

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aucatzyl 410×10^6 cellule dispersione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Aucatzyl (obecabtagene autoleucel) è un prodotto a base di cellule autologhe geneticamente modificate che contiene cellule T trasdotte *ex vivo* utilizzando un vettore lentivirale che esprimono un recettore chimerico per l'antigene (CAR) anti-CD19, costituito da un frammento variabile a singola catena dell'anticorpo anti-CD19 di origine murina, legato al dominio costimolante di 4-1BB e al dominio di segnalazione di CD3-zeta.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni sacca per infusione di aucatzyl, specifica per il paziente, contiene obecabtagene autoleucel a una concentrazione lotto-dipendente di cellule CAR T vitali. Aucatzyl contiene cellule T autologhe geneticamente modificate per esprimere cellule T vitali CAR-positive anti-CD19. Il medicinale è confezionato in 3 o più sacche per infusione contenenti complessivamente una dispersione di cellule per infusione di una dose totale raccomandata di 410×10^6 cellule T vitali CAR-positive sospese in una soluzione crioconservante. L'intervallo posologico è da 308 a 513×10^6 cellule T vitali CAR-positive.

Il volume totale del trattamento è suddiviso in 3 o più sacche di volume variabile contenenti $(10 + 100 + 300) \times 10^6$ cellule T vitali CAR-positive, secondo la posologia (vedere paragrafo 4.2).

Le informazioni quantitative sul medicinale, compreso il numero di sacche per infusione (vedere paragrafo 6) da somministrare, sono presentate nel certificato di rilascio per l'infusione (RfIC) e si trovano all'interno del coperchio di protezione del criocontenitore utilizzato per il trasporto del medicinale.

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 7,5% di dimetilsolfossido (DMSO), fino a 1 131 mg di sodio e 39 mg di potassio per dose totale (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione.

Dispersione da incolore a giallo pallido, molto opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aucatzyl è indicato per il trattamento di pazienti adulti di età pari o superiore a 26 anni con leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B (LLA-B), recidivante o refrattaria (r/r).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Aucatzyl deve essere somministrato in un centro di trattamento qualificato da un medico con esperienza nel trattamento di tumori maligni ematologici e che abbia ricevuto una formazione specifica sulla somministrazione e sulla gestione di pazienti trattati con il medicinale.

In caso di sindrome da rilascio di citochine (SRC), devono essere disponibili prima dell'infusione almeno una dose di tocilizumab e un'apparecchiatura di emergenza. Il centro di trattamento deve avere accesso a dosi supplementari di tocilizumab entro 24 ore (vedere paragrafo 4.4). Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile (per esempio, a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea per i medicinali), prima dell'infusione devono essere disponibili terapie adeguate contro l'interleuchina (IL)-6 (per esempio, siltuximab) alternative a tocilizumab per trattare la SRC.

Posologia

Aucatzyl è destinato esclusivamente all'uso autologo ed endovenoso (e.v.) (vedere paragrafo 4.4).

La dose target è di 410×10^6 cellule T vitali CAR-positive anti-CD19 (intervallo: $308-513 \times 10^6$ cellule T vitali CAR-positive) fornite in 3 o più sacche per infusione.

Il regime di trattamento consiste in una dose frazionata da somministrare il Giorno 1 e il Giorno 10 (± 2 giorni). Il regime posologico sarà determinato dal carico tumorale valutato mediante percentuale di blasti nel midollo osseo (BM) da un campione ottenuto entro 7 giorni prima dell'inizio della linfodeplezione (Figura 1).

È necessario seguire il RfIC e il calendario di programmazione delle somministrazioni (Allegato IIIA), situati all'interno del coperchio di protezione del contenitore per il trasporto in condizioni criogeniche per conoscere le conte cellulari e i volumi effettivi da infondere e per condurre il regime posologico appropriato.

Valutazione del midollo osseo

Deve essere disponibile una valutazione del midollo osseo (BM) da un campione biptico e/o aspirato ottenuto entro 7 giorni prima dell'inizio della chemioterapia linfodepletiva. La valutazione del BM sarà utilizzata per determinare il regime posologico di Aucatzyl: Regime da elevato carico tumorale se la percentuale di blasti è $>20\%$ o regime da basso carico tumorale se la percentuale di blasti è $\leq 20\%$ (vedere Figura 1).

Se i risultati del BM non sono conclusivi, la biopsia o l'aspirato devono essere ripetuti (ma solo una volta). La ripetizione della biopsia o dell'aspirato deve essere eseguita solo prima della chemioterapia linfodepletiva.

Se i risultati rimangono inconcludenti, somministrare il regime da elevato carico tumorale (ovvero, la somministrazione della dose 10×10^6 il giorno 1 come da Figura 1).

Figura 1: Regime posologico frazionato di Aucatzyl aggiustato per il carico tumorale

Regime posologico da elevato carico tumorale

(Blasti nel midollo osseo >20% o inconcludente)

Giorno 1		Giorno 10 (± 2 giorni)
dose di 10×10^6 somministrata tramite <i>siringa</i> *	➔	dose di 100×10^6 somministrata tramite <i>infusione con sacca</i> ⁺ e dose di 300×10^6 somministrata tramite <i>infusione con sacca</i> ⁺

Regime posologico da basso carico tumorale

(Blasti midollari ≤20%)

Giorno 1		Giorno 10 (± 2 giorni)
dose di 100×10^6 somministrata tramite <i>infusione con sacca</i> ⁺	➔	dose di 10×10^6 somministrata tramite <i>siringa</i> * e dose di 300×10^6 somministrata tramite <i>infusione con sacca</i> ⁺

*Il volume esatto da somministrare tramite siringa è indicato nel RfIC. La sacca di 10×10^6 cellule T vitali CAR-positive anti-CD19 contiene un volume aggiuntivo, pertanto è importante prelevare solo il volume specificato.

⁺Le dosi di 100×10^6 e 300×10^6 saranno sospese in una o più sacche per infusione senza volume aggiuntivo.

Terapia ponte

La terapia ponte può essere presa in considerazione in base alla scelta del medico prescrittore prima dell'infusione per ridurre il carico tumorale o stabilizzare la malattia (vedere paragrafo 5.1).

Pretrattamento (chemioterapia linfodepletiva)

Il regime di chemioterapia linfodepletiva deve essere somministrato prima dell'infusione di Aucatzyl: fludarabina (FLU) 30 mg/m²/die e.v. e ciclofosfamide (CY) 500 mg/m²/die e.v. nei giorni -6 e -5, seguiti da fludarabina nei giorni -4 e -3 (dose totale: FLU 120 mg/m²; CY 1 000 mg/m²). Per le modifiche della dose di ciclofosfamide e fludarabina, vedere i corrispondenti Riassunti delle caratteristiche del prodotto di ciclofosfamide e fludarabina.

La ripetizione del trattamento con chemioterapia linfodepletiva in pazienti che non hanno potuto ricevere la dose di Aucatzyl il Giorno 1 come programmato, potrebbe essere presa in considerazione qualora vi fosse un ritardo della dose di Aucatzyl superiore a 10 giorni. La chemioterapia linfodepletiva non deve essere ripetuta dopo la somministrazione della prima dose di Aucatzyl.

Aucatzyl viene infuso 3 giorni (± 1 giorno) dopo il completamento della chemioterapia linfodepletiva (Giorno 1), consentendo un washout minimo di 48 ore.

Il trattamento con Aucatzyl deve essere ritardato in alcuni gruppi di pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4). Potrebbe essere necessario ritardare la seconda dose frazionata per gestire le tossicità.

Premedicazione

Si raccomanda di premedicare i pazienti con paracetamolo (1 000 mg per via orale) e difenidramina da 12,5 a 25 mg e.v. o per via orale (o medicinali equivalenti) circa 30 minuti prima dell'infusione di

Aucatzyl per ridurre al minimo il rischio di una reazione all'infusione.

L'uso profilattico di corticosteroidi sistemici non è raccomandato.

Motivi per ritardare il trattamento

Se vi sono reazioni avverse gravi non risolte a seguito di precedenti chemioterapie, se il paziente sta manifestando un'infezione intercorrente severa o presenta malattia del trapianto contro l'ospite attiva ritardare il trattamento con Aucatzyl. Se il paziente necessita di ossigeno supplementare, aucatzyl deve essere infuso, se ritenuto appropriato, solo in base alla valutazione del rapporto rischi/benefici del medico curante.

Motivi per ritardare la seconda dose frazionata

Dopo la prima dose frazionata possono essere necessario ritardare la dose successiva o interrompere il trattamento per gestire le reazioni avverse, come descritto nella Tabella 1

Tabella 1: Ritardo o interruzione della dose: guida volta a ridurre il rischio di reazioni avverse

Reazione avversa	Grado ^a	Azioni
		Seconda dose frazionata Giorno 10 ($\pm$ 2 giorni)
Sindrome da rilascio di citochine (SRC) dopo la prima dose frazionata	Grado 2	Considerare la possibilità di posticipare l'infusione di Aucatzyl fino al Giorno 21 per consentire la risoluzione della SRC al Grado 1 o inferiore. Se la SRC persiste oltre il Giorno 21, non somministrare la seconda dose.
	Grado ≥ 3	Interrompere il trattamento.
Sindrome di tossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS) dopo la prima dose frazionata (vedere paragrafo 4.4)	Grado 1	Considerare la possibilità di posticipare l'infusione di Aucatzyl fino al Giorno 21 per consentire la completa risoluzione dell'ICANS. Se l'ICANS persiste oltre il Giorno 21, non somministrare la seconda dose.
	Grado ≥ 2	Interrompere il trattamento.
Tossicità polmonari o cardiache dopo la prima dose frazionata ^{b, c}	Grado ≥ 3	Interrompere il trattamento.
Infezione intercorrente severa al momento dell'infusione di Aucatzyl (può interessare la prima e la seconda dose) (vedere paragrafo 4.4) ^b	Grado ≥ 3	Considerare la possibilità di posticipare l'infusione di Aucatzyl fino al Giorno 21 fino a quando l'infezione severa intercorrente non è considerata controllata. Se l'infezione severa intercorrente persiste oltre il Giorno 21, non somministrare la seconda dose.
Necessità di ossigeno supplementare (può interessare la prima e la seconda dose) ^{b, c}	Grado ≥ 3	Considerare la possibilità di posticipare il trattamento con Aucatzyl fino al Giorno 21 solo se la SRC si è risolta al Grado 1 o inferiore e l'ICANS si è completamente risolta. Se la reazione avversa persiste oltre il Giorno 21, non somministrare la seconda dose.

Altre reazioni avverse clinicamente rilevanti dopo la prima dose frazionata ^b .	Grado ≥ 3	Considerare la possibilità di posticipare l'infusione di Aucatzyl fino al Giorno 21 solo se la SRC si è risolta al Grado 1 o inferiore e l'ICANS si è completamente risolta. Se la reazione avversa persiste oltre il Giorno 21, non somministrare la seconda dose.
--	----------------	--

^a In base ai Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE) v5.0. Il Grado 1 è lieve, il Grado 2 è moderato, il Grado 3 è severo e il Grado 4 è potenzialmente letale. Adattato da National Comprehensive Cancer Network v2.2024 Treatment Guidelines "Management of CAR T-Cell-Related Toxicities" e ASTCT/ASBMT Consensus.

^b Nessuna posticipazione della seconda dose per eventi di Grado 1 o Grado 2.

^c Se la saturazione di O₂ è inferiore al 92% a causa di condizioni mediche.

Monitoraggio

I pazienti devono essere monitorati quotidianamente per 14 giorni dopo la prima infusione per rilevare eventuali segni e sintomi di potenziale SRC, sindrome di tossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS) e altre tossicità (vedere paragrafo 4.4).

Dopo i primi 14 giorni il monitoraggio deve essere eseguito con una frequenza a discrezione del medico e deve proseguire almeno per le 4 settimane successive.

I pazienti devono essere istruiti a rimanere nelle immediate vicinanze del centro di trattamento qualificato (entro 2 ore di viaggio) per almeno 4 settimane dopo la prima infusione.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento di dose nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Aucatzyl nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Aucatzyl è esclusivamente per uso autologo ed e.v..

Le istruzioni per la somministrazione devono essere seguite rigorosamente per ridurre al minimo gli errori posologici.

- Non utilizzare un filtro per leucodeplezione. Il prodotto non deve essere irradiato.
- Il calendario di programmazione delle somministrazioni di aucatzyl (comprensivo della percentuale di blasti del BM del paziente e di dati presenti nel RfIC) viene fornito con il RfIC e aiuta a determinare il regime posologico appropriato da somministrare il giorno 1 e il giorno 10 (± 2 giorni). Il RfIC e il calendario di programmazione delle somministrazioni si trovano all'interno del coperchio di protezione del contenitore per il trasporto in condizioni criogeniche.
- I tempi di scongelamento, trasferimento e infusione di Aucatzyl devono essere coordinati.
- Occorre confermare che l'identità del paziente corrisponda agli identificativi del paziente riportati sulla sacca per infusione e sul RfIC. Non infondere se le informazioni sull'etichetta specifica del paziente non corrispondono.
- Il numero totale di sacche per infusione da somministrare deve essere confermato anche con le informazioni specifiche del paziente riportate sul RfIC, vedere paragrafo 6.6.

- Il volume da somministrare per la dose di 10×10^6 è specificato nel RfIC. Utilizzare la siringa con punta Luer-lock più piccola necessaria, a seconda del volume di somministrazione specificato nel RfIC.
- Se è necessaria più di una sacca, le sacche successive devono essere scongelate solo dopo la completa somministrazione della sacca precedente.
- L'intero contenuto della sacca per infusione di Aucatzyl (100×10^6 e 300×10^6) deve essere infuso a temperatura ambiente entro 60 minuti dopo lo scongelamento (velocità di infusione compresa tra 0,1 e 27 mL/minuto) per gravità o utilizzando una pompa peristaltica.

Somministrazione della dose per 10×10^6 cellule T vitali CAR-positive anti-CD19 (infusione con siringa)

La dose di 10×10^6 cellule deve essere somministrata tramite siringa, in quanto questo è l'unico modo per erogare il volume specificato sul RfIC. Il prelievo della dose di **10×10^6 cellule** nella siringa deve essere effettuato come segue:

- Preparare e somministrare Aucatzyl utilizzando una tecnica asettica indossando guanti, indumenti protettivi e protezione per gli occhi per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.
- Miscelare delicatamente il contenuto della sacca per disperdere agglomerati di materiale cellulare.
- **Il volume da somministrare per la dose di 10×10^6 è specificato nel RfIC.**
- Utilizzare la siringa con punta Luer-lock più piccola necessaria (1, 3, 5 o 10 mL) con un perforatore per sacca Luer-lock (o equivalente) per aspirare il volume specificato nel RfIC.
 - o **NON** utilizzare un filtro per leucodeplezione.
 - o **NON** utilizzare la siringa per miscelare le cellule.
- Prima dell'infusione eseguire l'adescamento del tubo con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
- Una volta aspirato Aucatzyl nella siringa, verificare il volume e somministrarlo come infusione e.v. (come una lenta spinta di circa 0,5 mL/minuto) attraverso una linea venosa centrale (o una linea di accesso venoso periferico di grandi dimensioni adatta ai prodotti ematologici).
- Completare l'infusione a temperatura ambiente entro 60 minuti dallo scongelamento e lavare la linea del tubo con 60 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
- Smaltire qualsiasi percentuale inutilizzata di Aucatzyl in conformità alle linee guida locali.

Somministrazione della dose di 100×10^6 e/o 300×10^6 cellule T vitali CAR-positive anti-CD19

- Fare riferimento al RfIC per i seguenti dettagli:
 - o Il volume e il numero totale di cellule T vitali CAR-positive anti-CD19 contenute in ciascuna sacca per infusione.
 - o A seconda della configurazione della sacca per infusione e del carico tumorale del paziente, la dose può essere sospesa in una o più sacche per infusione da somministrare il giorno 1 o il giorno 10. Fare riferimento al RfIC e al calendario di programmazione delle somministrazioni per la dose da somministrare quel giorno di somministrazione e il numero di sacche necessarie per somministrare la dose specificata di cellule T vitali CAR-positive anti-CD19. Se è necessaria più di una sacca, scongelare la sacca successiva solo dopo la completa somministrazione della sacca precedente.
- Prima dell'infusione eseguire l'adescamento del tubo con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
- Somministrare aucatzyl tramite infusione e.v. per gravità o mediante una pompa peristaltica attraverso una linea venosa centrale (o una linea di accesso venoso periferico di grandi dimensioni adatta ai prodotti ematologici).
 - o **NON** utilizzare un filtro per leucodeplezione.
 - o Quando si esegue una venipuntura (se pertinente), si devono applicare tecniche asettiche durante la perforazione delle porte e per tutto il processo di somministrazione delle cellule.

