

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aucatzyl  $410 \times 10^6$  cellen dispersie voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### 2.1 Algemene beschrijving

Aucatzyl (obecabtagene autoleucel) is een genetisch gemodificeerd autoloog celgebaseerd product dat T-cellen bevat die *ex vivo* zijn getransduceerd met behulp van een lentivirale vector waarin een anti-CD19 chimere antigeenreceptor (CAR) tot expressie wordt gebracht, bestaande uit een murien anti-CD19 single-chain variabel fragment (scFv) gekoppeld aan een 4-1BB co-stimulerend domein en een CD3-zeta-signaaldomein.

### 2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke patiëntspecifieke infusiezak met Aucatzyl bevat obecabtagene autoleucel in een batchafhankelijke concentratie van autologe T-cellen die genetisch zijn gemodificeerd om een anti-CD19 chimere antigeenreceptor (CAR-positieve levensvatbare T-cellen) tot expressie te brengen. Het geneesmiddel is verpakt in 3 of meer infuuszakken die een celdispersie voor infusie bevatten met in totaal een aanbevolen dosis van  $410 \times 10^6$  CAR-positieve levensvatbare T-cellen, gesuspenderd in een cryopreservatieve oplossing. Het dosisbereik is 308 tot  $513 \times 10^6$  CAR-positieve levensvatbare T-cellen.

Het totale volume van de behandeling wordt opgesplitst in 3 of meer zakken van variabel volume met  $(10 + 100 + 300) \times 10^6$  CAR-positieve levensvatbare T-cellen, volgens de dosering (zie rubriek 4.2).

De kwantitatieve informatie over het geneesmiddel, waaronder het aantal toe te dienen infuuszakken (zie rubriek 6), wordt weergegeven in het vrijgiftecertificaat voor infusie (RfIC) dat zich bevindt aan de binnenzijde van het deksel van de voor het vervoer gebruikte stikstofvat dat bij het geneesmiddel gevoegd is.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 7,5% dimethylsulfoxide (DMSO), tot 1131 mg natrium en 39 mg kalium per totale dosis (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor infusie.

Kleurloze tot lichtgele, zeer opaalachtige dispersie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Aucatzyl is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten in de leeftijd van 26 jaar of ouder met gerecidiveerde of refractaire (r/r) voorloper B-cel acute lymfoblastaire leukemie (pre-B-ALL).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Aucatzyl moet in een gekwalificeerd behandelcentrum worden toegediend door een arts met ervaring met de behandeling van hematologische maligniteiten, die getraind is in de toediening van het geneesmiddel en de behandeling van patiënten die met het geneesmiddel zijn behandeld.

In het geval van cytokineafgiftesyndroom (CRS) dient voorafgaand aan de infusie ten minste één dosis tocilizumab en noodapparatuur beschikbaar te zijn. Het behandelcentrum moet binnen 24 uur toegang hebben tot aanvullende doses tocilizumab (zie rubriek 4.4). In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is (bijv. als gevolg van een tekort geregistreerd in de catalogus voor medicijntekorten van het Europees Geneesmiddelenbureau), moet voorafgaand aan de infusie geschikte alternatieve anti-interleukine (IL)-6-therapie (bijv. siltuximab) beschikbaar zijn voor de behandeling van CRS in plaats van tocilizumab.

#### Dosering

Aucatzyl is uitsluitend bedoeld voor autoloog en intraveneus gebruik (zie rubriek 4.4).

De streefdosis is  $410 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen (bereik:  $308\text{--}513 \times 10^6$  CAR-positieve levensvatbare T-cellen) geleverd in 3 of meer infuuszakken.

Het behandelingschema bestaat uit een opgesplitste dosis die op dag 1 en dag 10 ( $\pm 2$  dagen) moet worden toegediend. Het dosisschema wordt bepaald door de tumorlast beoordeeld aan de hand van het percentage blasten in het beenmerg van een monster dat binnen 7 dagen vóór de start van lymfodepletie is verkregen (Figuur 1).

Het RfIC en de dosisschemaplanner (bijlage IIIA), aan de binnenzijde van het deksel van het stikstofvat, moeten worden gevolgd om de werkelijke aantallen cellen en volumes te kunnen infunderen en om het juiste dosisschema te bepalen.

