nem egyértelműek:

- Ismételje meg a biopsziát vagy aspirációt (de csak egyszer). MEGJEGYZÉS: Ismételt biopszia vagy aspirátum csak limfodepléciós kemoterápia előtt végezhető.
- Ha az eredmények továbbra sem egyértelműek, a nagy tumorterhelési kezelési rend szerint kell eljárni (azaz a 10×10^6 sejt adag beadásával az 1. napon) az Aucatzyl tumorterheléshez igazított két részdózis adagolási rendje szerint.

2. ábra: Tumorterheléshez igazított két részdózis adagolási rend

Nagy tumorterhelési adagolási rend

(csontvelői blasztok $>20\%$ vagy nem egyértelmű)

1. nap	10. nap (± 2 nap)
10×10^6 sejt dózis fecskendővel beadva*	100×10^6 sejt dózis infúziós zsákból beadva ⁺ és 300×10^6 sejt dózis infúziós zsákból beadva ⁺

Kis tumorterhelési adagolási rend

(csontvelői blasztok $\leq 20\%$)

1. nap	10. nap (± 2 nap)
100 ×10 ⁶ sejt dózis infúziós zsákból beadva ⁺	10 ×10 ⁶ sejt dózis fecskendővel beadva* és 300 ×10 ⁶ sejt dózis infúziós zsákból beadva ⁺

*A fecskendővel beadandó pontos térfogatot lásd az RfIC-ben. A 10 ×10⁶ CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejtet tartalmazó zsák rendszerint túltöltött, ezért fontos, hogy csak a megadott térfogatot szívja fel.

+A 100 ×10⁶ és 300 ×10⁶ sejt adagokat egy vagy több infúziós zsákba szuszpendálják.

Áthidaló (bridging) terápia

Az infúziós kezelés előtt a tumorterhelés csökkentése vagy a betegség stabilizálása érdekében a gyógyszer felíró orvos választása szerinti áthidaló terápia mérlegelhető.

Előzetes kezelés (limfodepléciós kemoterápia)

- A limfodepléciós kemoterápia megkezdése előtt erősítse meg az Aucatzyl rendelkezésre állását. A gyártási idő (a leukapheresissel gyűjtött sejtek beérkezésétől a készítmény felszabadításáig) körülbelül 20 nap (tartomány: 17–43 nap).
- Az Aucatzyl infúzió beadása előtt alkalmazza a limfodepléciós kemoterápiás kezelést: fludarabin (FLU) 30 mg/m²/nap intravénásan és ciklofoszfamid (CY) 500 mg/m²/nap intravénásan. Az FLU-t és a CY-t együtt adják be az első és második napon, majd a harmadik és negyedik napon csak a fludarabint (teljes dózis: FLU 120 mg/m²; CY 1000 mg/m²). A ciklofoszfamid és a fludarabin dózisának módosítását lásd a ciklofoszfamid és a fludarabin alkalmazási előírásában.
- A limfodepléciós kemoterápiával történő ismételt kezelés megfontolható azoknál a betegeknél, akik nem kaphatták meg a tervezett módon az Aucatzyl-dózist az 1. napon, ha az Aucatzyl dózis beadása több mint 10 napot késik. A limfodepléciós kemoterápiát nem szabad megismételni az Aucatzyl első adagjának beadása után. Az Aucatzyl-t a limfodepléciós kemoterápia (1. nap) befejezése után 3 nappal (± 1 nap) adja be, lehetővé téve a legalább 48 órás kimosást.

Az Aucatzyl-kezelést el kell halasztani néhány, kockázatnak kitett betegcsoport esetében. A limfodepléciós kemoterápiával történő ismételt kezelés megfontolható azoknál a betegeknél, akik nem kaphatták meg a tervezett módon az Aucatzyl-dózist az 1. napon, ha az Aucatzyl-dózis beadása több mint 10 napot késik. A toxikus hatások kezeléséhez szükség lehet a második részdózis elhalasztására.

Premedikáció

- Az infúziós reakció kockázatának minimalizálása érdekében az Aucatzyl infúzió előtt alkalmazzon paracetamollal (1000 mg *per os*) és difenhidraminnal (12,5–25 mg intravénásan vagy *per os*) vagy ezzel egyenértékű gyógyszerrel végzett premedikációt. Profilaktikus szisztémás kortikoszteroid adása nem javasolt.

Az Aucatzyl előkészítése

A beadás előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik az Aucatzyl infúziós zsákon és az Autolus ütemezési portálon elérhető RfIC-n szereplő egyedi betegazonosító adatokkal; az RfIC a kriptartályban is mellékelve lesz. A beadandó Aucatzyl infúziós zsákok teljes számát az RfIC-ben szereplő betegspecifikus információk alapján is meg kell erősíteni.