- Miscelare delicatamente il contenuto della sacca durante l'infusione di Aucatzyl per disperdere gli agglomerati cellulari.
- Infondere l'intero contenuto della sacca per infusione di Aucatzyl a temperatura ambiente entro 60 minuti dopo lo scongelamento per gravità o utilizzando una pompa peristaltica.
 - o Dopo l'infusione dell'intero contenuto della sacca per infusione, sciacquare la sacca con 30 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), quindi lavare la linea del tubo con 60 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
 - o Ripetere i passaggi da 1 a 3 per eventuali sacche per infusione aggiuntive richieste nel giorno di somministrazione indicato. **NON** iniziare lo scongelamento della sacca successiva fino al completamento dell'infusione della sacca precedente.

Per istruzioni su programmazione, preparazione, la somministrazione, le misure da adottare in caso di esposizione accidentale e lo smaltimento di Aucatzyl, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Devono essere prese in considerazione le controindicazioni della chemioterapia linfodepletiva.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Devono essere applicati i requisiti di tracciabilità dei medicinali per terapie avanzate a base di cellule. Al fine di garantire la tracciabilità, il nome del medicinale, il numero di lotto e il nome del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni successivo alla data di scadenza del prodotto.

Uso autologo

Aucatzyl è destinato esclusivamente all'uso autologo e non deve, in nessuna circostanza, essere somministrato ad altri pazienti. Aucatzyl non deve essere somministrato se le informazioni riportate sulle etichette del prodotto e sul RfIC non corrispondono all'identità del paziente.

Informazioni generali

La disponibilità di Aucatzyl deve essere confermata prima di iniziare il regime di chemioterapia linfodepletiva.

I pazienti devono essere nuovamente valutati a livello clinico prima della somministrazione della chemioterapia linfodepletiva e di Aucatzyl per garantire che non vi siano motivi per ritardare la terapia.

Devono essere tenute in considerazione le avvertenze e le precauzioni della chemioterapia linfodepletiva.

Motivi per ritardare o interrompere il trattamento

Aucatzyl non deve essere somministrato a pazienti con infezioni sistemiche attive clinicamente significative, in presenza di significativi problemi di sicurezza in seguito a chemioterapia linfodepletiva o a pazienti che necessitano di ossigeno supplementare per il trattamento della loro condizione medica (fare riferimento al paragrafo 4.2).

Sindrome da rilascio di citochine (SRC)

È stata riportata SRC in seguito al trattamento con Aucatzyl (vedere paragrafo 4.8). La SRC è più probabile nei pazienti con un elevato carico tumorale. La SRC può comparire fino a 23 giorni dopo

l'infusione. Dopo l'infusione di Aucatzyl sono state segnalate reazioni avverse severe. In generale, la SRC dopo il trattamento con CAR-T può essere potenzialmente letale.

I pazienti devono essere avvisati di richiedere immediata assistenza medica qualora si manifestino segni o sintomi di SRC in qualsiasi momento.

Al primo segno di SRC, il paziente deve essere valutato tempestivamente per il ricovero ospedaliero, per la gestione secondo le linee guida riportate nella Tabella 2 e per la somministrazione di cure di supporto. L'uso di fattori di crescita mieloidi come il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) o il fattore stimolante le colonie di macrofagi granulociti (GM-CSF) deve essere evitato durante la SRC, data la possibilità di peggiorare i sintomi della SRC.

I pazienti devono essere monitorati quotidianamente per 14 giorni dopo la prima infusione per rilevare eventuali segni e sintomi di potenziale SRC. Le manifestazioni più comuni della SRC includevano febbre, ipotensione e ipossia. Dopo i primi 14 giorni il monitoraggio deve essere eseguito con una frequenza a discrezione del medico e deve proseguire per almeno 4 settimane dopo l'infusione (vedere paragrafo 4.2).

La SRC deve essere gestita in base alla presentazione clinica del paziente e secondo le linee guida per la classificazione e la gestione della SRC fornite nella Tabella 2. Al primo segno di SRC, deve essere istituito il trattamento con tocilizumab o con tocilizumab e corticosteroidi.

Assicurarsi che sia disponibile l'accesso immediato a tocilizumab entro 24 ore per ciascun paziente prima dell'infusione di Aucatzyl. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non sia disponibile, prima dell'infusione deve essere disponibile un'adeguata terapia alternativa anti-IL-6 (per esempio, siltuximab) per il trattamento della SRC.

Nei pazienti con SRC severa o non responsiva, deve essere considerata una valutazione di linfocitocitosi emofagocitica (HLH)/sindrome da attivazione macrofagica (MAS).

Prima di iniziare la seconda infusione/dose frazionata, deve essere garantita la risoluzione di qualsiasi SRC di Grado >2 in corso al Grado 1 o inferiore.

Tabella 2: Guida alla classificazione e alla gestione della SRC

Grado SRC^a	Terapia anti-IL-6^b	Corticosteroidi^c
Grado 1 Febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).	Per pazienti con SRC prolungata (>3 giorni) o con sintomi significativi, comorbidità e/o di età avanzata, somministrare 1 dose di tocilizumab 8 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora (non superare 800 mg).	N/A
Grado 2 Febbre con ipotensione che non richiede vasopressori e/o, ipossia che richiede cannula nasale a basso flusso o a flusso libero (blow-by).	Tocilizumab 8 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora (non superare 800 mg/dose). Ripetere tocilizumab in assenza di miglioramento; non più di 3 dosi in 24 ore, con un totale massimo di 4 dosi. Se non vi è alcuna risposta al trattamento con tocilizumab $\pm$ corticosteroidi, è possibile aggiungere siltuximab.	Per l'ipotensione refrattaria persistente dopo 1-2 dosi di terapia anti-IL-6: prendere in considerazione desametasone 10 mg per via endovenosa ogni 12-24 ore.

Grado SRC^a	Terapia anti-IL-6^b	Corticosteroidi^c
Grado 3 Febbre con ipotensione che richiede un vasopressore con o senza vasopressina, e/o ipossia che richiede ossigeno tramite cannula nasale a flusso elevato, maschera facciale, maschera non rebreather o maschera Venturi.	Tocilizumab per grado 2 ^c , se la dose massima non è stata raggiunta entro un periodo di 24 ore.	Desametasone 10 mg per via endovenosa ogni 6-12 ore. In caso di refrattarietà, gestire come Grado 4.
Grado 4 Febbre con ipotensione che richiede vasopressori multipli (esclusa vasopressina), e/o ipossia che richiede pressione positiva (per esempio, CPAP, BiPAP, intubazione e ventilazione meccanica).	Tocilizumab per grado 2 ^c , se la dose massima non è stata raggiunta entro un periodo di 24 ore.	Desametasone 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore. In caso di refrattarietà, prendere in considerazione 3 dosi di metilprednisolone 1 000 mg per via endovenosa. In caso di refrattarietà, prendere in considerazione la somministrazione ogni 12 ore.

BiPAP = pressione positiva bifasica delle vie aeree; CPAP = pressione positiva continua delle vie aeree; SRC = sindrome da rilascio di citochine; CTCAE = Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi; IL = interleuchina; N/A = non applicabile; NCI = National Cancer Institute.

^a Sulla base di ASTCT/ASBMT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy/American Society for Blood and Marrow Transplantation Consensus Grading e NCI CTCAE Versione 5.0.

^b Vedere le informazioni di prescrizione di ciascun agente.

^c Dopo ogni dose, valutare la necessità della somministrazione successiva.

Sindrome di tossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

Reazioni avverse neurologiche severe, potenzialmente letali o fatali, note anche come ICANS, sono state osservate in pazienti trattati con Aucatzyl (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di ICANS e devono essere avvisati di rivolgersi immediatamente a un medico qualora dovessero manifestarsi segni o sintomi di neurotossicità in qualsiasi momento. I sintomi neurologici transitori possono essere eterogenei e includere encefalopatia, afasia, letargia, cefalea, tremore, atassia, disturbo del sonno, ansia, agitazione e segni di psicosi. Le reazioni gravi includono crisi convulsive e riduzione del livello di coscienza.

Escludere altre cause di segni o sintomi neurologici. Prestare attenzione quando si prescrive un medicinale che può causare depressione del sistema nervoso centrale (SNC), a parte la terapia anticonvulsivante che deve essere gestita secondo l'ICANS nella Tabella 3. Condurre un elettroencefalogramma (EEG) per l'attività convulsiva per neurotossicità di Grado ≥ 2 .

Se si sospetta una SRC concomitante durante l'evento ICANS, devono essere somministrati i seguenti trattamenti:

- Corticosteroidi in base all'intervento più aggressivo basato sui gradi di SRC e ICANS nella Tabella 2 e nella Tabella 3.
- Tocilizumab secondo il grado di SRC nella Tabella 2
- Trattamento anticonvulsivante secondo ICANS nella Tabella 3.

In caso di sospetta ICANS, una valutazione e classificazione neurologica deve essere eseguita almeno due volte al giorno per includere la valutazione cognitiva e la debolezza motoria. Al primo segno di neurotossicità deve essere fornito un consulto neurologico, nonché una RMI con e senza mezzo di

contrasto (o TC cerebrale se la RMI non è fattibile) per neurotossicità di grado ≥ 2 .

In caso di sospetta ICANS, gestire secondo le raccomandazioni riportate nella Tabella 3. Come precauzione per ridurre il rischio di aspirazione nei pazienti si raccomanda l'idratazione endovenosa. Fornire terapia intensiva di supporto per tossicità neurologiche severe o potenzialmente letali.

Deve essere fornito un trattamento terapeutico appropriato e deve essere garantita la risoluzione di qualsiasi ICANS di Grado >1 in corso prima di iniziare la seconda infusione/dose frazionata (vedere paragrafo 4.2).

Tabella 3: Guida alla classificazione e alla gestione delle reazioni avverse da ICANS (tutti i gradi)

ICANS grado ^a	SRC concomitante	Nessuna SRC concomitante
Grado 1 Punteggio ICE ^b : 7-9 senza riduzione del livello di coscienza.	Tocilizumab 8 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora (non superare 800 mg). ^c	Cure di supporto.
Grado 2 Punteggio ICE ^b : 3-6 e/o lieve sonnolenza con risveglio al richiamo vocale.	Tocilizumab per Grado 1 ^c , Trattamento supplementare, vedere la colonna "Nessuna SRC concomitante". Considerare il trasferimento del paziente in UTI se la neurotossicità è associata a SRC di Grado ≥ 2 .	- Cure di supporto. 1 dose di desametasone 10 mg per via endovenosa e rivalutazione. Può essere ripetuta ogni 6-12 ore, in assenza di miglioramento. - Prendere in considerazione un trattamento anticonvulsivante (per esempio, levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive.
Grado 3 Punteggio ICE ^b : 0-2 e/o riduzione del livello di coscienza con risveglio solo a stimoli tattili e/o qualsiasi crisi convulsiva clinica focale o generalizzata che si risolve rapidamente o crisi non convulsiva all'EEG che si risolve con intervento. e/o Edema focale o locale all'imaging cerebrale.	Tocilizumab per Grado 1. ^c Trattamento supplementare, vedere la colonna "Nessuna SRC concomitante".	- Si raccomandano cure in UTI. - Desametasone 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore o metilprednisolone, 1 mg/kg per via endovenosa ogni 12 ore. - Considerare la ripetizione dell'imaging cerebrale (TC o RMI) ogni 2-3 giorni se il paziente presenta una neurotossicità persistente di Grado ≥ 3. - Prendere in considerazione un trattamento anticonvulsivante (per esempio, levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive.

Grado 4 Punteggio ICE ^b: 0 (il paziente non è risvegliabile e non è in grado di eseguire classificazione ICE) e/o Stupore o coma e/o Crisi epilettiche prolungate potenzialmente letali (≥ 5 minuti) o crisi epilettiche cliniche o elettriche ripetute senza ritorno al basale tra una e l'altra e/o Edema cerebrale diffuso all'imaging cerebrale, postura decerebrata o decorticata o papilledema, paralisi del VI nervo cranico o triade di Cushing.	Tocilizumab per Grado 1.^c Trattamento supplementare, vedere la colonna "Nessuna SRC concomitante".	• Cure in UTI, prendere in considerazione la ventilazione meccanica. • Steroidi a elevato dosaggio. • Considerare la ripetizione dell'imaging cerebrale (TC o RMI) ogni 2-3 giorni se il paziente presenta una neurotossicità persistente di Grado ≥ 3. • Trattare lo stato epilettico convulsivo secondo le linee guida istituzionali.
--	---	--

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; ASBMT = American Society for Blood and Marrow Transplantation; CAT = recettore dell'antigene chimerico; SRC = sindrome da rilascio di citochine; TC = tomografia computerizzata; ICE = encefalopatia associata alle cellule effettrici immunitarie; EEG = elettroencefalogramma; ICANS = sindrome di tossicità associata a cellule effettrici immunitarie; ICP = pressione intracranica; UTI = unità di terapia intensiva; IL = interleuchina; e.v. = per via endovenosa; RMI = risonanza magnetica per imaging; NCCN = National Comprehensive Cancer Network.

^a Adattato da ASTCT/ASBMT ICANS Consensus and NCCN Guidelines v1.2025 on Management of CAR T-Cell Related Toxicities. Il grado ICANS è determinato dall'evento più severo (punteggio ICE, livello di coscienza, crisi convulsiva, reperti motori, ICP aumentata/edema cerebrale) non attribuibile a qualsiasi altra causa.

^b La riduzione del livello di coscienza non deve essere attribuibile ad altre cause (per esempio, assenza di sedativi).

^c Ripetere tocilizumab ogni 8 ore secondo necessità in caso di assenza di risposta ai liquidi e.v. o all'aumento di ossigeno supplementare. Limitare a un massimo di 3 dosi in un periodo di 24 ore; totale massimo di 4 dosi. In caso di indisponibilità di tocilizumab, deve essere somministrata un'adeguata terapia alternativa anti-IL-6 (per esempio, siltuximab).

Citopenie prolungate

Nello studio FELIX, citopenie prolungate di Grado 3 o superiore dopo infusione di Aucatzyl si sono verificate molto comunemente e includevano trombocitopenia e neutropenia (vedere paragrafo 4.8). I pazienti possono presentare citopenie per diverse settimane dopo la chemioterapia linfodepletiva e l'infusione di Aucatzyl. Le citopenie di Grado 3 al Mese 1 dopo il trattamento con Aucatzyl si è risolta al Grado 2 o inferiore al Mese 3 nella maggior parte dei pazienti.

Le conte ematiche dei pazienti devono essere monitorate dopo l'infusione di Aucatzyl. Le citopenie prolungate devono essere gestite secondo le linee guida istituzionali.

Infezioni severe

Aucatzyl non deve essere somministrato a pazienti con infezioni sistemiche attive clinicamente significative. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di infezione prima, durante e dopo l'infusione di Aucatzyl e trattati adeguatamente. Deve essere fornito un

trattamento profilattico e terapeutico appropriato per le infezioni (vedere paragrafo 4.2) e deve essere garantita la completa risoluzione dell'infezione intercorrente severa prima di iniziare la seconda dose.

Infezioni severe, comprese infezioni potenzialmente letali o fatali, si sono verificate in pazienti dopo il trattamento con Aucatzyl. Dopo l'infusione di Aucatzyl è stata osservata neutropenia febbrile di Grado 3 o superiore (vedere paragrafo 4.8) che può manifestarsi in concomitanza con la SRC. In caso di neutropenia febbrile, l'infezione deve essere valutata e gestita con antibiotici ad ampio spettro, liquidi e altre cure di supporto come clinicamente indicato.

Nei pazienti immunosoppressi, sono state segnalate infezioni opportunistiche potenzialmente letali e fatali, tra cui infezioni fungine disseminate e riattivazione virale (per es., HHV-6). La possibilità di queste infezioni deve essere presa in considerazione nei pazienti con eventi neurologici e devono essere eseguite valutazioni diagnostiche appropriate.

Riattivazione virale

La riattivazione virale, per esempio la riattivazione dell'HBV, può verificarsi in pazienti trattati con medicinali diretti contro i linfociti B e può causare epatite fulminante, insufficienza epatica e decesso.