#### *Beenmergbeoordeling*

Een beenmergbeoordeling moet beschikbaar zijn uit een biopt en/of aspiratiemonster dat binnen 7 dagen voor de start van de lymfodepletiechemotherapie is verkregen. De beenmergbeoordeling wordt gebruikt om het Aucatzyl-dosisschema te bepalen: het schema voor hoge tumorlast als het blastenpercentage  $> 20\%$  is of het schema voor lage tumorlast als het blastenpercentage  $\leq 20\%$  is (zie Figuur 1).

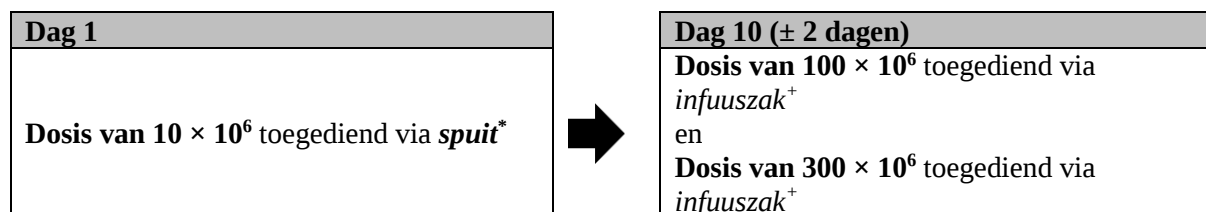
Als de resultaten van de beenmergbeoordeling onduidelijk zijn, moet de biopsie of de aspiratie worden herhaald (maar slechts eenmaal). Een herhaald biopt of aspiraats mag alleen voorafgaand aan lymfodepletiechemotherapie worden afgenomen.

Als de resultaten onduidelijk blijven, moet het schema voor hoge tumorlast worden toegediend (d.w.z. toediening van de  $10 \times 10^6$  dosis op dag 1 volgens Figuur 1).

**Figuur 1: Schema opgesplitste dosis Aucatzyl aangepast aan tumorlast**

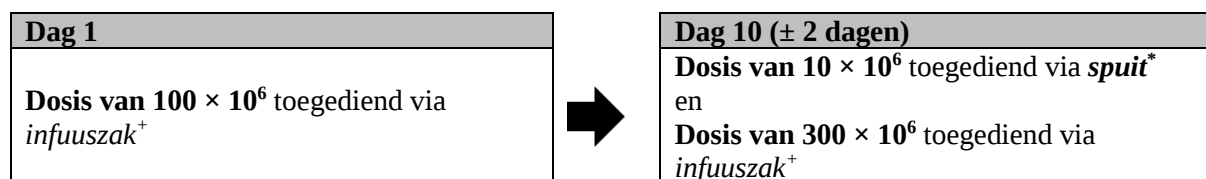
**Dosisschema voor hoge tumorlast**

(Beenmergblasten > 20% of onduidelijk)



**Dosisschema voor lage tumorlast**

(Beenmergblasten ≤ 20%)



\*Het exacte volume dat via een spuit moet worden toegediend, staat vermeld op het RfIC. De  $10 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-celzakconfiguratie bevat een overvulling, en daarom is het belangrijk om alleen het gespecificeerde volume op te trekken.

<sup>+</sup>De doses van  $100 \times 10^6$  en  $300 \times 10^6$  worden in een of meer infuuszakken zonder overvulling gesuspenderd.

*Overbruggingstherapie*

Overbruggingstherapie kan worden overwogen volgens de keuze van de voorschrijver voorafgaand aan infusie om de tumorlast te verminderen of de ziekte te stabiliseren (zie rubriek 5.1).

*Voorbehandeling (lymfodepletiechemotherapie)*

Het chemotherapieschema voor lymfodepletie moet worden toegediend vóór de infusie van Aucatzyl: fludarabine (FLU) 30 mg/m<sup>2</sup>/dag intraveneus en cyclofosfamide (CY) 500 mg/m<sup>2</sup>/dag intraveneus op dag -6 en -5, gevolgd door fludarabine op dag -4 en -3 (totale dosis: FLU 120 mg/m<sup>2</sup>; CY 1000 mg/m<sup>2</sup>). Voor dosisaanpassingen van cyclofosfamide en fludarabine, zie de corresponderende Samenvattingen van de productkenmerken van cyclofosfamide en fludarabine.

Herbehandeling met lymfodepletiechemotherapie bij patiënten die de dosis Aucatzyl niet konden ontvangen op dag 1 zoals gepland, kan worden overwogen als er een uitstel van de dosis Aucatzyl is van meer dan 10 dagen. Lymfodepletiechemotherapie mag niet worden herhaald nadat de eerste dosis Aucatzyl is toegediend.