Óvintézkedések a gyógyszer kezelése vagy alkalmazása előtt

Az Aucatzyl-t az intézmény területén lezárt, törésbiztos és szivárgásmentes tartályokban kell szállítani.

Ez a gyógyszer genetikailag módosított humán véresejteket tartalmaz. A fertőző betegségek potenciális átvitelének elkerülése érdekében az egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű, védőruházat és szemvédő eszköz viselése) az Aucatzyl-lal történő munkavégzés közben.

Előkészítés az alkalmazás előtt

- Az infúziós zsáko(ka)t a fémkazettá(k)ban tartva helyezze át az Aucatzyl-t a helyszíni, ellenőrzött hozzáférésű, ≤ -150 °C-os gőzfázisú folyékony nitrogént tartalmazó tárolóba (amíg sor nem kerül a kiolvasztásra és beadásra).
- **A folyékony nitrogén gőzfázisán kívül töltött időt a lehető legrövidebbre kell csökkenteni a készítmény idő előtti kiolvadásának elkerülése érdekében (ajánlott, hogy ez az idő ne haladja meg a 90 másodpercet).**

Az Aucatzyl előkészítését megelőző tervezés

A betegspecifikus gyártási tételre vonatkozó RfIC és az adagolási ütemterv a kriotartályban található és az Autolus ütemezési portálon is elérhető.

Ellenőrizze, hogy az RfIC-en és az infúziós zsákokon szereplő betegazonosítók megegyeznek-e 1. ábra.

1. Gondoskodjon róla, hogy a beteg csontvelővizsgálatának eredményei rendelkezésre álljanak (lásd alkalmazási előírás 4.2 pont, Csontvelővizsgálat).

MEGJEGYZÉS: A megfelelő adagolási rend a beteg csontvelői blasztarányának vizsgálati eredményei alapján kerül kiválasztásra: nagy tumorterhelési adagolási rend – ha a blasztok százalékos aránya $>20\%$ vagy az nem egyértelmű, illetve kis tumorterhelési adagolási rend, ha a blasztok százalékos aránya $\leq 20\%$; lásd 2. ábra.

2. Az RfIC-hez mellékelt Aucatzyl adagolási ütemterv segít meghatározni az 1. napon (3 nappal $[\pm 1]$ nap) a limfodepléciós kemoterápia befejezése után) és a 10. napon (± 2 nap) alkalmazandó adagolási rendet. Jegyezze fel a következő információkat az adagolási ütemtervre:
 - a. A beteg blasztaránya a csontvelővizsgálat alapján.
 - b. Az Aucatzyl zsák sorozatszám(a)i; az egyes adagokhoz szükséges zsáktípusok száma; valamint az RfIC-ben szereplő, fecskendővel beadandó mennyiség (10×10^6 dózis esetén).
3. Az Aucatzyl adagolási ütemterv kitöltésével a kezelőorvos útmutatást kap arra vonatkozóan, hogy hány zsákra és mekkora dózishoz van szükség, illetve hogyan kell előkészíteni az Aucatzyl-t az 1. és a 10. (± 2) napi dózishoz. Az RfIC – amely a gyógyszer szállítására használt kriotartály fedelének belső oldalán található – további információkat nyújt.

Áthelyezés és kiolvasztás

- A kitöltött adagolási ütemterv útmutatása alapján CSAK az adott adagolási naphoz szükséges kazettá(ka)t vagy infúziós zsáko(ka)t tegye át a helyszíni, gőzfázisú folyékony nitrogént tartalmazó tárolóból egy megfelelő szállítóedénybe (pl. gőzfázisú folyékony nitrogént tartalmazó kriotartályba, amely biztosítja a ≤ -150 °C-os hőmérsékletet) a zsák kiolvasztási helyére történő szállításhoz.
- A szükséges kazettákat egyenként tegye át, és közben ellenőrizze az Aucatzyl-zsák sorozatszámát, valamint a betegazonosítókat minden egyes infúziós zsák címkéjén (lásd 1. ábra 1. ábra).
- **A folyékony nitrogén gőzfázisán kívül töltött időt a lehető legrövidebbre kell csökkenteni a készítmény idő előtti kiolvadásának elkerülése érdekében (ajánlott, hogy ez az idő ne haladja meg a 90 másodpercet).**