Ipogammaglobulinemia

L'ipogammaglobulinemia è causata dall'aplasia delle cellule B ed è stata osservata come conseguenza della deplezione delle cellule B normali mediante terapia CAR T anti-CD19. È stata segnalata ipogammaglobulinemia in pazienti trattati con Aucatzyl (vedere paragrafo 4.8).

L'ipogammaglobulinemia predispone i pazienti a una maggiore suscettibilità alle infezioni. I livelli di immunoglobuline devono essere monitorati dopo il trattamento con Aucatzyl e gestiti secondo le linee guida istituzionali, che prevedono anche precauzioni contro le infezioni, profilassi antibiotica o antivirale e la terapia sostitutiva a base di immunoglobuline.

Linfoistiocitosi emofagocitica e sindrome da attivazione macrofagica

In seguito al trattamento con Aucatzyl è stata segnalata HLH/MAS (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento deve essere somministrato secondo gli standard istituzionali.

Precedente trapianto di cellule staminali (GvHD)

Il trattamento con Aucatzyl non è raccomandato nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) negli ultimi 3 mesi a causa del rischio che Aucatzyl peggiori la GvHD.

La leucaferesi per la produzione di Aucatzyl deve essere eseguita almeno 3 mesi dopo l'HSCT allogenico.

Neoplasie secondarie maligne, incluse quelle originate da cellule T

I pazienti trattati con Aucatzyl possono sviluppare neoplasie secondarie maligne. Sono state segnalate neoplasie maligne a cellule T in seguito al trattamento di neoplasie maligne ematologiche con una terapia a base di cellule T che esprimono un CAR con target BCMA o CD19. Le neoplasie maligne a cellule T, incluse le neoplasie maligne positive al CAR, sono state segnalate entro settimane e fino a diversi anni dopo la somministrazione di una terapia a base di cellule T che esprimono un CAR con target CD19 o BCMA. Si sono riscontrati esiti fatali.

I pazienti devono essere monitorati per tutta la vita per la comparsa di segni di neoplasie secondarie maligne. Nel caso in cui si verifichi una neoplasia secondaria maligna, occorre contattare l'azienda per ottenere istruzioni sul prelievo dei campioni dei pazienti da sottoporre all'analisi.

Sindrome da lisi tumorale (SLT)

SLT, anche severa, è stata osservata nello studio clinico FELIX. Per ridurre al minimo il rischio di TLS, i pazienti con elevato carico tumorale devono ricevere la profilassi per la TLS secondo le linee guida standard prima dell'infusione di Aucatzyl. Dopo le infusioni di Aucatzyl devono essere monitorati i segni e i sintomi di TLS e gli eventi devono essere gestiti secondo le linee guida standard.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità severe, compresa anafilassi, possono verificarsi a causa del DMSO presente in Aucatzyl.

Trasmissione di un agente infettivo

Sebbene Aucatzyl sia controllato per sterilità e la presenza di micoplasmi, esiste un rischio di trasmissione di agenti infettivi. Gli operatori sanitari che iniziano il trattamento con Aucatzyl quindi devono monitorare i pazienti al fine di verificare l'insorgenza di segni e sintomi di infezione e iniziare un trattamento appropriato, se necessario.

Interferenza con i test virologici

Data la presenza, sebbene limitata e circoscritta a brevi tratti, di informazioni genetiche identiche tra il vettore lentivirale utilizzato per creare Aucatzyl e l'HIV, alcuni test dell'acido nucleico dell'HIV possono dare un risultato falso positivo.

Test sierologici

Lo screening per HBV, HCV, HIV e altri agenti infettivi deve essere eseguito in conformità alle linee guida cliniche prima della raccolta di cellule per la produzione (vedere paragrafo 4.2). Il materiale di leucaferesi di pazienti con infezione attiva da HIV, HBV o HCV non sarà accettato per la produzione.

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con Aucatzyl non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per il trapianto. Queste informazioni sono fornite nell'apposita scheda che deve essere consegnata al paziente dopo il trattamento.

Linfoma del SNC attivo

Vi è limitata esperienza sull'uso di questo medicinale in pazienti con linfoma del SNC attivo, definito come metastasi cerebrali confermate mediante diagnostica per immagini. I pazienti asintomatici con un massimo di malattia del SNC-2 (definita come globuli bianchi $<5/\mu\text{L}$ nel liquido cerebrospinale con presenza di linfoblasti) senza alterazioni neurologiche clinicamente evidenti sono stati trattati con Aucatzyl, tuttavia, i dati in questa popolazione sono limitati. Pertanto, il rapporto rischi/benefici di Aucatzyl non è stato stabilito in queste popolazioni.

Malattia concomitante

I pazienti con anamnesi di disturbo del SNC o funzione renale, epatica, polmonare o cardiaca inadeguata sono stati esclusi dagli studi clinici. Questi pazienti sono probabilmente più vulnerabili alle conseguenze delle reazioni avverse descritte di seguito e richiedono particolare attenzione.

Precedente trattamento con terapia anti-CD19

Aucatzyl non è raccomandato se il paziente presenta malattia CD19-negativa o uno stato CD19 non confermato.

Monitoraggio a lungo termine

Si prevede che i pazienti siano iscritti in uno studio o registro di monitoraggio a lungo termine per comprendere meglio la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Aucatzyl.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 1 131 mg di sodio per dose target, equivalente al 57% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Contenuto di potassio

Questo medicinale contiene 39 mg di potassio per dose target, equivalente all'1% dell'assunzione minima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 3,51 g di potassio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

L'uso profilattico di corticosteroidi sistemici può interferire con l'attività di Aucatzyl. L'uso profilattico di corticosteroidi sistemici non è pertanto raccomandato prima dell'infusione (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione di tocilizumab o corticosteroidi per il trattamento della SRC e dell'ICANS non ha influenzato il tasso o l'entità di espansione e persistenza.

Vaccini vivi

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante o dopo il trattamento con Aucatzyl non è stata studiata. A scopo precauzionale, la vaccinazione con vaccini vivi non è raccomandata per almeno 6 settimane prima dell'inizio della chemioterapia linfodepletiva, durante il trattamento con Aucatzyl e fino al recupero immunitario dopo il trattamento.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione maschile e femminile

Lo stato di gravidanza delle donne in età fertile deve essere verificato prima di iniziare il trattamento con Aucatzyl. Aucatzyl non è raccomandato per le donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi.

Vedere le informazioni di prescrizione per la terapia linfodepletiva per informazioni sulla necessità di un metodo contraccettivo efficace in pazienti che ricevono la chemioterapia linfodepletiva.

Non vi sono dati di esposizione sufficienti per fornire una raccomandazione riguardante la durata della contraccezione dopo il trattamento con Aucatzyl.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di obecabtagene autoleucel in donne in gravidanza sono limitati. Non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva e dello sviluppo negli animali con Aucatzyl per valutare se possa causare danni al feto quando somministrato a una donna incinta (vedere paragrafo 5.3).

Non è noto se obecabtagene autoleucel abbia il potenziale di essere trasferito al feto. In base al meccanismo d'azione, se le cellule trasdotte attraversano la placenta, possono causare tossicità fetale,

compresa linfocitopenia dei linfociti B. Pertanto, Aucatzyl non è raccomandato per le donne in gravidanza. Le donne in gravidanza devono essere informate sui potenziali rischi per il feto.

La gravidanza dopo la terapia con Aucatzyl deve essere discussa con il medico curante.

Nei neonati di madri trattate con Aucatzyl deve essere presa in considerazione la misurazione dei livelli di immunoglobuline e dei linfociti B.

Allattamento

Non è noto se le cellule di obecabtagene autoleucel siano escrete nel latte materno o trasferite al lattante. Il rischio per il lattante non può essere escluso. Le donne che allattano devono essere informate dal medico curante del potenziale rischio per il lattante.

Fertilità

Non vi sono dati clinici sull'effetto di Aucatzyl sulla fertilità. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati in studi condotti sugli animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Aucatzyl compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

A causa del rischio di eventi neurologici, tra cui alterazione dello stato mentale o crisi convulsive, i pazienti devono astenersi dal guidare o usare macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi fino ad almeno 8 settimane dopo l'infusione o fino alla risoluzione dell'evento neurologico valutata del medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse non di laboratorio più comuni di qualsiasi grado includevano SRC (68,5%), infezioni - patogeni non specificati (44,9%), dolore muscoloscheletrico (31,5%), piressia (29,1%), dolore (27,6%), nausea (26,0%), diarrea (25,2%), cefalea (23,6%), stanchezza (22,0%) ed emorragia (21,3%).

Le reazioni avverse non di laboratorio più comuni di Grado 3 o superiore sono state infezioni - patogeni non specificati (24,4%), neutropenia febbrile (23,6%), infezioni da virus (13,4%) e patologie infettive batteriche (11,0%).

Le reazioni avverse gravi più comuni di qualsiasi grado includevano infezioni - patogeni non specificati (20,5%), neutropenia febbrile (13,4%), ICANS (9,4%), SRC (7,9%), sepsi (7,9%) e piressia (7,1%).

Le anomalie di laboratorio di Grado 3 o 4 più comuni includevano neutropenia (98,4%), leucociti diminuiti (97,6%), linfociti diminuiti (95,3%), trombocitopenia (77,2%) e anemia (65,4%).

Anche la chemioterapia linfodepletiva prima della somministrazione di Aucatzyl contribuisce alle anomalie di laboratorio.

Tabella delle reazioni avverse

Tabella 4 riassume le reazioni avverse in un totale di 127 pazienti esposti ad Aucatzyl nello studio di Fase Ib e Fase II FELIX. Queste reazioni sono presentate mediante la classificazione per organi e sistemi del Dizionario medico per le attività regolatorie (MedDRA) e per frequenza. Le frequenze

sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$) e comune ($\geq 1/100, < 1/10$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 4: Reazioni avverse al farmaco identificate con Aucatzyl

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni		
	Molto comune	Infezioni - patogeno non specificato Patologie infettive batteriche COVID-19 Patologie infettive virali, escluso COVID-19 Patologie infettive da funghi Sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico		
	Molto comune	Neutropenia ^a Leucopenia ^a Linfopenia ^a Trombocitopenia ^a Anemia ^a Neutropenia febbrile Coagulopatia
Disturbi del sistema immunitario		
	Molto comune	Sindrome da rilascio di citochine
	Comune	Ipogammaglobulinemia Linfoistocitosi emofagocitica Malattia del trapianto contro l'ospite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
	Molto comune	Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici		
	Comune	Delirium ^b
Patologie del sistema nervoso		
	Molto comune	Cefalea Sindrome di tossicità associata a cellule effettrici immunitarie Encefalopatia ^c Capogiro
	Comune	Tremore
Patologie cardiache		
	Molto comune	Tachicardia
	Comune	Aritmia Insufficienza cardiaca Palpitazioni
Patologie vascolari		
	Molto comune	Ipotensione Emorragia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
	Molto comune	Tosse
Patologie gastrointestinali		
	Molto comune	Nausea Diarrea Vomito Dolore addominale Stipsi
	Comune	Stomatite

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Frequenza	Reazione avversa
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
	Molto comune	Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
	Molto comune	Piressia Dolore Stanchezza Edema
	Comune	Brividi
Esami diagnostici		
	Molto comune	Alanina aminotransferasi aumentata ^a Peso diminuito Iperferritinemia Aspartato aminotransferasi aumentata ^a
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		
	Comune	Reazione correlata a infusione

^a Frequenza basata su parametro di laboratorio di Grado 3 o superiore.

^b Delirium include agitazione, delirium, disorientamento, allucinazione, irritabilità.

^c L'encefalopatia include afasia, disturbo cognitivo, stato confusionale, riduzione del livello di coscienza, alterazione dell'attenzione, disartria, disgrafia, encefalopatia, letargia, compromissione della memoria, alterazioni dello stato mentale, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, sonnolenza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Sindrome da rilascio di citochine

La SRC è stata segnalata nel 68,5% dei pazienti, inclusa SRC di Grado 3 nel 2,4% dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza della SRC di qualsiasi grado è stato di 8 giorni dopo la prima infusione (intervallo: 1-23 giorni) con una durata mediana di 5 giorni (intervallo: 1-21 giorni).

Nello studio FELIX, l'80% dei pazienti che hanno manifestato SRC presentava $\geq 5\%$ di blasti nel BM al momento della linfodeplezione, con il 39% dei pazienti che presentava $>75\%$ di blasti nel BM. Le manifestazioni di SRC più comuni tra i pazienti che hanno manifestato SRC includevano febbre (68,5%), ipotensione (25,2%) e ipossia (11,8%).

La maggior parte dei pazienti ha manifestato SRC tra la prima e la seconda infusione di Aucatzyl. Nel 64,3% degli 87 pazienti che hanno manifestato SRC, la sindrome si è verificata tra la prima, e la seconda infusione di Aucatzyl, con un tempo mediano all'insorgenza di 6 giorni (intervallo: 3-9 giorni). Il tempo mediano all'insorgenza dopo la seconda infusione era di 2 giorni (intervallo: 1-2 giorni). Il trattamento primario per la SRC era tocilizumab (75,9%), con i pazienti che ricevevano anche corticosteroidi (22,9%) e altre terapie anticitochiniche (13,8%), vedere paragrafo 4.4.

Linfoistocitosi emofagocitica (HLH)/sindrome da attivazione macrofagica (MAS)

HLH/MAS, che include reazioni severe e potenzialmente letali, può verificarsi dopo il trattamento con Aucatzyl. HLH/MAS è stata segnalata nell'1,6% dei pazienti e includeva eventi di Grado 3 e Grado 4 con un tempo di insorgenza rispettivamente al Giorno 22 e al Giorno 41. Un paziente ha manifestato un evento ICANS concomitante dopo l'infusione di Aucatzyl (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome di tossicità associata a cellule effettrici immunitarie

L'ICANS è stata segnalata in 29 pazienti (22,8%). ICANS di grado ≥ 3 si è verificata in 9 pazienti (7,1%) dopo il trattamento con Aucatzyl. Un paziente (1,1%) ha manifestato ICANS di Grado 4. I sintomi più comuni includevano stato confusionale (9,4%) e tremore (4,7%).

Nello studio FELIX, la maggior parte dei pazienti che ha manifestato ICANS (89,7%) e tutti i pazienti che hanno manifestato ICANS di Grado ≥ 3 presentavano $>5\%$ di blasti nel loro BM al momento del trattamento linfodepletivo. Tra i pazienti che hanno manifestato ICANS di Grado ≥ 3 , 5 pazienti presentavano $>75\%$ di blasti nel BM.

Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi ICANS è stato di 12 giorni (intervallo: 1-31 giorni) con una durata mediana di 8 giorni (intervallo: 1-53 giorni). Il tempo mediano all'insorgenza di eventi ICANS dopo la prima infusione e prima della seconda infusione era di 8 giorni (intervallo: 1-10 giorni) e di 6,5 giorni (intervallo: 2-22 giorni) dopo la seconda infusione. L'insorgenza di ICANS dopo la seconda infusione si è verificata nella maggior parte dei pazienti (62,1%).

Ventiquattro pazienti hanno ricevuto il trattamento per ICANS. Tutti i pazienti trattati hanno ricevuto corticosteroidi a elevato dosaggio e 12 pazienti hanno ricevuto antiepilettici a scopo profilattico (vedere paragrafo 4.4).

Citopenia prolungata

Nel gruppo di sicurezza (N = 127), il tempo mediano dal giorno dell'infusione di Aucatzyl al recupero dei neutrofili a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ e $\geq 1 \times 10^9/l$ (in base alle conte allo screening) era rispettivamente di 0,8 mesi e 1,9 mesi.

Citopenie di Grado ≥ 3 al mese 1 dopo l'infusione sono state osservate nel 68,5% dei pazienti e includevano neutropenia (57,5%) e trombocitopenia (52,0%). Citopenie di Grado 3 o superiore al Mese 3 dopo l'infusione di Aucatzyl sono state osservate nel 21,3% dei pazienti e includevano neutropenia (13,4%) e trombocitopenia (13,4%) (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni

Nel 70,9% dei pazienti si sono verificate infezioni in seguito all'infusione di Aucatzyl (tutti i gradi). Le infezioni non-COVID-19 di Grado 3 o 4 si sono verificate nel 44,9% dei pazienti, comprese infezioni da patogeni non specificati (24,4%), batteri (11,0%), sepsi (10,2%), infezioni da virus (5,5%) e da funghi (4,7%).