Aucatzyl wordt toegediend 3 dagen (± 1 dag) na voltooiing van lymfodepletiechemotherapie (dag 1), waardoor een uitwasperiode van minimaal 48 uur mogelijk is.

De behandeling met Aucatzyl moet in sommige risicolopende patiëntengroepen worden uitgesteld (zie rubriek 4.4). Uitstel van de tweede opgesplitste dosis kan nodig zijn om toxiciteiten te beheren.

*Premedicatie*

Om het risico op een infusiereactie te minimaliseren, wordt aanbevolen dat patiënten ongeveer 30 minuten voor de infusie met Aucatzyl premedicatie krijgen met paracetamol (1000 mg oraal) en difenhydramine 12,5 tot 25 mg intraveneus of oraal (of gelijkwaardige geneesmiddelen).

Profylactisch gebruik van systemische corticosteroiden wordt afgeraden.

### Redenen om de behandeling uit te stellen

Stel de behandeling met Aucatzyl uit als er onopgeloste ernstige bijwerkingen zijn van eerdere chemotherapieën, als de patiënt een ernstige intercurrente infectie heeft of actieve graft-versus-hostziekte heeft. Als de patiënt extra zuurstof nodig heeft, mag Aucatzyl alleen worden geïnfundeerd indien dit passend wordt geacht, op basis van de risico-batenbeoordeling van de behandelend arts.

### Redenen om de tweede opgesplitste dosis uit te stellen

Dosisuitstel of stopzetting van de behandeling kunnen nodig zijn na de eerste opgesplitste dosis om bijwerkingen te behandelen zoals beschreven in Tabel 1

**Tabel 1: Dosisuitstel of stopzetting - richtlijnen bedoeld om het risico op bijwerkingen te verminderen**

| Bijwerking                                                                                                                                       | Graad <sup>a</sup> | Acties                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                  |                    | Tweede opgesplitste dosis<br>Dag 10 (± 2 dagen)                                                                                                                                                                                          |
| Cytokine-release-syndroom (CRS) na de eerste opgesplitste dosis                                                                                  | Graad 2            | Overweeg het uitstellen van de Aucatzyl-infusie tot dag 21 zodat het CRS kan afnemen tot graad 1 of minder.<br>Als het CRS na dag 21 aanhoudt, dien dan de tweede dosis niet toe.                                                        |
|                                                                                                                                                  | Graad ≥ 3          | Zet de behandeling stop.                                                                                                                                                                                                                 |
| Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) na de eerste opgesplitste dosis (zie rubriek 4.4)                               | Graad 1            | Overweeg om de Aucatzyl-infusie tot dag 21 uit te stellen zodat het ICANS volledig kan verdwijnen.<br>Als het ICANS na dag 21 aanhoudt, dien dan de tweede dosis niet toe.                                                               |
|                                                                                                                                                  | Graad ≥ 2          | Zet de behandeling stop.                                                                                                                                                                                                                 |
| Pulmonale of cardiale toxiciteiten na de eerste opgesplitste dosis <sup>b, c</sup>                                                               | Graad ≥ 3          | Zet de behandeling stop.                                                                                                                                                                                                                 |
| Ernstige intercurrente infectie op het moment van infusie met Aucatzyl (kan de eerste en tweede dosis impacteren) (zie rubriek 4.4) <sup>b</sup> | Graad ≥ 3          | Overweeg om de Aucatzyl-infusie tot dag 21 uit te stellen totdat de ernstige intercurrente infectie als onder controle wordt beschouwd.<br>Als de ernstige intercurrente infectie na dag 21 aanhoudt, dien dan de tweede dosis niet toe. |
| Behoeft aan aanvullende zuurstof (kan de eerste en tweede dosis impacteren) <sup>b, c</sup>                                                      | Graad ≥ 3          | Overweeg uitstel van de behandeling met Aucatzyl tot dag 21, enkel als CRS is afgenomen tot graad 1 of minder en ICANS volledig is verdwenen.<br>Als de bijwerking na dag 21 aanhoudt, dien dan de tweede dosis niet toe.                |
| Andere klinisch relevante bijwerkingen na de eerste opgesplitste dosis <sup>b</sup>                                                              | Graad ≥ 3          | Overweeg uitstel van de infusie met Aucatzyl tot dag 21, enkel als CRS is afgenomen tot graad 1 of minder en ICANS volledig is verdwenen.<br>Als de bijwerking na dag 21 aanhoudt, dien dan de tweede dosis niet toe.                    |