- Ha egy adott adagolási napon egynél több infúziós zsákra van szükség, akkor is egyszerre csak egy infúziós zsákot olvasszon ki. NE vegye ki a következő zsákot a gőzfázisú folyékony nitrogént tartalmazó tárolóból ($\leq -150\text{ °C}$), amíg az előző zsák infundálása be nem fejeződött.
- Az Aucatzyl infúziós zsákot a külső csomagolásában kell hagyni, és 37 °C -on kell kiolvasztani vízfürdőben vagy száraz kiolvasztási módszerrel addig, amíg már nincsenek látható fagyos csomók a zsákban. Minden zsákot óvatosan át kell masszírozni, amíg a sejtek éppen fel nem olvadnak. Az egyes infúziós zsákok kiolvasztása 2–8 percet vesz igénybe. A kiolvasztás befejeztével a zsákot azonnal ki kell venni a vízfürdőből vagy a kiolvasztó berendezésből. Óvatosan vegye ki az infúziós zsákot a külső csomagolásból, ügyelve arra, hogy se a zsák, se a portok ne sérüljenek meg.
- Óvatosan keverje össze a zsák tartalmát – hogy szétoszlassa a sejtcsomókat –, majd azonnal adja be a betegnek.
- A kiolvasztott készítményt nem szabad újrafagyasztani vagy hűtőszekrényben tárolni.

Az infúzió beadására vonatkozó utasítások

Az Aucatzyl kizárólag autológ és intravénás alkalmazásra való. A premedikációval és a tocilizumab vagy megfelelő alternatív anti-IL-6-terápia (pl. sziltuximab) rendelkezésre állásával kapcsolatos információkat lásd az alkalmazási előírás 4.2 pontjában.

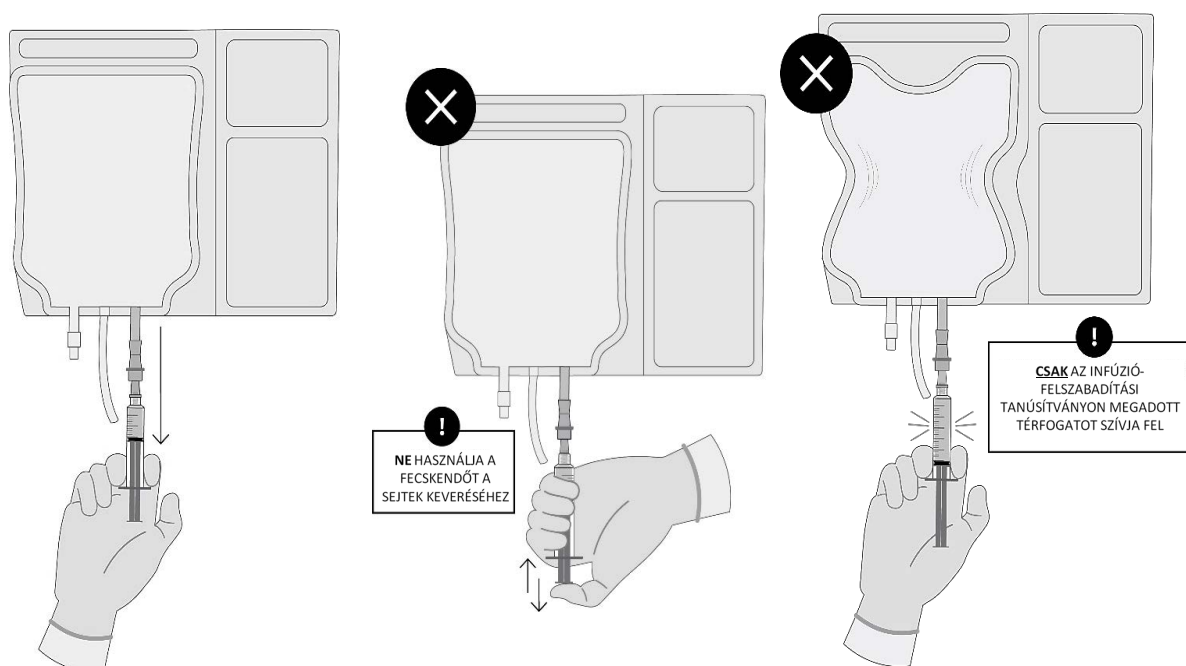
A beteg személyazonosító adatainak egyeznie kell az Aucatzyl infúziófelszabadítási tanúsítványán (RfIC) és az infúziós zsákon szereplő betegazonosítókkal.