Infezioni fatali da patogeni non specificati sono state segnalate nello 0,8% dei pazienti. Sepsis fatale si è verificata nel 3,9% dei pazienti.

Neutropenia febbrile di Grado 3 o superiore è stata osservata nel 23,6% dei pazienti dopo l'infusione di Aucatzyl e poteva essere concomitante con SRC (vedere paragrafo 4.4).

Ipogammaglobulinemia

Ipogammaglobulinemia è stata riportata nel 9,4% dei pazienti trattati con Aucatzyl, compresi 2 casi (1,6%) di ipogammaglobulinemia di Grado 3 (vedere paragrafo 4.4).

Immunogenicità

L'immunogenicità umorale di Aucatzyl è stata misurata utilizzando un saggio per il rilevamento di anticorpi anti-farmaco contro Aucatzyl. Nello studio FELIX, l'8,7% dei pazienti è risultato positivo agli anticorpi CAR anti-CD19 pre-infusione. Gli anticorpi CAR anti-CD19 indotti dal trattamento sono stati rilevati nell'1,6% dei pazienti. Non vi è alcuna evidenza che la presenza di anticorpi CAR anti-CD19 preesistenti o post-infusione influenzi l'efficacia, la sicurezza, l'espansione iniziale e la persistenza di Aucatzyl.

L'immunogenicità cellulare di Aucatzyl è stata misurata utilizzando un saggio immunoassorbente a spot legato a un enzima per la rilevazione delle risposte delle cellule T, misurate mediante produzione di interferone gamma (IFN- γ), per l'intera lunghezza di CAR anti-CD19. Solo il 3,1% (3/96) dei pazienti è risultato positivo alla lettura di immunogenicità cellulare (IFN- γ) post-infusione. Non vi è alcuna evidenza che l'immunogenicità cellulare influisca sulla cinetica dell'espansione iniziale e della persistenza di Aucatzyl, né sulla sicurezza o sull'efficacia di Aucatzyl.

Neoplasie secondarie maligne

Sono stati segnalati casi riportanti le seguenti reazioni avverse dopo il trattamento con altri prodotti a base di cellule T CAR, che potrebbero verificarsi anche dopo il trattamento con Aucatzyl: neoplasia secondaria maligna originato dalle cellule T.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici, sono stati osservati episodi di sovradosaggio alla somministrazione della prima dose nel 3,9% dei pazienti. Tutti e 5 i pazienti presentavano un elevato carico tumorale e avrebbero dovuto ricevere una prima dose di 10×10^6 ma hanno ricevuto una dose più elevata compresa tra 68 e 103×10^6 cellule T CAR. SRC, ICANS e HLH, che hanno incluso eventi severi, sono stati osservati in pazienti che hanno manifestato sovradosaggio. In caso di sospetto sovradosaggio, qualsiasi reazione avversa deve essere trattata in conformità alle linee guida fornite (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, terapia genica e cellulare antineoplastica, codice ATC: L01XL12.

Meccanismo d'azione

Obecabtagene autoleucel è un'immunoterapia autologa costituita dalle cellule T del paziente geneticamente modificate per esprimere il recettore chimerico dell'antigene (CAR) che riconosce in maniera mirata le cellule che esprimono CD19 tramite il dominio di legame dell'ibridoma murino CAT13.1E10 (CAT). Il coinvolgimento di cellule T CAR-positive anti-CD19 (CAT) in maniera mirata con cellule che esprimono CD19, come le cellule tumorali e le cellule B normali, porta all'attivazione delle cellule T CAR-positive anti-CD19 (CAT) e alla segnalazione a valle attraverso il dominio CD3-zeta. La proliferazione e la persistenza da parte delle cellule T CAR-positive anti-CD19 (CAT) dopo l'attivazione sono potenziate dalla presenza del dominio di co-stimolazione 4-1BB. Questo legame a CD19 determina l'attività antitumorale e l'uccisione delle cellule target che esprimono CD19.

Gli studi dimostrano che obecabtagene autoleucel ha una rapida velocità di dissociazione di $3,1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ del suo dominio di legame di CD19.

Effetti farmacodinamici

I livelli sierici di citochine come IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ e i fattori stimolanti le colonie di macrofagi granulociti sono stati valutati prima e fino a 3 mesi dopo l'infusione

di obecabtagene autoleucel. Al giorno 28 dell'infusione di obecabtagene autoleucel è stato osservato un picco di aumento delle citochine plasmatiche e i livelli sono tornati al basale entro il mese 3.

A causa dell'effetto on target di obecabtagene autoleucel, si prevede un periodo di aplasia dei linfociti B.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di obecabtagene autoleucel si basano sui risultati dello studio FELIX (numero EU CT 2024-512903-38-00), uno studio in aperto, multicentrico, a braccio singolo di Fase Ib/II su obecabtagene autoleucel in pazienti adulti affetti da LLA-B r/r.

L'esito primario della Coorte IIA era il tasso di remissione completa complessiva definito come percentuale di pazienti che raggiungevano la remissione completa (CR) o la remissione completa con recupero ematologico incompleto (CRi) valutato da un Comitato di revisione della risposta indipendente (IRRC) e gli esiti secondari includevano la durata della remissione (DOR), il tasso di remissione completa (CRR) e la percentuale di pazienti che raggiungevano una risposta negativa alla malattia minima residua (MRD).

I pazienti nello studio pivotal erano adulti (≥ 18 anni) con LLA B CD19+ r/r, presenza di $\geq 5\%$ di blasti nel BM allo screening ed espressione di CD19 confermata dopo terapia con blinatumomab. Lo stato recidivante o refrattario è stato definito come segue: malattia refrattaria primaria, prima recidiva dopo una remissione con durata ≤ 12 mesi, leucemia linfoblastica acuta (LLA) r/r dopo 2 o più linee precedenti di terapia sistemica o LLA r/r insorta almeno più di 3 mesi dopo HSCT allogenico. I pazienti con LLA positiva per il cromosoma Philadelphia erano idonei se erano intolleranti o non avevano risposto a 2 linee di qualsiasi inibitore della tirosin-chinasi (TKI) o a una linea di TKI di seconda generazione, o se la terapia con TKI era controindicata. Sono stati esclusi i pazienti con precedente terapia mirata a CD19 diversa da blinatumomab. Il trattamento consisteva in chemioterapia linfodepletiva seguita da obecabtagene autoleucel come infusione a dose frazionata con una dose target totale di 410×10^6 cellule T vitali CAR-positive anti-CD19 (vedere paragrafo 4.2).

Nella Coorte pivotal IIA, 113 pazienti sono stati sottoposti a leucaferesi (gruppo di leucaferesi) e 94 (83,2%) pazienti sono stati trattati con almeno un'infusione di obecabtagene autoleucel (gruppo d'infusione): 19 pazienti hanno interrotto la terapia senza ricevere l'infusione per motivi correlati al decesso (12 pazienti), reazione avversa (sepsi neutropenica correlata alla malattia di base [1 paziente]) e decisione del medico (1 paziente). Cinque dei 113 pazienti sottoposti a leucaferesi (4,4%) non hanno ricevuto l'infusione di obecabtagene autoleucel a causa di problemi correlati alla produzione.

L'età mediana dei 94 pazienti infusi era di 50 anni; tra loro, 83 pazienti erano di età pari o superiore a 26 anni. La distribuzione sessuale dei pazienti di sesso maschile e femminile infusi con obecabtagene autoleucel era equa, con 47 maschi e 47 femmine. Settanta pazienti erano caucasici (74,5%), 29 pazienti (30,9%) erano di popolazione ispanica o latina (Tabella 5).

Ottantotto pazienti (93,6%) hanno ricevuto una terapia ponte (per esempio, chemioterapia, inotuzumab ozogamicin, TKI) tra leucaferesi e chemioterapia linfodepletiva per controllare il carico tumorale. Tutti i pazienti hanno ricevuto l'infusione di obecabtagene autoleucel il giorno 1 e sono stati ricoverati almeno fino al Giorno 10.

Tabella 5: Caratteristiche demografiche e correlate alla malattia al basale per lo studio FELIX (Coorte IIA)

	Gruppo d'infusione (N = 94)	Gruppo di leucaferesi (N = 113)
Età mediana, intervallo (anni)	50 (20 – 81)	49 (20 – 81)
Categoria d'età (anni), n (%)		
≥18 anni e ≤25 anni	11 (11,7)	13 (11,5)
>25 anni	83 (88,3)	100 (88,5)
Sesso, n (M/F)	47M/47F	61M/52F
Gruppo etnico, n (%)		
Caucasica	70 (74,5)	87 (77,0)
Stato positivo per il cromosoma Philadelphia (BCR-ABL positivo), n (%)	25 (26,6)	26 (23,0)
Mediana delle linee di trattamento precedenti, n (intervallo)	2 (1 – 6)	2 (1 – 6)
≥3 linee precedenti, n (%)	29 (30,9)	35 (31,0)
Refrattari all'ultima linea di terapia precedente, n (%)	51 (54,3)	60 (53,1)
Precedente HSCT, n (%)	36 (38,3)	43 (38,1)
Precedente trattamento con blinatumomab, n (%)	33 (35,1)	42 (37,2)
Precedente trattamento con inotuzumab, n (%)	30 (31,9)	37 (32,7)
% di blasti nel BM alla linfodeplezione, mediana (intervallo)	43,5 (0 – 100)	43,5 (0 – 100)
% di blasti nel BM alla linfodeplezione, n (%)		
>75%	30 (31,9)	30 (26,5)
da >20% a 75%	27 (28,7)	27 (23,9)
da 5 a 20%	14 (14,9)	14 (12,4)
<5%	23 (24,5)	23 (20,4)
Mancanti	0	19 (16,8)
Malattia extramidollare alla linfodeplezione, n (%)	19 (20,2)	21 (18,6)

ABL = leucemia murina di Abelson; BCR = regione di raggruppamento dei punti di rottura; BM; = midollo osseo; F = femmina; HSCT = trapianto di cellule staminali ematopoietiche; M = maschio.

L'analisi di efficacia primaria è stata condotta in pazienti che hanno ricevuto almeno un'infusione di obecabtagene autoleucel (set d'infusione) nella Coorte pivotal IIA dello studio FELIX (Tabella 6). Dei 94 pazienti nel gruppo d'infusione, la dose mediana ricevuta era di 410×10^6 cellule T vitali CAR-positivo anti-CD19 (intervallo: $10\text{-}480 \times 10^6$ cellule T vitali CAR-positivo anti-CD19). Ottantacinque pazienti (90,4%) hanno ricevuto la dose target totale di 410×10^6 cellule T vitali CAR-positivo anti-CD19. Sei pazienti (6,4%) hanno ricevuto solo la prima dose, principalmente a causa di reazioni avverse (3,2%), malattia progressiva (1,1%), problemi correlati alla produzione (1,1%) e decesso (1,1%). Il tempo mediano di produzione dalla ricezione della leucaferesi alla certificazione del prodotto era di 20 giorni (intervallo: 17-43 giorni) e il tempo mediano dalla leucaferesi all'infusione di obecabtagene autoleucel era di 35,5 giorni (intervallo: 25-92 giorni). Il follow-up mediano (durata dalla prima infusione alla data di cut-off dei dati del 07-feb-2024) era di 20,25 mesi (intervallo: 13-30 mesi).

L'esito secondario "tasso di negatività alla MRD" tra i soggetti con tasso di remissione complessiva (ORR = CR o CRi) è stato valutato mediante sequenziamento di nuova generazione, reazione a catena della polimerasi e citometria a flusso.

Tabella 6: Analisi di efficacia (Coorte IIA)

	Gruppo d'infusione (N = 94)	Gruppo di leucaferesi (N = 113)
Tasso di remissione complessiva (ORR: CR + CRi)		
n (%)	72 (76,6)	72 (63,7)
IC al 95% (%)	(66,7, 84,7)	(54,1, 72,6)
Remissione completa (CR) in qualsiasi momento		
n (%)	52 (55,3)	55 (48,7)
IC al 95% (%)	(44,7, 65,6)	(39,2, 58,3)
Tasso di negatività alla MRD tra CR o CRi (NGS/PCR/citometria a flusso)^a		
N ^b	72	72
n (%)	64 (88,9)	64 (88,9)
IC al 95% (%)	(79,3, 95,1)	(79,3, 95,1)
Durata della remissione (DOR)		
N ^b	72	72
Mediana in mesi ^c	14,06	14,06
IC al 95% (range in mesi)	(8,18, NS)	(8,18, NS)

BM = midollo osseo; BOR = migliore risposta complessiva dopo l'infusione di Auctatzyl; IC = intervallo di confidenza; CR = remissione completa; CRi = remissione completa con recupero incompleto delle conte; DOR = durata della remissione; FACS = separazione cellulare attivata da fluorescenza; MRD = malattia residua minima; IRRC = Comitato di revisione della risposta indipendente; NS = non stimabile; NGS = sequenziamento di nuova generazione ORR; tasso di remissione complessiva; PCR = reazione a catena della polimerasi; SCT = trapianto di cellule staminali.

^a Pazienti in remissione con BM MRD-negativo mediante ClonoSEQ NGS/PCR/FACS centrale secondo valutazione del IRRC.

^b Pazienti che hanno raggiunto la BOR di CR o CRi.

^c Con censura per SCT e altra nuova terapia antitumorale.

Tra i pazienti di età pari o superiore a 26 anni nel gruppo che ha ricevuto l'infusione (N = 83), l'ORR è stato del 78,3% (IC al 95% [intervallo di confidenza]: 67,9, 86,6) con un tasso di CR del 57,8% (IC al 95%: 46,5, 68,8). La DOR mediana era di 14,1 mesi (IC al 95%: 8,1, NS [non stimabile] nei pazienti rispondenti).

Tra i pazienti che hanno ricevuto la dose totale raccomandata di 410×10^6 cellule T vitali CAR-positive, il tasso di ORR era dell'81,2% con un tasso di CR del 61,2%. La DOR mediana era di 14,1 mesi (IC al 95%: 8,2, NS) nei pazienti rispondenti. Per 9 pazienti (9,6%) che non hanno ricevuto la dose target, compresi 6 pazienti che hanno ricevuto solo la prima dose, il tasso di ORR era del 33,3% con un tasso di CR dello 0%. La DOR mediana era di 5,2 mesi (IC al 95%: NS, NS) nei pazienti rispondenti (CRi).

Per i pazienti che hanno ricevuto entrambe le dosi (N = 88; 93,6%), i pazienti che hanno ricevuto una prima dose più bassa di 10×10^6 cellule ($>20\%$ blasti nel BM, elevato carico tumorale, N=56) presentavano un ORR numericamente inferiore (75,0%; IC al 95%: 61,6, 85,6) rispetto ai pazienti che hanno ricevuto una prima dose più elevata di 100×10^6 cellule ($\leq 20\%$ blasti nel BM, basso carico tumorale, N = 32) (87,5%; IC al 95%: 71,0, 96,5). La DOR mediana era di 12,5 mesi (IC al 95%: 7,1, NS) nei pazienti rispondenti che ricevevano una prima dose inferiore di 10×10^6 cellule e 14,2 mesi (IC al 95%: 10,7, NE) nei pazienti rispondenti che ricevevano una prima dose più elevata di 100×10^6 cellule.

Tra i pazienti che hanno manifestato recidiva prima dell'inizio di nuove terapie antitumorali, il 46,4% ha manifestato recidiva negativa per CD19, il 10,7% ha manifestato recidiva mista per CD19, il 42,9% ha manifestato recidiva positiva per CD19.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Auctatzyl in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per LLA B. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Cinetica cellulare

La farmacocinetica (PK) di obecabtagene autoleucel è stata valutata in 94 pazienti con LLA-B r/r CD19+ che ricevevano una dose mediana di 410×10^6 cellule T vitali CAR-positive anti-CD19 (intervallo: $10-480 \times 10^6$ cellule T vitali CAR-positive anti-CD19).

Un'espansione rapida si verificava dopo l'infusione della prima dose nella maggior parte dei pazienti e continuava dopo la seconda dose fino al tempo mediano al raggiungimento dell'espansione massima al picco (T_{max}) corrispondente al giorno 14 (intervallo: 2-55 giorni).

Il calo delle concentrazioni di CAR T è iniziato poco dopo il giorno 28 e ha raggiunto una concentrazione stabilizzata dal mese 6; con una massima persistenza osservata a 27,7 mesi.