- 
- <sup>a</sup> Gebaseerd op de *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v5.0. Graad 1 is licht, graad 2 is matig, graad 3 is ernstig, en graad 4 is levensbedreigend. Aangepast van *National Comprehensive Cancer Network* v2.2024 Behandelingsrichtlijnen “Beheer van CAR-T-celgerelateerde toxiciteiten” en ASTCT/ASBMT Consensus.
- <sup>b</sup> Geen dosisuitstel van de tweede dosis voor voorvallen van graad 1 of graad 2.
- <sup>c</sup> Als de O<sub>2</sub>-saturatie minder dan 92% is als gevolg van medische aandoeningen.

### Controle

Patiënten moeten dagelijks gedurende 14 dagen na de eerste infusie worden gecontroleerd op tekenen en klachten van mogelijke CRS, immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) en andere toxiciteiten (zie rubriek 4.4).

De frequentie van de controle na de eerste 14 dagen moet worden uitgevoerd naar goeddunken van de arts en moet worden voortgezet gedurende ten minste 4 weken daarna.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om gedurende ten minste 4 weken na de eerste infusie in de buurt van het gekwalificeerde behandelcentrum te blijven (binnen 2 uur reisafstand).

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten ouder dan 65 jaar.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Aucatzyl bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Aucatzyl is uitsluitend voor autoloog en intraveneus gebruik.

De toedieningsinstructies moeten strikt worden opgevolgd om doseringsfouten tot een minimum te beperken.

- Er mag geen leukodepletiefilter worden gebruikt. Het product mag niet worden bestraald.
- De Aucatzyl Dosisschemaplanner (opgesteld met het percentage beenmergblasten van de patiënt en gegevens van het RfIC) wordt verstrekt samen met het RfIC en helpt het juiste dosisschema bepalen dat op dag 1 en dag 10 ( $\pm 2$  dagen) moet worden toegediend. Het RfIC en de dosisschemaplanner bevinden zich aan de binnenzijde van het deksel van het stikstofvat.
- De timing van ontdooiing, overbrengen en infusietijd van Aucatzyl moet worden gecoördineerd.
- Vóór toediening moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke patiëntinformatie op de infuuszak en het RfIC. Niet infunderen als de informatie op het patiëntspecifieke etiket niet overeenkomt.
- Het totaal aantal toe te dienen infuuszakken moet ook worden bevestigd aan de hand van de patiëntspecifieke informatie op het RfIC, zie rubriek 6.6.
- Het toe te dienen volume voor de dosis van  $10 \times 10^6$  wordt gespecificeerd op het RfIC. Gebruik een spuit met de kleinst mogelijke luerlocktip, passend bij het doseringsvolume dat op het RfIC is gespecificeerd.
- Als er meer dan één zak nodig is, mogen de volgende zakken pas worden ontdooid nadat de vorige zak volledig is toegediend.
- De gehele inhoud van de infuuszak met Aucatzyl ( $100 \times 10^6$  en  $300 \times 10^6$ ) moet op kamertemperatuur worden toegediend binnen 60 minuten na ontdooien (infusiesnelheid binnen 0,1 tot 27 ml/minuut) met behulp van een zwaartekracht- of peristaltische pomp.

### *Dosistoediening voor $10 \times 10^6$ anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen (infusie met spuit)*

De dosis van  $10 \times 10^6$  cellen moet via een spuit worden toegediend, omdat dit de enige manier is om het op het RfIC gespecificeerde volume toe te dienen. Optrekken van de dosis van  $10 \times 10^6$  cellen in de spuit moet als volgt uitgevoerd worden:

- Bereid Aucatzyl voor en dien het toe met een aseptische techniek met handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.
- Meng de inhoud van de zak voorzichtig om klontjes celmateriaal te verkrumelen.
- **Het toe te dienen volume voor de dosis van  $10 \times 10^6$  wordt gespecificeerd op het RfIC.**
- Gebruik de spuit met de kleinst mogelijke luerlocktip (1, 3, 5 of 10 ml) met een bereidingsspike met luerlockaansluiting (of equivalent) om het op het RfIC aangegeven volume op te trekken.
  - o Gebruik **GEEN** leukodepletiefilter.
  - o Gebruik de spuit **NIET** om de cellen te mengen.
- Vul de lijn vóór de infusie met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.
- Zodra Aucatzyl in de spuit is opgetrokken, controleer dan het volume en dien het toe als een intraveneuze infusie (duw langzaam ongeveer 0,5 ml/minuut) via een centrale veneuze lijn (of grote perifere veneuze toegangslijn die geschikt is voor bloedproducten).
- Voltooi de infusie bij kamertemperatuur binnen 60 minuten na het ontdooien en spoel de lijn door met 60 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.
- Voer alle ongebruikte delen van Aucatzyl af volgens de plaatselijke richtlijnen.

### *Dosistoediening voor $100 \times 10^6$ en/of $300 \times 10^6$ anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen*

- Raadpleeg het RfIC voor de volgende gegevens:
  - o Het volume en het totaal aantal anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen in elke infuuszak.
  - o Afhankelijk van de configuratie van de infuuszak en de ziektelast van de patiënt kan de dosis worden gesuspendeerd in een of meer infuuszakken die op dag 1 of dag 10 moeten worden toegediend. Raadpleeg het RfIC en de dosisschemaplanner voor de toe te dienen dosis op de gegeven doseringsdag en het aantal zakken dat nodig is om de gespecificeerde dosis anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen toe te dienen. Als er meer dan één zak nodig is, ontdooi de volgende zak dan pas nadat de vorige zak volledig is toegediend.
- Vul de lijn vóór de infusie met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.
- Dien Aucatzyl toe als een intraveneuze infusie met een zwaartekracht- of peristaltische pomp via een centrale veneuze lijn (of een grote perifere veneuze toegangslijn die geschikt is voor bloedproducten).
  - o **Gebruik GEEN** leukodepletiefilter.
  - o Aseptische technieken moeten worden toegepast bij het uitvoeren van een venapunctie (indien van toepassing), het aanprikken van de poorten en gedurende het hele celtoedieningsproces.
- Meng de inhoud van de zak voorzichtig tijdens de infusie met Aucatzyl om celklonten te verkrumelen.
- Dien de volledige inhoud van de infuuszak met Aucatzyl binnen 60 minuten na ontdooien toe bij kamertemperatuur, met een zwaartekracht- of peristaltische pomp.
  - o Nadat de gehele inhoud van de infuuszak is geïnfundeerd, spoel dan de zak met 30 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie en spoel vervolgens de lijn met 60 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.
  - o Herhaal stap 1-3 voor alle volgende infuuszakken die op de gegeven doseringsdag nodig zijn. **Begin NIET** met het ontdooien van de volgende zak totdat de infusie van de vorige zak is voltooid.

Voor uitgebreide instructies over bereiding, toediening, te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling en verwijdering van Aucatzyl, zie rubriek 6.6.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Er moet rekening gehouden worden met de contra-indicaties van de lymfodepletiechemotherapie.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Terugvinden herkomst

De vereisten voor het terugvinden van de herkomst van geneesmiddelen op basis van cellen voor geavanceerde celtherapie moeten worden toegepast. Om het terugvinden van de herkomst te waarborgen, moeten de productnaam, het partijnummer en de naam van de behandelde patiënt tot 30 jaar na de uiterste gebruiksdatum van het product worden bewaard.

#### Autoloog gebruik

Aucatzyl is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag in geen geval aan andere patiënten worden toegediend. Aucatzyl mag niet worden toegediend als de informatie op de productetiketten en het vrijgiftecertificaat voor infusie (RfIC) niet overeenkomt met de identiteit van de patiënt.

#### Algemeen

De beschikbaarheid van Aucatzyl moet worden bevestigd voordat het chemotherapieschema voor lymfodepletie wordt gestart.

Patiënten moeten vóór toediening van lymfodepletiechemotherapie en Aucatzyl nogmaals klinisch worden beoordeeld om er zeker van te zijn dat er geen redenen zijn om de behandeling uit te stellen.

Er moet rekening gehouden worden met waarschuwingen en voorzorgen voor lymfodepletiechemotherapie.

#### Redenen om de behandeling uit te stellen of stop te zetten

Aucatzyl mag niet worden toegediend aan patiënten met klinisch significante actieve systemische infecties, bij belangrijke veiligheidsproblemen na lymfodepletiechemotherapie of bij patiënten die aanvullende zuurstof nodig hebben voor de behandeling van hun medische aandoening (zie rubriek 4.2).