A 10×10^6 CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt dózis beadása (fecskendővel történő beadás)

A 10×10^6 sejtdózist fecskendővel kell beadni, mivel ez az egyetlen módja az RfIC-ben meghatározott térfogat beadásának. A 10×10^6 sejt dózis fecskendőbe történő felszívását a következőképpen kell végezni:

- Az Aucatzyl-t aseptikus módszerrel kell előkészíteni és beadni.
- Óvatosan keverje össze a zsák tartalmát, hogy szétoszlassa a sejtcsomókat.
- **A 10×10^6 sejt dózishoz beadandó térfogat meghatározása az RfIC-ben található.**
- Használja a lehető legkisebb, Luer-lock tűporttal ellátott Luer-lock végű fecskendőt (1, 3, 5, vagy 10 ml), ami **alkalmas az RfIC-ben meghatározott mennyiség felszívásához.**
 - o NE használjon leukodeplációs szűrőt.
 - o NE használja a fecskendőt a sejtek összekeveréséhez; lásd 3. ábra 3. ábra.

3. ábra: Útmutató a fecskendővel történő beadáshoz 10×10^6 sejt dózis esetén



- Infúzió előtt töltsse fel a szerelékét 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval.
- Miután az Aucatzylt felszívta a fecskendőbe, ellenőrizze a térfogatot, és adja be intravénás infúzióban (lassan, percnként kb. 0,5 ml-es sebességgel) centrális vénás katéteren keresztül (vagy a vérkészítményekhez alkalmas, nagy lumenű perifériás vénás hozzáférés biztosításával).
- Az infúziót szobahőmérsékleten kell beadni, és be kell fejezni a kiolvasztást követő 60 percen belül, majd a szerelékét át kell öblíteni 60 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval.
- Ártalmatlanítsa az Aucatzyl fel nem használt részét (a helyi biológiai biztonsági irányelveknek megfelelően).

100×10^6 és/vagy 300×10^6 CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt dózis beadása esetén

- Az alábbi információkért olvassa el az RfIC-t és az adagolási ütemtervet:
 - o Az egyes infúziós zsákokban lévő térfogat és a CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejtek teljes száma.
 - o Az adott adagolási napon alkalmazandó dózis és a CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt dózis beadásához szükséges zsákok száma.
 - o Ha egynél több zsákra van szükség, a következő zsákot csak az előző zsák teljes beadása után olvassza ki.
- Infúzió előtt töltsse fel a szerelékét 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval.
- Adja be az Aucatzyl-t gravitációs módszerrel vagy perisztaltikus pumpa segítségével intravénás infúzióban centrális vénás katéteren keresztül (vagy a vérkészítményekhez alkalmas, nagy lumenű perifériás vénás hozzáférés biztosításával).
 - o NE használjon leukodeplációs szűrőt.
 - o Aszeptikus módszert kell alkalmazni a vénapunkció végzésekor, a portok átszúrásakor és a sejtek beadása – a teljes eljárás – alatt.
 - o Az Aucatzyl infúzió beadása alatt óvatosan keverje össze a zsák tartalmát, hogy diszpergálja a sejtsomókat.
 - o Az Aucatzyl infúziós zsák teljes tartalmát be kell csepegtetni szobahőmérsékleten, a felolvasztást követő 60 percen belül, gravitáció vagy perisztaltikus pumpa segítségével. Az infúziós zsák teljes tartalmának beadása után öblítse át a zsákot 30 ml 9 mg/ml-es

- (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval, majd öblítse át a szerelést 60 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval.
- O Ismételje meg az 1–3. lépést minden további infúziós zsák esetében, amely az adott adagolási napon beadásra kerül. **Ne** kezdje el a következő zsák kiolvasztását, amíg az előző zsák infúzió beadása be nem fejeződött.

Monitorozás

- A betegeket az első infúzió beadása után 14 napig naponta monitorozni kell az esetleges CRS, ICANS és egyéb toxicitás jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében.
- Az első 14 nap után a beteget a kezelőorvos döntése szerinti gyakorisággal kell ellenőrizni és az ellenőrzést az infúziót követően még legalább 4 hétig folytatni kell.
- Tájékoztassa a betegeket arról, hogy az első infúzió után legalább 4 hétig a minősített kezelési központ közelében kell maradniuk (legfeljebb 2 órányi utazásra).

Intézkedések véletlen expozíció esetén

Véletlen expozíció esetén a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni. Az Aucatzyl-lal esetlegesen érintkezésbe került munkafelületeket és anyagokat megfelelő fertőtlenítőszerrel dekontaminálni kell.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszert és az Aucatzyl-lal érintkezésbe kerülő anyagokat (szilárd és folyékony hulladék) potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni, a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően.

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSÁVAL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT
KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Feltételes forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat–előny profil kedvező a feltételes forgalomba hozatali engedély megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.