Un alto livello di espansione è stato generalmente osservato indipendentemente dallo stato di risposta (CR/CRi rispetto a non-CR/non-CRi). In totale, l'84,6% (22/26) dei pazienti con remissione in corso presentava persistenza di CAR T in corso all'ultima valutazione di laboratorio.

Tabella 7: Riepilogo dei parametri PK nel sangue periferico in base alla BOR (Coorte IIA, gruppo d'infusione)

Parametro metrica	Pazienti che hanno raggiunto la migliore risposta complessiva		Totale dei pazienti (N = 94)
	CR/CRi (N = 72)	Non CR/CRi (N = 22)	
C_{max} (copie/ μ g DNA)			
N	72	22	94
Media geometrica (Geo-CV%)	117 381 (206,0)	107 465 (832,7)	114 982 (287,6)
Intervallo (min - max)	2 120-478 000	129-600 000	129-600 000
T_{max} (giorni)			
N	72	22	94
Mediana	14	17	14
Intervallo (min - max)	2-55	6-28	2-55
$AUC_{(0-28)}$ (copie/ μ g DNA*giorni)			
N	68	14	82
Media geometrica (Geo-CV%)	1 089 908 (236,0)	1 404 899 (186,4)	1 138 188 (225,6)
Intervallo (min - max)	17 900-6 730 000	176 000-7 230 000	17 900-7 230 000

$AUC_{(0-28d)}$ = area sotto la curva concentrazione-tempo dal giorno 0 al giorno 28; BOR = migliore risposta complessiva; C_{max} = concentrazione massima; CR = remissione completa; CRi = remissione completa con recupero incompleto delle conte; DNA = acido desossiribonucleico; Geo-CV% = coefficiente geometrico di variazione; PK = farmacocinetica; T_{max} = tempo alla concentrazione massima.

I pazienti che hanno ricevuto una prima dose frazionata di 10×10^6 cellule (>20% blasti) hanno dimostrato una maggiore espansione delle cellule CAR T (C_{max} e AUC_{0-28g}) rispetto ai pazienti che hanno ricevuto una prima dose frazionata di 100×10^6 cellule ($\leq 20\%$ blasti). A loro volta, i pazienti con elevata espansione tendevano a presentare tassi più elevati di SRC e ICANS. Pertanto, un elevato carico tumorale è il principale fattore di rischio per l'insorgenza di SRC e ICANS.

Nello studio FELIX, il peso corporeo mediano era di 75,75 kg (range: 42,6-230,6 kg). Il profilo PK era paragonabile tra i pazienti con peso corporeo inferiore (<75,75 kg) e superiore ($\geq 75,75$ kg).

Popolazioni speciali

Il sesso o l'età (al di sotto di 65 anni, tra 65 e 74 anni e tra 75 e 84 anni) non hanno avuto un impatto significativo sulla PK di Aucatzyl (C_{max} , AUC_{0-28d} o persistenza).

I dati nella popolazione non bianca (Tabella 5) sono troppo limitati per trarre conclusioni sull'impatto della gruppo etnico sui parametri PK.

Non sono stati condotti studi sulla compromissione epatica e renale di Aucatzyl.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Aucatzyl contiene cellule T umane geneticamente modificate pertanto, non vi sono test *in vitro* rappresentativi, modelli *ex vivo* o modelli *in vivo* in grado di riprodurre accuratamente le caratteristiche tossicologiche del prodotto di origine umana. Pertanto, non sono stati condotti studi tossicologici tradizionali utilizzati per lo sviluppo di medicinali.

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità o genotossicità con Aucatzyl. Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti di Aucatzyl su fertilità, riproduzione e sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Edetato disodico.

Soluzione salina tamponata con fosfato (PBS): potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, disodio fosfato, potassio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

Soluzione di albumina umana.

Dimetilsolfossido (DMSO).

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

6 mesi a $\leq -150^\circ\text{C}$.

Una volta scongelato: 1 ora a temperatura ambiente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Aucatzyl deve essere conservato in vapori di azoto liquido ($\leq -150^\circ\text{C}$) e deve rimanere congelato fino al momento in cui il paziente è pronto per il trattamento, in modo da garantire la disponibilità di cellule vitali per la somministrazione al paziente. Il medicinale scongelato non deve essere ricongelato. Il prodotto non deve essere irradiato prima o durante l'uso, in quanto ciò potrebbe causarne l'inattivazione.

Per le condizioni di conservazione e la durata dopo lo scongelamento del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Sacca/sacche per infusione in etilene vinil acetato con una provetta di riempimento sigillata e 2 porte per punta disponibili, contenente/i 10-20 mL (sacche da 50 mL) o 30-70 mL (sacche da 250 mL) di dispersione cellulare. Un singolo regime di trattamento include 3 o più sacche per infusione per la dose totale di 410×10^6 cellule T vitali CAR-positive anti-CD19. Ogni sacca per infusione è confezionata singolarmente all'interno di un involucro esterno in una cassetta metallica. Le cassette metalliche sono confezionate in un kit modulare di confezionamento criogenico ModPak. In un solo ModPak possono essere inserite fino a 4 cassette. Possono essere necessari due ModPak per trasportare il numero massimo di 7 cassette.

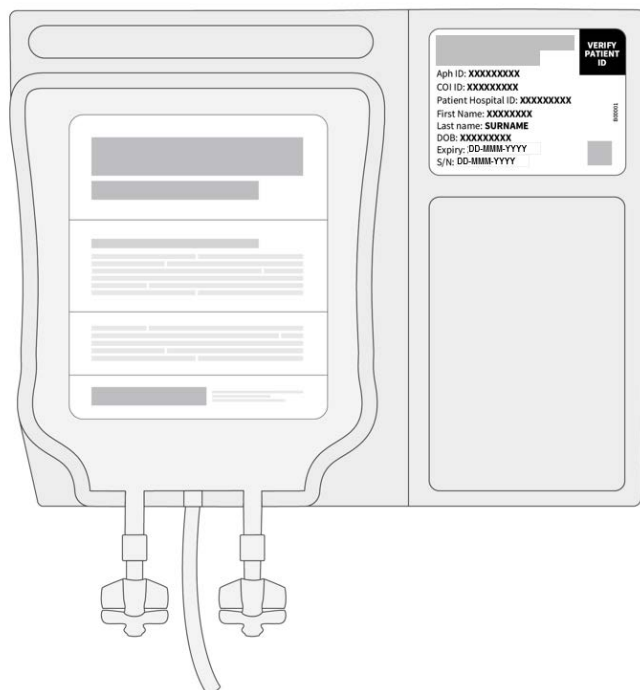
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto non deve essere irradiato prima o durante l'uso, in quanto ciò potrebbe causarne l'inattivazione.

Ricezione e conservazione di Aucatzyl

- Aucatzyl viene fornito nella fase di vapore di un contenitore per il trasporto in condizioni criogeniche in azoto liquido ($\leq -150^\circ\text{C}$).
- Confermare l'identità del paziente. Aprire il contenitore per il trasporto in condizioni criogeniche, recuperare il RfIC e la/e cassetta/e di metallo. Aprire la cassetta metallica (o le cassette) per recuperare le sacche per infusione nel loro involucro esterno trasparente. L'identità del paziente deve corrispondere agli identificativi del paziente sul RfIC di Aucatzyl situato all'interno del contenitore per il trasporto in condizioni criogeniche e sulle etichette delle sacche per infusione (vedere Figura 2).
- Il tempo trascorso fuori dall'ambiente di azoto liquido in fase di vapore deve essere mantenuto al minimo assoluto per evitare lo scongelamento prematuro del prodotto (si raccomanda di non superare i 90 secondi).
- Quando l'identità del paziente non corrisponde al RfIC o all'etichetta: non infondere il prodotto. Contattare Autolus al numero 00800 0825 0829 in caso di discrepanze tra le etichette e gli identificativi del paziente.
- Conservare la sacca (o le sacche) per infusione nella/e cassetta/e metallica/e, trasferire Aucatzyl alla fase di vapore ad accesso controllato presso il centro di azoto liquido per la conservazione a $\leq -150^\circ\text{C}$ (fino a quando non si è pronti per il trasferimento, lo scongelamento e l'infusione).

Figura 2: Identificativi specifici del paziente



Identificativi specifici del paziente:

ID dell'aferesi
ID della catena di identità
ID ospedale
Nome del paziente
Data di nascita del paziente

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Aucatzyl deve essere trasportato all'interno del centro di trattamento in contenitori chiusi, ermetici e a prova di perdita.

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane geneticamente modificate. Gli operatori sanitari che manipolano Aucatzyl devono prendere le opportune precauzioni (indossare guanti, indumenti protettivi e protezione per gli occhi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Pianificazione prima della preparazione di Aucatzyl

Il RfIC specifico per il lotto del paziente e il calendario di programmazione delle somministrazioni saranno forniti nel contenitore per il trasporto in condizioni criogeniche.

Confermare che gli identificativi del paziente sul RfIC e sulle sacche di infusione corrispondano (vedere Figura 2).

1. Assicurarsi che i risultati della valutazione del BM del paziente siano disponibili (vedere paragrafo 4.2, Valutazione del midollo osseo).
2. Il calendario di programmazione delle somministrazioni di Aucatzyl, fornito con il RfIC, aiuta a determinare il regime posologico appropriato da somministrare il giorno 1 (3 giorni [± 1 giorno] dopo il completamento della chemioterapia linfodepletiva) e il giorno 10 (± 2 giorni). Registrare le seguenti informazioni sul calendario di programmazione delle somministrazioni:
 - a. Percentuale di blasti risultante dalla valutazione del BM del paziente.
 - b. Numero/i di serie della sacca/delle sacche di Aucatzyl, numero di tipo di sacca richiesto per ciascuna dose e volume specificato da somministrare tramite siringa (per la dose 10×10^6) trascritti dal RfIC.
3. La compilazione del calendario di programmazione delle somministrazioni di Aucatzyl guiderà il medico curante rispetto al numero di sacche e alla rispettiva dose richiesta, e alla preparazione di Aucatzyl per la dose del Giorno 1 e del Giorno 10 (± 2 giorni), vedere Figura 1.

Trasferimento e scongelamento prima dell'infusione

- Utilizzando come guida il calendario di programmazione delle somministrazioni compilato, trasferire SOLO la cassetta (o le cassette)/la sacca (o le sacche) per infusione richiesta/e per lo specifico giorno di somministrazione dalla conservazione in sito nella fase di vapore dell'azoto liquido in un apposito recipiente a tenuta (ovvero, un contenitore per il trasporto in condizioni criogeniche in fase di vapore dell'azoto liquido, che mantenga la temperatura $\leq -150^{\circ}\text{C}$) per il trasporto al luogo di scongelamento della sacca.
- Trasferire le cassette richieste una alla volta, confermando i numeri di serie della sacca di Aucatzyl e gli identificativi del paziente sull'etichetta di ciascuna sacca per infusione (vedere Figura 2).
- Il tempo trascorso fuori dall'ambiente di azoto liquido in fase di vapore deve essere mantenuto al minimo assoluto per evitare lo scongelamento prematuro del prodotto (si raccomanda di non superare i 90 secondi).
- Se è stata richiesta più di una sacca per infusione in un dato giorno di somministrazione, scongelare una alla volta le singole sacche per infusione; non rimuovere le sacche successive dalla conservazione in azoto liquido a fase di vapore ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) fino al completamento dell'infusione della sacca precedente.
- Lasciare la sacca per infusione di Aucatzyl nell'involucro esterno, scongelarla a 37°C utilizzando un bagno termostatico o un dispositivo di scongelamento fino a quando nella sacca per infusione non è più visibile nessun agglomerato congelato. Ogni sacca deve essere massaggiata delicatamente fino a quando le cellule non siano scongelate. Lo scongelamento di ciascuna sacca per infusione richiede da 2 a 8 minuti. Rimuovere la sacca dal bagno termostatico o dal dispositivo di scongelamento immediatamente dopo il completamento dello scongelamento. Rimuovere con cautela la sacca per infusione dall'involucro esterno facendo attenzione a evitare danni alla sacca e agli accessi.
- Miscelare delicatamente il contenuto della sacca per disperdere agglomerati di materiale cellulare e somministrare immediatamente al paziente.
- Non ricongelare o refrigerare il prodotto scongelato.

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

In caso di esposizione accidentale, seguire le linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana. Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente a contatto con Aucatzyl devono essere decontaminati con un disinfettante appropriato.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e tutti i materiali che sono stati a contatto con Aucatzyl (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach, 4
79576 Weil am Rhein
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1951/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-
AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A
CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Autolus Limited
(The Nucleus)
Marshgate
Stevenage SG1 1FR
Regno Unito

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Elementi chiave:

Disponibilità di tocilizumab e certificazione del centro

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantirà che gli ospedali e i relativi centri associati che dispensano Aucatzyl siano certificati in conformità al programma di distribuzione controllato concordato nei modi seguenti:

- Garantendo l'immediato accesso in loco a tocilizumab al paziente prima dell'infusione di Aucatzyl. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non sia disponibile, il centro di trattamento deve avere accesso a misure alternative adeguate alternative a tocilizumab per trattare la SRC.
- Garantendo che gli operatori sanitari (HCP) coinvolti nel trattamento di un paziente abbiano completato il programma formativo.

Strumenti di consulenza sulla formazione/sicurezza

Prima del lancio di Aucatzyl in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato dei materiali formativi con l'autorità nazionale competente.

Guida per l'operatore sanitario

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ciascuno Stato membro in cui è commercializzato Aucatzyl, tutti gli HCP che si prevede prescrivano, dispensino e somministrino Aucatzyl ricevano una guida per:

- monitorare e gestire la SRC e i segni e sintomi neurologici
- monitorare e gestire l'ICANS
- garantire che le reazioni avverse serie che suggeriscono SRC o ICANS siano segnalate in modo adeguato e opportuno
- assicurarsi che vi sia un accesso immediato 24 ore su 24 a tocilizumab, un inibitore del recettore dell'IL-6, prima dell'infusione di Aucatzyl. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non sia disponibile, il centro di trattamento deve avere accesso a misure adeguate alternative a tocilizumab per trattare la SRC
- fornire informazioni sul rischio di sovradosaggio e di errori terapeutici
- fornire informazioni sul rischio di neoplasia secondaria maligna originata da cellule T
- fornire informazioni sulla sicurezza e l'efficacia negli studi di follow-up a lungo termine e sull'importanza di contribuire a tali studi

Scheda per il paziente

Per informare e spiegare ai pazienti:

- i rischi della SRC e dell'ICANS, associate ad Aucatzyl
- la necessità di riferire immediatamente i sintomi al proprio medico curante
- la necessità di rimanere in prossimità del luogo (entro 2 ore di viaggio) in cui è stato ricevuto Aucatzyl per almeno 4 settimane dopo l'infusione di Aucatzyl
- che il paziente non può donare organi o sangue
- la necessità di portare sempre con sé la scheda per il paziente

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Aucatzyl in pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio di follow-up a lungo termine di pazienti precedentemente trattati con obecabtagene autoleucel, in conformità a un protocollo concordato.	30 giugno 2039
Studio di sicurezza non interventistico post-autorizzativo: al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Aucatzyl in pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio prospettico sulla base dei dati di un registro.	30 giugno 2045

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-bis del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Aucatzyl in pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dello studio clinico FELIX, uno studio in aperto, a braccio singolo di fase Ib/II su obecabtagene autoleucel in pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria.	30 giugno 2029
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Aucatzyl in pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati di uno studio prospettico, non interventistico volto a valutare l'efficacia e la sicurezza sulla base dei dati dello stesso registro usato per caratterizzare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Aucatzyl, in conformità a un protocollo concordato.	31 luglio 2030

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA MODPAK

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aucatzyl 410×10^6 cellule dispersione per infusione.
obecabtagene autoleucel (cellule T CAR+ vitali).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Cellule T umane autologhe arricchite trasdotte *ex vivo* con un vettore lentivirale per esprimere un recettore dell'antigene chimerico (CAR) anti-CD19.

Questo prodotto contiene cellule di origine umana.

Contiene: 410×10^6 cellule T CAR+ vitali a una concentrazione lotto-dipendente.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: disodio edetato, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, disodio fosfato, potassio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili, dimetilsolfossido, soluzione di albumina umana. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione.

La dose target può essere fornita in uno o due ModPaks. Ogni ModPak può contenere fino a 4 cassette con diverse configurazioni di sacche.