#### Cytokine-release-syndroom (CRS)

CRS werd gemeld na behandeling met Aucatzyl (zie rubriek 4.8). CRS is waarschijnlijker bij patiënten met een hoge tumorlast. CRS kan tot 23 dagen na de infusie optreden. Er zijn ernstige bijwerkingen gemeld na infusie met Aucatzyl. Over het algemeen kan CRS na CAR-T-celtherapie levensbedreigend zijn.

Patiënten moeten worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen als zich op enig moment tekenen of klachten van CRS voordoen.

Bij het eerste teken van CRS moet de patiënt tijdig worden beoordeeld voor ziekenhuisopname en voor behandeling volgens de richtlijnen in Tabel 2 en voor toediening van ondersteunende zorg. Gebruik van myeloïde groeifactoren zoals granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF) of granulocyt-macrofagkoloniestimulerende factor (GM-CSF) moet worden vermeden tijdens CRS, omdat dit de CRS-klachten kan verergeren.

Patiënten moeten dagelijks gedurende 14 dagen na de eerste infusie worden gecontroleerd op tekenen en klachten van mogelijk CRS. De meest voorkomende manifestaties van CRS waren koorts,

hypotensie, en hypoxie. De frequentie van de monitoring na de eerste 14 dagen moet worden uitgevoerd naar goeddunken van de arts en moet worden voortgezet gedurende ten minste 4 weken na infusie (zie rubriek 4.2).

CRS moet worden behandeld op basis van de klinische presentatie van de patiënt en volgens de beoordelings- en behandelingsrichtlijnen voor CRS in Tabel 2. Bij het eerste teken van CRS moet behandeling met tocilizumab of tocilizumab en corticosteroïden worden ingesteld.

Zorg ervoor dat er voor elke patiënt 24 uur per dag directe toegang tot tocilizumab beschikbaar is voordat de infusie met Aucatzyl wordt gestart. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is, moet vóór de infusie geschikte alternatieve anti-IL-6-therapie (bijv. siltuximab) beschikbaar zijn voor de behandeling van CRS.

Beoordeling van hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH)/macrofaagactivatiesyndroom (MAS) moet worden overwogen bij patiënten met ernstige of niet-responsieve CRS.

Aanwezig CRS van graad > 2 moet afgenomen zijn tot graad 1 of minder voordat de tweede opgesplitste infusie/dosis wordt gestart.

**Tabel 2: Richtlijnen voor gradering en behandeling van CRS**

| CRS-graad <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                    | Anti-IL-6-therapie <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Corticosteroïden <sup>c</sup>                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Graad 1</b><br>Koorts ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ).                                                                                                                                                                                   | Voor langdurige CRS (> 3 dagen) bij patiënten of personen met significante symptomen, comorbiditeiten en/of ouderen: 1 dosis tocilizumab 8 mg/kg intraveneus toedienen in 1 uur (niet meer dan 800 mg).                                                                                                             | N.v.t.                                                                                                                                                                     |
| <b>Graad 2</b><br>Koorts met hypotensie waarvoor geen vasopressoren nodig zijn, en/of<br>Hypoxie waarvoor een low-flow neuscanule of blow-by nodig is.                                                                                    | Tocilizumab 8 mg/kg intraveneus in 1 uur (niet meer dan 800 mg/dosis).<br>Tocilizumab herhalen als er geen verbetering is; niet meer dan 3 doses in 24 uur, met een totaal van maximaal 4 doses.<br>Als er geen respons is op behandeling met tocilizumab $\pm$ corticosteroïden, kan siltuximab worden toegevoegd. | Voor aanhoudende refractaire hypotensie na 1-2 doses anti-IL-6-therapie: dexamethason 10 mg intraveneus elke 12-24 uur overwegen.                                          |
| <b>Graad 3</b><br>Koorts met hypotensie waarvoor een vasopressor met of zonder vasopressine nodig is, en/of<br>Hypoxie waarvoor zuurstof nodig is via een high-flow neuscanule, gezichtsmasker, non-rebreather masker, of Venturi-masker. | Tocilizumab zoals bij graad 2 <sup>c</sup> , als de maximale dosis niet is bereikt in de periode van 24 uur.                                                                                                                                                                                                        | Dexamethason 10 mg intraveneus elke 6-12 uur.<br>Indien refractair, behandelen als graad 4.                                                                                |
| <b>Graad 4</b><br>Koorts met hypotensie waarvoor meerdere vasopressoren nodig zijn (behalve vasopressine), en/of<br>Hypoxie waarvoor positieve druk nodig is (bijv. CPAP, BiPAP, intubatie en                                             | Tocilizumab zoals bij graad 2 <sup>c</sup> , als maximale dosis niet is bereikt in de periode van 24 uur.                                                                                                                                                                                                           | Dexamethason 10 mg intraveneus elke 6 uur. Indien refractair, 3 doses methylprednisolon 1000 mg intraveneus overwegen. Indien refractair, dosering om de 12 uur overwegen. |