Confezione 1/1

Confezione 1/2.

Confezione 2/2.

Leggere il certificato di rilascio per l'infusione prima dell'uso.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Leggere il certificato di rilascio per l'infusione prima dell'uso.

Fare riferimento al calendario di programmazione delle somministrazioni per indicazioni sul regime posologico appropriato specifico per il paziente.

Uso endovenoso.

STOP Verificare l'ID paziente.

NON utilizzare filtri per leucodeplezione.

NON irradiare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Spedire e conservare in fase di vapore dell'azoto liquido $\leq -150^{\circ}\text{C}$. Utilizzare entro 1 ora dallo scongelamento. Non ricongelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule umane. Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione dei rifiuti di materiale di origine umana.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Autolus Gmbh
Im Schwarzenbach, 4
79576 Weil am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1951/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

ID Aph:
ID COI:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

19. INFORMAZIONI SULLA CATENA DI APPROVVIGIONAMENTO
--

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONTENITORE ESTERNO (CASSETTA)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aucatzyl 410×10^6 cellule dispersione per infusione.
obecabtagene autoleucel (cellule T CAR+ vitali).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Cellule T umane autologhe arricchite trasdotte *ex vivo* con un vettore lentivirale per esprimere un recettore dell'antigene chimerico (CAR) anti-CD19.

Questo prodotto contiene cellule di origine umana.

Contiene:

$\leq 100 \times 10^6$ cellule T CAR+ vitali a una concentrazione lotto-dipendente.

100×10^6 cellule T CAR+ vitali a una concentrazione lotto-dipendente.

$\leq 300 \times 10^6$ cellule T CAR+ vitali a una concentrazione lotto-dipendente.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: disodio edetato, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, disodio fosfato, potassio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili, dimetilsolfossido, soluzione di albumina umana. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione.

Configurazione sacca 10×10^6 .
10 mL per sacca.

Configurazione sacca 100×10^6 .
10-20 mL per sacca.

La dose può essere sospesa in una o più sacche per infusione.

Configurazione sacca 100×10^6 .
30-70 mL per sacca.

Configurazione sacca 300×10^6 .
30-70 mL per sacca.

La dose può essere sospesa in una o più sacche per infusione.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Estrarre il volume specificato tramite siringa (Configurazione sacca 10×10^6)
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Leggere il certificato di rilascio per l'infusione prima dell'uso.

Fare riferimento al calendario di programmazione delle somministrazioni per indicazioni sul regime posologico appropriato specifico per il paziente.

Uso endovenoso.

STOP Verificare l'ID paziente.

NON utilizzare filtri per leucodeplezione.

NON irradiare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI
--

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO
--

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Spedire e conservare in fase di vapore di azoto liquido $\leq -150^{\circ}\text{C}$. Utilizzare entro 1 ora dallo scongelamento. Non ricongelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Questo prodotto contiene cellule umane. Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione dei rifiuti di materiale di origine umana.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Autolus Gmbh
Im Schwarzenbach, 4
79576 Weil am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/25/1951/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

ID Aph:
ID COI:
ID ospedale:
Primo:
Ultimo:
Data di nascita (DOB):
S/N:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SACCA PER INFUSIONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Aucatzyl 410×10^6 cellule dispersione per infusione.
obecabtagene autoleucel (cellule T CAR+ vitali).
Uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Estrarre il volume specificato tramite siringa (Configurazione sacca 10×10^6).

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Leggere il certificato di rilascio per l'infusione prima dell'uso.
NON utilizzare filtri per leucodeplezione.
NON irradiare.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

ID Aph:
ID COI:
ID ospedale:
Primo:
Ultimo:
DOB:
S/N:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Configurazione sacca 10×10^6 .
10 mL per sacca.
Contiene: $\leq 100 \times 10^6$ cellule T CAR+ vitali.

Configurazione sacca 100×10^6 .
10-20 mL per sacca.
Contiene: $\leq 100 \times 10^6$ cellule T CAR+ vitali.
La dose può essere sospesa in una o più sacche per infusione.

Configurazione sacca 100×10^6 .
30-70 mL per sacca.
Contiene: 100×10^6 cellule T CAR+ vitali.

Configurazione sacca 300×10^6 .
30-70 mL per sacca.

Contiene: $\leq 300 \times 10^6$ cellule T CAR+ vitali.
La dose può essere sospesa in una o più sacche per infusione.

6. ALTRO

STOP Verificare l'ID paziente.

Solo per uso autologo.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CERTIFICATO DI RILASCIO PER L'INFUSIONE (RfIC) INCLUSO CON CIASCUNA SPEDIZIONE PER UN PAZIENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aucatzyl 410×10^6 cellule dispersione per infusione.
obecabtagene autoleucel (cellule T CAR+ vitali).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Cellule T umane autologhe arricchite trasdotte *ex vivo* con un vettore lentivirale per esprimere un recettore dell'antigene chimerico (CAR) anti-CD19.

3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ E DOSE DEL MEDICINALE

Dose target	410×10^6 cellule T vitali CAR-positive anti-CD19
--------------------	---

Configurazione sacca: 10×10^6 cellule T vitali CAR-positive anti-CD19 (sacca blu)		
Numero di serie della sacca DP		
Numero di sacche per dose di 10×10^6	1	Sacca
Volume per sacca	10	mL
Numero di cellule T vitali CAR-positive anti-CD19 nella sacca		$\times 10^6$
Volume da somministrare tramite siringa da fornire 10×10^6 cellule T vitali CAR-positive anti-CD19		mL

Configurazione sacca: 100×10^6 cellule T vitali CAR-positive anti-CD19 (sacca arancione)		
Numero(i) di serie della sacca DP		
Numero di sacche necessarie per la dose di 100×10^6		Sacca/sacche
Volume per sacca		mL
Numero di cellule T vitali CAR-positive anti-CD19 in ciascuna sacca		$\times 10^6$
Volume da somministrare tramite infusione	Sacca/sacche intera/e	

Configurazione sacca: 300×10^6 cellule T vitali CAR-positive anti-CD19 (sacca rossa)		
Numero(i) di serie della sacca DP		
Numero di sacche necessarie per la dose di 300×10^6		Sacca/sacche
Volume per sacca		mL
Numero di cellule T vitali CAR-positive anti-CD19 in ciascuna sacca		$\times 10^6$
Volume da somministrare tramite infusione	Sacca/sacche intera/e	

4. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso.

STOP Verificare l'ID paziente.

NON utilizzare filtri per leucodeplezione.

NON irradiare.

Fare riferimento al calendario di programmazione delle somministrazioni per indicazioni sul regime posologico appropriato specifico per il paziente.

5. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Conservare questo documento per averlo a disposizione al momento della preparazione per la somministrazione di Aucatzyl.

Solo per uso autologo.

Per qualsiasi richiesta urgente, contattare Autolus Patient Scheduling al numero 00800 0825 0829

6. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Spedire e conservare in fase di vapore di azoto liquido ($\leq -150^{\circ}\text{C}$).

Utilizzare entro 1 ora dallo scongelamento.

Non refrigerare o ricongelare il medicinale scongelato.

7. DATA DI SCADENZA

Data di scadenza del prodotto:

8. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione dei rifiuti di materiale di origine umana.

9. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

ID della catena di identità (CoI): CHG2344

Codice unico europeo:

Identificativo dell'aferesi:

ID paziente in ospedale:

Nome del paziente:

Iniziale secondo nome del paziente:

Cognome del paziente:

Data di nascita:

10. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Autolus GmbH

Im Schwarzenbach, 4
79576 Weil am Rhein
Germania

11. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/25/1951/001

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

Aucatzyl 410 × 10⁶ cellule dispersione per infusione obecabtagene autoleucel (cellule T CAR+ vitali).

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima della somministrazione di questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le consegnerà una Scheda di allerta per il paziente. La legga attentamente e segua le istruzioni che vi sono contenute.
- Mostri sempre la Scheda di allerta per il paziente al medico o all'infermiere in occasione delle visite o se va in ospedale.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga immediatamente al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Aucatzyl e a cosa serve.
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Aucatzyl.
3. Come viene somministrato Aucatzyl.
4. Possibili effetti indesiderati.
5. Come conservare Aucatzyl.
6. Contenuto della confezione e altre informazioni.

1. Cos'è Aucatzyl e a cosa serve

Aucatzyl è un prodotto di terapia genica che contiene il principio attivo obecabtagene autoleucel. Il medicinale è prodotto appositamente per lei dalle sue cellule T. Le cellule T sono un tipo di globuli bianchi importanti per il corretto funzionamento del sistema immunitario (difese dell'organismo).

Aucatzyl è un medicinale antitumorale utilizzato negli adulti di età pari o superiore a 26 anni per trattare la leucemia linfoblastica acuta a cellule B (LLA B), un tipo di tumore del sangue che colpisce i globuli bianchi del midollo osseo chiamati linfoblasti B. Viene utilizzato quando il suo tumore si è ripresentato (recidivante) o non è migliorato con il trattamento precedente (refrattario).

Il principio attivo di aucatzyl, obecabtagene autoleucel, contiene le cellule T del paziente che sono state geneticamente modificate in laboratorio in modo da produrre una proteina chiamata recettore dell'antigene chimerico (CAR). CAR può legarsi a un'altra proteina sulla superficie delle cellule tumorali chiamata CD19. Quando a un paziente viene somministrata un'infusione (fleboclisi) di Aucatzyl, le cellule T modificate si attaccano alle cellule tumorali e le uccidono, aiutando così a eliminare il tumore dall'organismo.

Se ha domande su come agisce Aucatzyl o sul motivo per cui questo medicinale le è stato prescritto, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima della somministrazione di Aucatzyl

Non deve esserle somministrato Aucatzyl:

- Se è allergico ad uno qualsiasi dei componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se ritiene di essere allergico/a, chiedi consiglio al medico.
- Se non può ricevere il trattamento, chiamato chemioterapia linfodepletiva, che viene utilizzato per ridurre il numero di globuli bianchi nel sangue (vedere anche paragrafo 3, Come viene somministrato Aucatzyl).

Avvertenze e precauzioni

Aucatzyl è costituito dai suoi globuli bianchi e deve essere somministrato solo a lei (uso autologo).

I pazienti trattati con Aucatzyl possono sviluppare nuovi tumori. Sono stati segnalati casi di pazienti che hanno sviluppato tumori a cellule T dopo il trattamento con medicinali simili. Parli con il medico se manifesta qualsiasi nuovo gonfiore delle ghiandole (linfonodi) o alterazioni della pelle, come nuove eruzioni cutanee o noduli.

Esami e controlli

Prima della somministrazione di Aucatzyl

Il medico eseguirà dei controlli per decidere in che modo deve essere somministrato Aucatzyl o se ha bisogno di medicinali aggiuntivi (vedere anche paragrafo 3, Come viene somministrato Aucatzyl). In base agli esiti degli esami, il medico potrebbe ritardare o modificare i trattamenti programmati con Aucatzyl.

Il medico eseguirà i seguenti esami e controlli:

- Controllerà se lei ha problemi ai polmoni, al cuore, al fegato o ai reni.
- Ricercherà eventuali segni di infezione; qualsiasi infezione sarà trattata prima della somministrazione di Aucatzyl.
- Verificherà l'eventuale presenza di segni e sintomi di malattia del trapianto contro l'ospite (graft versus host disease, GvHD) se lei è stato/a sottoposto/a a un trapianto di cellule staminali (una procedura in cui il midollo osseo di un paziente viene sostituito per formare nuovo midollo osseo) negli ultimi 3 mesi. La GvHD si verifica quando le cellule trapiantate attaccano il corpo, causando sintomi quali eruzione cutanea, nausea, vomito, diarrea e sangue nelle feci.
- Controllerà eventuali malattie che interessano il sistema nervoso centrale. Ciò include patologie come epilessia, ictus, lesioni traumatiche cerebrali gravi o malattie mentali negli ultimi 3 mesi.
- Controllerà se il suo tumore sta peggiorando. I sintomi del peggioramento del tumore possono includere febbre, sensazione di debolezza, sanguinamento delle gengive e lividi.
- Controllerà se il tumore si è diffuso al cervello.
- Controllerà il suo sangue per verificare la presenza di acido urico e il numero di cellule tumorali presenti nel sangue. Ciò indicherà la probabilità che lei sviluppi una condizione chiamata sindrome da lisi tumorale. Potrebbero esserle somministrati dei farmaci per aiutare a prevenire la malattia.
- Controllerà la presenza di infezione da epatite B, epatite C o HIV. Potrebbe dover ricevere un trattamento per una qualsiasi di queste infezioni prima di poter ricevere Aucatzyl.
- Verifichi se ha ricevuto una vaccinazione nelle 6 settimane precedenti o se ha in programma di riceverne una nei prossimi mesi.

Informi il medico o l'infermiere prima della somministrazione di Aucatzyl se una qualsiasi delle condizioni sopra indicate la riguarda o se non è sicuro/a.

Dopo la somministrazione di Aucatzyl

Informi immediatamente il medico o l'infermiere o richieda immediatamente assistenza d'emergenza se presenta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- Febbre e brividi, pressione sanguigna bassa e bassi livelli di ossigeno nel sangue che possono causare sintomi quali battito cardiaco accelerato o irregolare e respiro affannoso. Questi possono essere segni di un problema serio chiamato sindrome da rilascio di citochine (SRC). Vedere paragrafo 4 per altri sintomi della SRC.
- Perdita di coscienza o riduzione del livello di coscienza, tremori involontari, convulsioni, difficoltà a parlare, eloquio disarticolato e difficoltà di comprensione dell'eloquio. Questi possono essere segni di problemi al sistema nervoso chiamati sindrome di tossicità associata a cellule effettrici immunitarie (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS).
- Sensazione di calore, febbre, tremolii o brividi, mal di gola o ulcere della bocca. Questi possono essere segni di un'infezione che può essere causata da bassi livelli di globuli bianchi chiamati neutrofili.
- Sensazione di estrema stanchezza, debolezza e respiro affannoso. Questi possono essere segni di bassi livelli di globuli rossi (anemia).
- Sanguinamento o maggiore facilità alla formazione di lividi. Questi possono essere segni di bassi livelli nel Suo sangue delle piastrine, componenti che favoriscono la coagulazione del sangue (trombocitopenia).

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra indicate (o se non è sicuro/a), si rivolga al medico o all'infermiere.

Per ridurre al minimo i rischi di cui sopra, lei sarà monitorato/a quotidianamente per gli effetti indesiderati per 14 giorni dopo la prima infusione. Il medico deciderà con quale frequenza lei sarà monitorato/a dopo i primi 14 giorni e continuerà il monitoraggio per almeno le 4 settimane successive. Il suo medico potrebbe dover somministrare medicinali aggiuntivi per controllare gli effetti indesiderati, per esempio glucocorticosteroidi, tocilizumab e/o antibiotici.

Il medico controllerà regolarmente le sue conte ematiche, in quanto il numero di cellule del sangue potrebbe diminuire o potrebbe rimanere basso qualora già lo sia.

Per almeno 4 settimane resti in relativa prossimità (entro 2 ore di viaggio) al centro di trattamento in cui è stato somministrato Aucatzyl. Vedere paragrafo 3.

Le sarà chiesto di arruolarsi in uno studio o registro di follow-up a lungo termine per comprendere meglio gli effetti a lungo termine di Aucatzyl.

Non doni sangue, organi, tessuti o cellule per il trapianto.

Bambini e adolescenti

Aucatzyl non deve essere usato in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e aucatzyl

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico o l'infermiere prima della somministrazione di Aucatzyl se:

- sta assumendo eventuali medicinali che indeboliscono il sistema immunitario, come i corticosteroidi, poiché questi medicinali possono interferire con l'effetto di Aucatzyl.
- ha ricevuto in precedenza un trattamento mirato alla proteina CD19.

Vaccinazioni

Non deve ricevere alcuni vaccini chiamati vaccini vivi:

- Nelle 6 settimane prima di sottoporsi ad un breve ciclo di chemioterapia (chiamata chemioterapia linfodepletiva) per preparare il suo corpo a ricevere Aucatzyl.
- Durante il trattamento con Aucatzyl.
- Dopo il trattamento, mentre il sistema immunitario si sta riprendendo.

Si rivolga al suo medico se ha bisogno di sottoporsi a eventuali vaccinazioni.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima della somministrazione di questo medicinale. Questo perché gli effetti di Aucatzyl nelle donne in gravidanza o che allattano al seno non sono noti e ciò potrebbe nuocere al feto o al lattante.

Le sarà effettuato un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento. Aucatzyl deve essere somministrato solo se il risultato dimostra che lei non è incinta. Deve usare un metodo contraccettivo durante il trattamento con Aucatzyl. Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza dopo il trattamento con Aucatzyl, si rivolga immediatamente al medico.

Guida di veicoli e utilizzo di strumenti e macchinari

Non guidi veicoli, usi strumenti o macchinari o partecipi ad attività che richiedono attenzione per almeno 8 settimane dopo l'infusione. Aucatzyl può causare problemi come alterazione o riduzione dello stato di coscienza, confusione e convulsioni (crisi convulsive). Vedere paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati.

Aucatzyl contiene sodio, potassio e dimetilsolfossido (DMSO)

Questo medicinale contiene 1 131 mg di sodio (componente principale del sale da cucina/da tavola) nella dose totale. Questo equivale al 57% dell'assunzione massima giornaliera di sodio raccomandata con la dieta per un adulto.

Questo medicinale contiene 39 mg di potassio per dose. Da tenere in considerazione in pazienti con ridotta funzionalità renale o in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

Aucatzyl contiene anche DMSO che può causare gravi reazioni allergiche.

3. Come viene somministrato Aucatzyl

Prelievo delle cellule del suo sangue per la produzione di Aucatzyl

Aucatzyl viene prodotto dai suoi stessi globuli bianchi.

- Il medico le preleverà del sangue utilizzando un tubicino (catetere) inserito in una vena.
- Alcuni dei suoi globuli bianchi saranno separati dal suo sangue e il sangue rimanente sarà reintrodotto nel suo corpo. Questa procedura è chiamata "leucaferesi" e può richiedere da 3 a 6 ore.
- I suoi globuli bianchi vengono utilizzati per produrre Aucatzyl appositamente per lei. Ciò può richiedere circa 21 giorni.

Altri medicinali che le saranno somministrati prima di Aucatzyl

- Dal Giorno 6 al Giorno 3 prima della somministrazione di Aucatzyl, le sarà somministrato un tipo di trattamento chiamato chemioterapia linfodepletiva. Ciò consentirà ai linfociti T modificati in Aucatzyl di moltiplicarsi nel suo corpo dopo la somministrazione di Aucatzyl. È possibile che il trattamento con Aucatzyl venga ritardato, a seconda di come lei reagisce alla chemioterapia.
- È necessaria una valutazione del midollo osseo prima di iniziare la chemioterapia linfodepletiva per determinare la quantità di Aucatzyl da somministrare nella prima e seconda infusione.
- Circa 30 minuti prima della somministrazione di Aucatzyl le saranno somministrati paracetamolo e difenidramina (un antiallergico). Questo serve a prevenire le reazioni all'infusione e la febbre.

Come viene somministrato Aucatzyl

Aucatzyl le sarà somministrato in un centro di trattamento da un medico esperto nell'utilizzo di questo medicinale.

- Il suo medico verificherà che Aucatzyl sia stato preparato dal suo stesso sangue controllando che le informazioni di identificazione del paziente sulla sacca per infusione di Aucatzyl corrispondano alle sue informazioni personali.
- Aucatzyl viene somministrato per infusione (fleboclisi) in una vena.
- Aucatzyl le sarà somministrato mediante 2 infusioni separate da circa 9 giorni per raggiungere la dose target totale. La prima infusione durerà non più di 10 minuti. Se nota eventuali effetti indesiderati, informi immediatamente il suo medico. La seconda infusione durerà solitamente meno di un'ora.
- La quantità di Aucatzyl somministrata nella prima e seconda infusione dipenderà dall'entità della sua leucemia. La dose di obecabtagene autoleucel somministrata nella prima e seconda infusione viene aggiustata in base alla gravità della sua leucemia. Tuttavia, la dose target totale rimane invariata indipendentemente da quanto sia avanzata la sua leucemia.

Chieda al medico o all'infermiere se ha dubbi su come le viene somministrato Aucatzyl.

Dopo la somministrazione della prima dose di Aucatzyl

- Rimanga in prossimità del centro di trattamento (entro 2 ore di viaggio) per almeno 4 settimane.
- Lei sarà monitorato/a ogni giorno per 14 giorni dopo la prima infusione in modo che il medico possa controllare che il trattamento stia funzionando e, se necessario, aiutarla con eventuali effetti indesiderati, come SRC, ICANS o infezioni (vedere paragrafo 2, Avvertenze e precauzioni).
- Il suo medico valuterà se la sua seconda dose di Aucatzyl procederà come programmato. Se sta manifestando eventuali sintomi seri, la seconda dose potrebbe dover essere posticipata o il trattamento potrebbe dover essere interrotto. Anche dopo la seconda dose dovrà essere monitorato/a ogni giorno per 14 giorni dopo l'infusione per verificare la presenza di possibili effetti collaterali come nella prima infusione.

Se salta un appuntamento

Se salta un appuntamento, chiami il medico o l'ospedale il più presto possibile per fissare un altro appuntamento.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Aucatzyl può causare effetti indesiderati che possono essere gravi o potenzialmente letali. **Informi immediatamente il medico** se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati dopo l'infusione di Aucatzyl:

Molto comune: possono interessare più di 1 persona su 10

- Febbre e brividi, pressione sanguigna bassa, bassi livelli di ossigeno nel sangue che possono causare sintomi quali battito cardiaco accelerato o irregolare e respiro affannoso. Questi possono essere segni di un problema serio chiamato sindrome da rilascio di citochine (SRC). Altri sintomi della sindrome da rilascio di citochine sono nausea, vomito, diarrea, stanchezza, dolore muscolare, dolore articolare, gonfiore, mal di testa, insufficienza cardiaca, polmonare e renale e lesione del fegato.
- Perdita di coscienza o riduzione del livello di coscienza, tremori involontari, convulsioni, difficoltà a parlare, eloquio disarticolato e difficoltà di comprensione dell'eloquio. Questi possono essere segni di problemi al sistema nervoso chiamati sindrome di tossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS).
- Sensazione di calore, febbre, brividi o tremolii, ulcere della bocca o mal di gola. Questi possono essere segni di infezione.
- Sensazione di estrema stanchezza, debolezza e respiro affannoso. Questi possono essere segni di bassi livelli di globuli rossi (anemia).
- Livelli anormalmente bassi di neutrofili (neutropenia), un tipo di globuli bianchi che possono aumentare il rischio di infezione.
- Sanguinamento o maggiore facilità alla formazione di lividi. Questi possono essere segni di bassi livelli di piastrine, componenti che aiutano il sangue a coagulare (trombocitopenia).

Se dopo aver ricevuto Aucatzyl manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati di cui sopra, **richieda assistenza medica urgente**.

Altri possibili effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati sono elencati di seguito. Se questi effetti indesiderati diventano gravi, o se è preoccupato/a, informi immediatamente il medico.

Molto comune: possono interessare più di 1 persona su 10

- basso numero di globuli bianchi (leucopenia)
- bassi livelli di linfociti, un tipo di globuli bianchi (linfopenia)
- neutropenia con febbre (neutropenia febbrile)
- sensazione di malessere (nausea)
- stitichezza
- diarrea
- mal di pancia (dolore addominale)
- vomito
- mal di testa
- funzione cerebrale anormale (encefalopatia)
- capogiro
- febbre (piressia)
- battito cardiaco accelerato (tachicardia)
- pressione sanguigna bassa (ipotensione)
- sanguinamento (emorragia)
- dolore
- stanchezza (affaticamento)
- gonfiore (edema)

- tosse
- appetito ridotto
- dolore articolare (dolore muscoloscheletrico)
- eruzione cutanea
- infezione micotica (causata da funghi)
- perdita di peso.
- problemi di coagulazione del sangue (coagulopatia)
- alti livelli di ferritina sierica, una proteina che immagazzina ferro nel corpo (iperferritinemia)
- aumento degli enzimi epatici osservato negli esami del sangue

Comune: possono interessare fino a 1 persona su 10

- brividi
- accumulo di globuli bianchi, danni agli organi, tra cui midollo osseo, fegato e milza e distruzione di altre cellule del sangue (linfocitopenia emofagocitica)
- bassi livelli di immunoglobuline (anticorpi) nel sangue che portano a un alto rischio di infezione (ipogammaglobulinemia)
- infiammazione del rivestimento della bocca (stomatite)
- battito cardiaco irregolare (aritmia)
- insufficienza cardiaca (del cuore)
- reazione correlata all'infusione, compresi sintomi quali febbre, brividi, eruzione cutanea o difficoltà respiratorie
- tremori incontrollati o contrazioni in una o più parti del corpo (tremore)
- confusione (delirio)

Lo sviluppo di nuovi tipi di tumore che iniziano nelle cellule T (tumori secondari maligni originati dalle cellule T) è stato segnalato in pazienti che utilizzano altri medicinali CAR-T.

Informi il medico se manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati sopra. Se questi effetti indesiderati diventano seri o gravi, o se è preoccupato/a, informi immediatamente il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Aucatzyl

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente ai medici.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della sacca di infusione dopo 'Scad'.

Conservare e trasportare in congelatore nella fase di vapore di azoto liquido $\leq -150^{\circ}\text{C}$. Non scongelare il prodotto fino a quando non è pronto per l'uso. Periodo di validità dopo lo scongelamento: 1 ora.

Non ricongelare.

Non usi questo medicinale se la sacca per infusione è danneggiata o presenta perdite.

Seguire le linee guida locali sulla manipolazione dei rifiuti di materiale di origine umana per il medicinale non utilizzato o il materiale di scarto.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Aucatzyl

Il principio attivo è obecabtagene autoleucel. Il farmaco è confezionato in 3 o più sacche per infusione contenenti un totale target di 410×10^6 cellule T vitali CAR-positive anti-CD19 per consentire un regime di dose frazionata.

Gli altri componenti sono edetato disodico, dimetilsolfossido (DMSO), soluzione di albumina umana e tampone fosfato salino (PBS), costituito da potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, disodio fosfato, potassio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2, Aucatzyl contiene sodio, potassio e dimetilsolfossido (DMSO)).

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane geneticamente modificate.

Descrizione dell'aspetto di Aucatzyl e contenuto della confezione

Aucatzyl è una dispersione cellulare per infusione da incolore a giallo pallido, molto opalescente. È fornito in 3 o più sacche per infusione confezionate singolarmente all'interno di un involucro esterno in una cassetta metallica. Le cassette metalliche sono imballate in un ModPak, che viene trasportato in un contenitore per il trasporto in condizioni criogeniche.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach, 4
79576 Weil am Rhein
Germania

Tel: 00800 0825 0829 (numero verde, questo numero è valido in tutti i Paesi dell'UE)

Produttore

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Germania

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni".

Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari (vedere paragrafo 6.6 dell’RCP):

Aucatzyl è destinato all’uso autologo.

Il trattamento consiste in una dose frazionata per infusione contenente una dispersione di cellule T vitali CAR-positive anti-CD19 in 3 o più sacche per infusione.

La dose target di Aucatzyl è di 410×10^6 cellule T vitali CAR-positive anti-CD19 fornite in 3 o più sacche per infusione.

Il regime di trattamento consiste in una dose frazionata per l’infusione da somministrare il giorno 1 e il giorno 10 (± 2 giorni):

- Il regime posologico sarà determinato dal carico tumorale valutato in base alla percentuale di blasti nel midollo osseo (BM) da un campione ottenuto entro 7 giorni prima dell’inizio della linfodeplezione (vedere paragrafo seguente - “Valutazione del midollo osseo”).
- Inoltre, consultare il certificato di rilascio per l’infusione (RfIC) e il calendario di programmazione delle somministrazioni per le conte cellulari e i volumi effettivi da infondere e per selezionare il regime posologico appropriato.

Confermare la disponibilità di Aucatzyl prima di iniziare il regime di chemioterapia linfodepletiva (vedere paragrafo 4.4 dell’RCP). Il tempo di produzione (tempo dalla ricezione della leucaferesi alla certificazione del prodotto) è di circa 20 (intervallo: 17-43) giorni.

I pazienti devono essere rivalutati clinicamente prima della somministrazione della chemioterapia linfodepletiva e di Aucatzyl per garantire che siano idonei alla terapia.

Ricezione e conservazione di Aucatzyl:

- Aucatzyl viene fornito direttamente al laboratorio di terapia cellulare associato al centro di infusione nella fase di vapore di un contenitore per il trasporto in condizioni criogeniche in azoto liquido ($\leq -150^\circ\text{C}$).
- L’identità del paziente deve corrispondere agli identificativi del paziente sul RfIC e sull’etichetta della sacca per infusione di Aucatzyl.
- **Confermare l’identità del paziente sulle sacche per infusione con gli identificativi del paziente sul contenitore per il trasporto in condizioni criogeniche**, vedere Figura 1. Contattare Autolus al numero 00800 0825 0829 in caso di discrepanze tra le etichette e gli identificativi del paziente.
- Mantenendo la sacca (o le sacche) per infusione nella cassetta (o nelle cassette) di metallo, trasferire Aucatzyl alla fase di vapore ad accesso controllato di azoto liquido in loco per la conservazione a $\leq -150^\circ\text{C}$ (fino a quando non sarà pronto per lo scongelamento e la somministrazione).
- **Il tempo trascorso fuori dall’ambiente di azoto liquido in fase di vapore deve essere mantenuto al minimo assoluto per evitare lo scongelamento prematuro del prodotto (si raccomanda di non superare i 90 secondi).**

Somministrazione

Seguire rigorosamente le istruzioni per la somministrazione per ridurre al minimo gli errori di somministrazione.

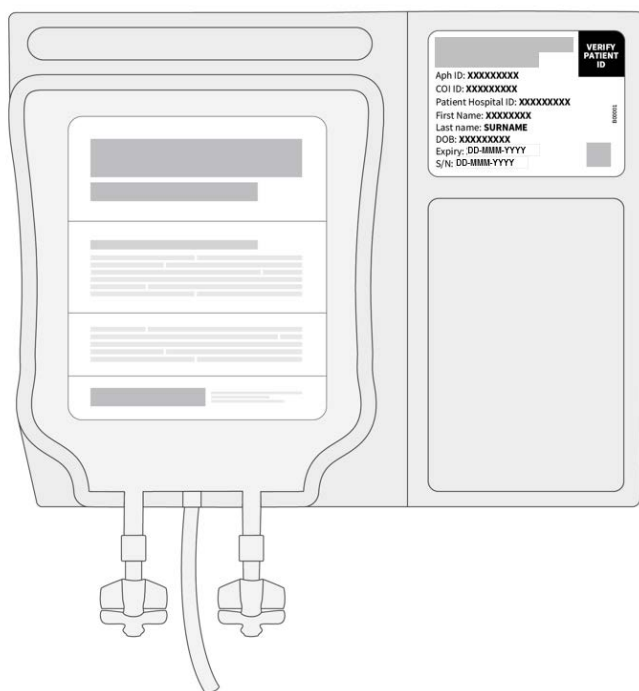
Aucatzyl è solo per uso autologo. L’identità del paziente deve corrispondere agli identificativi del paziente sulla sacca per infusione di Aucatzyl. Non infondere Aucatzyl se le informazioni sull’etichetta specifica del paziente non corrispondono a quelle del paziente previsto.

Preparazione del paziente per l'infusione di Aucatzyl

Valutazione del midollo osseo

Deve essere disponibile una valutazione del midollo osseo (BM) eseguita su un campione biotico e/o aspirato ottenuto entro 7 giorni prima dell'inizio della chemioterapia linfodepletiva. La valutazione del BM sarà utilizzata per determinare il regime posologico di Aucatzyl: Regime di elevato carico tumorale se la percentuale di blasti è $>20\%$ o regime di basso carico tumorale se la percentuale di blasti è $\leq 20\%$, vedere Figura 2.

Figura 1: Identificativi specifici del paziente



Identificativo specifico del paziente:

ID dell'aferesi
ID delle catene di identità
ID paziente in ospedale
Nome del paziente
Data di nascita del paziente

Se i risultati della valutazione del BM non sono conclusivi:

- Ripetere la biopsia o l'aspirato (ma solo una volta). NOTA: ripetere la biopsia o l'aspirato solo prima della chemioterapia linfodepletiva.
- Se i risultati rimangono inconcludenti, procedere con il regime di elevato carico tumorale (ovvero, la somministrazione della dose di 10×10^6 il giorno 1) secondo il regime posologico frazionato di Aucatzyl aggiustato per il carico tumorale.

Figura 2: Regime posologico frazionato aggiustato per il carico tumorale

Regime posologico di elevato carico tumorale

(Blasti nel midollo osseo $>20\%$ o inconcludente)

Giorno 1		Giorno 10 (± 2 giorni)
dose di 10×10^6 somministrata tramite siringa*	➔	dose di 100×10^6 somministrata tramite infusione con sacca ⁺ e dose di 300×10^6 somministrata tramite infusione con sacca ⁺

Regime posologico di basso carico tumorale (Blasti midollari $\leq 20\%$)

Giorno 1		Giorno 10 (± 2 giorni)
dose di 100×10^6 somministrata tramite infusione con sacca ⁺		dose di 10×10^6 somministrata tramite siringa* e dose di 300×10^6 somministrata tramite infusione con sacca ⁺

* Fare riferimento al RfIC per il volume esatto da somministrare tramite siringa. La configurazione della sacca 10×10^6 cellule T vitali CAR-positive anti-CD19 contiene un volume aggiuntivo, pertanto è importante prelevare solo il volume specificato.

+ Le dosi di 100×10^6 e 300×10^6 saranno sospese in una o più sacche per infusione.

Terapia ponte

La terapia ponte può essere presa in considerazione in base alla scelta del medico prescrittore prima dell'infusione per ridurre il carico tumorale o stabilizzare la malattia.

Pretrattamento (chemioterapia linfodepletiva)

- Confermare la disponibilità di Aucatzyl prima di iniziare la chemioterapia linfodepletiva. Il tempo di produzione (tempo dalla ricezione della leucaferesi alla certificazione del prodotto) è di circa 20 (intervallo: 17-43) giorni.
- Somministrare il regime di chemioterapia linfodepletiva prima dell'infusione di Aucatzyl: fludarabina (FLU) $30 \text{ mg/m}^2/\text{die}$ per via endovenosa (e.v.) e ciclofosfamide (CY) $500 \text{ mg/m}^2/\text{die}$ e.v.. FLU e CY saranno somministrati insieme per 2 giorni e fludarabina in monoterapia il terzo e il quarto giorno (dose totale: FLU 120 mg/m^2 ; CY $1\,000 \text{ mg/m}^2$). Per le modifiche della dose di ciclofosfamide e fludarabina, vedere i corrispondenti Riassunti delle caratteristiche del prodotto di ciclofosfamide e fludarabina.
- La ripetizione del trattamento con chemioterapia linfodepletiva in pazienti che non potevano ricevere la dose di Aucatzyl il Giorno 1 come programmato, potrebbe essere presa in considerazione qualora vi fosse un ritardo della dose di Aucatzyl superiore a 10 giorni. La chemioterapia linfodepletiva non deve essere ripetuta dopo la somministrazione della prima dose di Aucatzyl. Infondere Aucatzyl 3 giorni (± 1 giorno) dopo il completamento della chemioterapia linfodepletiva (giorno 1), consentendo un washout minimo di 48 ore.

Il trattamento con Aucatzyl deve essere ritardato in alcuni gruppi di pazienti a rischio. La ripetizione del trattamento con chemioterapia linfodepletiva in pazienti che non potevano ricevere la dose di Aucatzyl il Giorno 1 come programmato, potrebbe essere presa in considerazione qualora vi fosse un ritardo della dose di Aucatzyl superiore a 10 giorni. Potrebbe essere necessario ritardare la seconda dose frazionata per gestire le tossicità.

Premedicazione

- Per ridurre al minimo il rischio di una reazione all'infusione, premedicare i pazienti con paracetamolo ($1\,000 \text{ mg}$ per via orale) e difenidramina da $12,5$ a 25 mg e.v. o per via orale (o medicinali equivalenti) prima dell'infusione di Aucatzyl. L'uso profilattico di corticosteroidi sistemici non è raccomandato.

Preparazione di Aucatzyl

Prima della somministrazione, si deve confermare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni univoche del paziente presenti sulla sacca per infusione di Aucatzyl e sul RfIC presentate nel Portale per la programmazione Autolus; il RfIC sarà inoltre fornito nel contenitore per il trasporto

in condizioni criogeniche. Il numero totale di sacche per infusione di Aucatzyl da somministrare deve essere confermato anche con le informazioni specifiche del paziente presenti sul RfIC.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Aucatzyl deve essere trasportato all'interno della struttura in contenitori chiusi, ermetici e a prova di perdita.

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane geneticamente modificate. Gli operatori sanitari che manipolano Aucatzyl devono prendere le opportune precauzioni (indossare guanti, indumenti protettivi e occhiali protettivi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Preparazione prima della somministrazione

- Mantenere la sacca (o le sacche) per infusione nella cassetta (o nelle cassette) di metallo e trasferire Aucatzyl alla fase di vapore ad accesso controllato di azoto liquido in loco per la conservazione a $\leq -150^{\circ}\text{C}$ (fino a quando non sarà pronto per lo scongelamento e la somministrazione).
- **Il tempo trascorso fuori dall'ambiente di azoto liquido in fase di vapore deve essere mantenuto al minimo assoluto per evitare lo scongelamento prematuro del prodotto (si raccomanda di non superare i 90 secondi).**

Pianificazione prima della preparazione di Aucatzyl

Il RfIC specifico per il lotto del paziente e il calendario di programmazione delle somministrazioni saranno forniti nel contenitore per il trasporto in condizioni criogeniche e tramite il portale per la programmazione.

Confermare che gli identificativi del paziente presenti sul RfIC e sulle sacche per infusione corrispondano, Figura 1.

1. Assicurarsi che i risultati della valutazione del BM del paziente siano disponibili (vedere paragrafo 4.2 dell'RCP, Valutazione del midollo osseo).

NOTA: I risultati della valutazione dei blasti del BM del paziente saranno utilizzati per selezionare il regime posologico appropriato: Regime posologico di elevato carico tumorale se la percentuale di blasti è $>20\%$ o regime posologico di carico tumorale basso o inconcludente se la percentuale di blasti è $\leq 20\%$, vedere la Figura 2.

2. Il calendario di programmazione delle somministrazioni di Aucatzyl, fornito con il RfIC, aiuta a determinare il regime posologico appropriato da somministrare il giorno 1 (3 giorni $[\pm 1]$ giorno] dopo il completamento della chemioterapia linfo-depletiva) e il giorno 10 (± 2 giorni). Registrare le seguenti informazioni sul calendario di programmazione delle somministrazioni:
 - a. Percentuale di blasti dalla valutazione del BM del paziente.
 - b. Numero/i di serie della sacca/delle sacche di Aucatzyl, numero di tipo di sacca richiesto per ciascuna dose e volume specificato da somministrare tramite siringa (per la dose 10×10^6) trascritti dal RfIC.
3. La compilazione del calendario di programmazione delle somministrazioni di Aucatzyl guiderà il medico curante rispetto al numero di sacche e alla rispettiva dose richiesta, e alla preparazione di Aucatzyl per la dose del giorno 1 e del giorno 10 (± 2 giorni). Il RfIC fornisce maggiori informazioni ed è situato all'interno del coperchio di protezione del contenitore per il trasporto in condizioni criogeniche.

Trasferimento e scongelamento

- Utilizzando come guida il calendario di programmazione delle somministrazioni compilato, trasferire SOLO la cassetta (o le cassette)/la sacca (o le sacche) per infusione richiesta/e per lo specifico giorno di somministrazione dalla conservazione in sito nella fase di vapore dell'azoto liquido in un apposito recipiente a tenuta (ovvero, un contenitore per il trasporto in condizioni criogeniche in fase di vapore dell'azoto liquido, che mantenga la temperatura $\leq -150^{\circ}\text{C}$) per il trasporto al luogo di scongelamento della sacca.
- Trasferire una alla volta le cassette necessarie, confermando i numeri di serie della sacca di Aucatzyl e gli identificativi del paziente sull'etichetta di ciascuna sacca per infusione, vedere la Figura 1.
- **Il tempo trascorso fuori dall'ambiente di azoto liquido in fase di vapore deve essere mantenuto al minimo assoluto per evitare lo scongelamento prematuro del prodotto (si raccomanda di non superare i 90 secondi).**
- Se in un dato giorno di somministrazione è necessaria più di una sacca per infusione, scongelare una sacca alla volta. NON rimuovere le sacche successive dalla conservazione in fase di vapore dell'azoto liquido ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) fino al completamento dell'infusione della sacca precedente.
- Lasciare la sacca per infusione di Aucatzyl nell'involucro esterno, scongelarla a 37°C utilizzando un bagno termostatico o un dispositivo di scongelamento a secco fino a quando nella sacca per infusione non è più visibile nessun agglomerato congelato. Ogni sacca deve essere massaggiata delicatamente fino a quando le cellule non siano scongelate. Scongelamento di ciascuna sacca per infusione tra 2 e 8 minuti. Rimuovere la sacca dal bagno termostatico o dal dispositivo di scongelamento immediatamente dopo il completamento dello scongelamento. Rimuovere con cautela la sacca per infusione dall'involucro esterno facendo attenzione a evitare danni alla sacca e agli accessi.
- Miscelare delicatamente il contenuto della sacca per disperdere agglomerati di materiale cellulare e somministrare immediatamente al paziente.
- Non ricongelare o refrigerare il prodotto scongelato.

Istruzioni per l'infusione

Aucatzyl è solo per uso autologo ed endovenoso. Per la premedicazione e la disponibilità di tocilizumab o di un'adeguata terapia alternativa anti-IL-6 (ad esempio siltuximab), vedere paragrafo 4.2 dell'RCP.

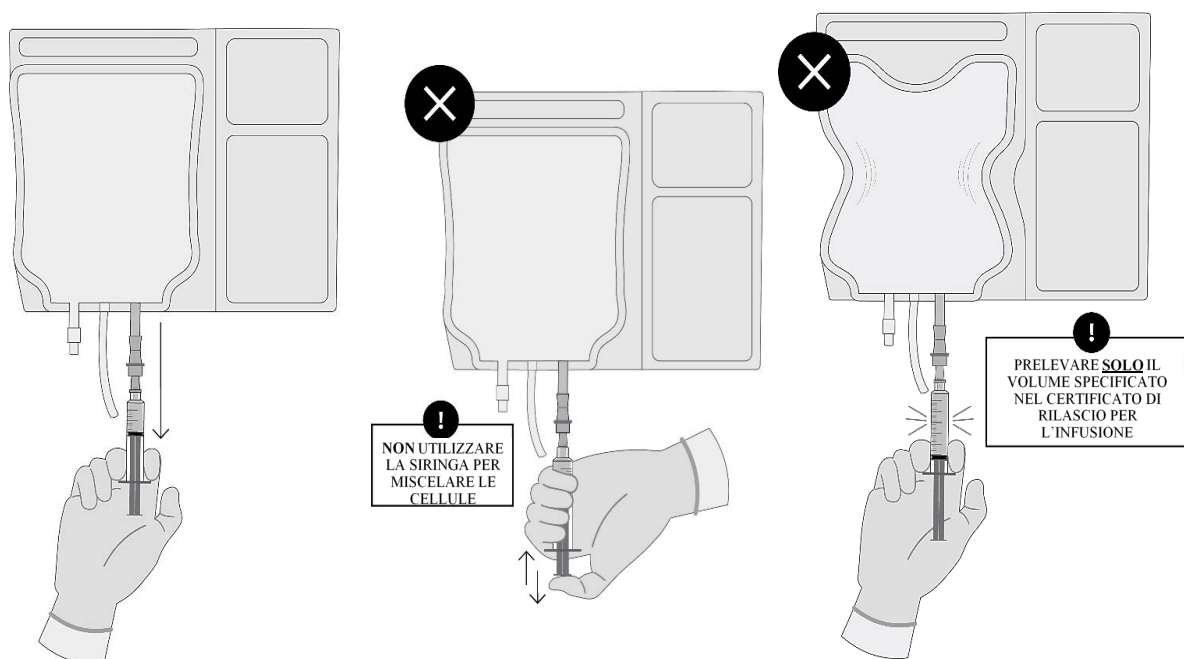
L'identità del paziente deve corrispondere agli identificativi del paziente sul certificato di rilascio per l'infusione (RfIC) e sulla sacca per infusione di Aucatzyl.

Somministrazione della dose per 10×10^6 cellule T vitali CAR-positive anti-CD19 (infusione con siringa)

La dose di 10×10^6 cellule deve essere somministrata tramite siringa, in quanto questo è l'unico modo per erogare il volume specificato sul RfIC. Il prelievo della dose di 10×10^6 cellule nella siringa deve essere effettuato come segue:

- Preparare e somministrare Aucatzyl utilizzando una tecnica asettica.
- Miscelare delicatamente il contenuto della sacca per disperdere agglomerati di materiale cellulare.
- **Il volume da somministrare per la dose di 10×10^6 è specificato nel RfIC.**
- Utilizzare la siringa con punta Luer-lock più piccola necessaria (1, 3, 5 o 10 mL) con un perforatore per sacca Luer-lock per **aspirare il volume specificato nel RfIC.**
 - o NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.
 - o NON utilizzare la siringa per miscelare le cellule, **vedere la Figura 3.**

Figura 3: Guida all'infusione con siringa per dose di 10×10^6



- Prima dell'infusione eseguire l'adescamento del tubo con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
- Una volta aspirato Aucatzyl nella siringa, verificare il volume e somministrarlo come infusione per via endovenosa (come una lenta spinta di circa 0,5 mL/minuto) attraverso una linea venosa centrale (o una linea di accesso venoso periferico di grandi dimensioni adatta ai prodotti ematologici).
- Completare l'infusione a temperatura ambiente entro 60 minuti dallo scongelamento e lavare la linea del tubo con 60 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
- Smaltire qualsiasi percentuale inutilizzata di Aucatzyl (in conformità alle linee guida locali).

Somministrazione della dose di 100×10^6 e/o 300×10^6 cellule T vitali CAR-positive anti-CD19

- Fare riferimento al RfIC e al calendario di programmazione delle somministrazioni per i seguenti dettagli:
 - o Il volume e il numero totale di cellule T vitali CAR-positive anti-CD19 contenute in ciascuna sacca per infusione.
 - o la dose da somministrare il giorno di somministrazione e il numero di sacche necessarie per somministrare la dose specificata di cellule T vitali CAR-positive anti-CD19.
 - o Se è necessaria più di una sacca, scongelare la sacca successiva solo dopo la completa somministrazione della sacca precedente.
- Prima dell'infusione eseguire l'adescamento del tubo con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
- Somministrare Aucatzyl tramite infusione endovenosa per gravità o mediante una pompa peristaltica attraverso una linea venosa centrale (o una linea di accesso venoso periferico di grandi dimensioni adatta ai prodotti ematici).
 - o **NON** utilizzare un filtro per leucodeplezione.
 - o Quando si esegue una venipuntura, si devono applicare tecniche asettiche durante la perforazione delle porte e per tutto il processo di somministrazione delle cellule.
 - o Miscelare delicatamente il contenuto della sacca durante l'infusione di Aucatzyl per disperdere gli agglomerati cellulari.
 - o Infondere l'intero contenuto della sacca per infusione di Aucatzyl a temperatura ambiente entro 60 minuti dopo lo scongelamento utilizzando una pompa peristaltica o per gravità.

Dopo l'infusione dell'intero contenuto della sacca per infusione, sciacquare la sacca con 30 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), quindi lavare la linea del tubo con 60 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

- o Ripetere i passaggi da 1 a 3 per eventuali sacche per infusione aggiuntive richieste nel giorno di somministrazione indicato. **NON** iniziare lo scongelamento della sacca successiva fino al completamento dell'infusione della sacca precedente.

Monitoraggio

- I pazienti devono essere monitorati quotidianamente per 14 giorni dopo la prima infusione per rilevare eventuali segni e sintomi di potenziale SRC, ICANS e altre tossicità.
- Dopo i primi 14 giorni il monitoraggio deve essere eseguito con una frequenza a discrezione del medico e deve proseguire almeno per le 4 settimane successive all'infusione.
- I pazienti devono essere istruiti a rimanere nelle immediate vicinanze del centro di trattamento qualificato (entro 2 ore di viaggio) per almeno 4 settimane dopo la prima infusione.

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

In caso di esposizione accidentale, seguire le linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana. Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente a contatto con Aucatzyl devono essere decontaminati con un disinfettante appropriato.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e tutti i materiali che sono stati a contatto con Aucatzyl (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).