| CRS-graad <sup>a</sup>  | Anti-IL-6-therapie <sup>b</sup> | Corticosteroïden <sup>c</sup> |
|-------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| mechanische beademing). |                                 |                               |

BiPAP = bifasische positiedrukbeademing; CPAP = continue positiedrukbeademing; CRS = cytokine-release-syndroom; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; IL = interleukine; n.v.t. = niet van toepassing; NCI = *National Cancer Institute*.

<sup>a</sup> Gebaseerd op ASTCT/ASBMT = *American Society for Transplantation and Cellular Therapy/American Society for Blood and Marrow Transplantation Consensus Grading* en NCI CTCAE versie 5.0.

<sup>b</sup> Zie voorschrijfinformatie voor elk middel.

<sup>c</sup> Beoordeel na elke dosis de behoefte aan daaropvolgende dosering.

### Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)

Ernstige, levensbedreigende of fatale neurologische bijwerkingen, ook bekend als ICANS, zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Aucasyl (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gemonitord voor tekenen en symptomen van ICANS en ze moeten worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen als zich op enig moment tekenen of symptomen van neurotoxiciteit voordoen. Voorbijgaande neurologische symptomen kunnen heterogeen zijn en omvatten encefalopathie, afasie, lethargie, hoofdpijn, tremor, ataxie, slaapstoornis, angst, agitatie en tekenen van psychose. Ernstige reacties zijn onder meer toevallen en een verminderd bewustzijnsniveau.

Sluit andere oorzaken van neurologische tekenen of symptomen uit. Wees voorzichtig bij het voorschrijven van geneesmiddelen die depressie van het centraal zenuwstelsel (CZS) kunnen veroorzaken, naast anti-convulsieve therapie die volgens ICANS in Tabel 3 moet worden behandeld. Voer een elektro-encefalogram (EEG) uit voor toevallenactiviteit bij neurotoxiciteit  $\geq$  graad 2.

Als gelijktijdig CRS wordt vermoed tijdens het ICANS-voorval, moeten de volgende behandelingen worden toegediend:

- Corticosteroïden volgens de agressievere interventie op basis van de CRS- en ICANS-graden in Tabel 2 en Tabel 3.
- Tocilizumab volgens CRS-graad in Tabel 2.
- Behandeling tegen toevallen volgens ICANS in Tabel 3.

Als ICANS wordt vermoed, moet ten minste tweemaal per dag een neurologische beoordeling en gradering worden uitgevoerd; dit moet cognitieve beoordeling en motorische zwakte omvatten. Een neurologisch consult moet plaatsvinden bij het eerste teken van neurotoxiciteit, evenals MRI-beeldvorming met en zonder contrastmiddel (of CT van de hersenen als MRI niet mogelijk is) voor neurotoxiciteit  $\geq$  graad 2.

Als ICANS wordt vermoed, behandel dit dan volgens de aanbevelingen in Tabel 3.

Intraveneuze hydratatie wordt aanbevolen bij patiënten als aspiratievoorzorg. Zorg voor ondersteunende behandeling op de intensive care voor ernstige of levensbedreigende neurologische toxiciteiten.

Voordat de tweede opgesplitste infusie/dosis wordt gestart, moet passende therapeutische behandeling worden gegeven, en alle lopende ICANS-gevallen van graad  $> 1$  moeten zijn verdwenen (zie rubriek 4.2).

**Tabel 3: Richtlijnen voor gradering en behandeling van de bijwerking ICANS (alle graden)**

| ICANS-graad <sup>a</sup>            | Gelijktijdig CRS                                 | Geen gelijktijdig CRS  |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Graad 1</b>                      | Tocilizumab 8 mg/kg intraveneus over 1 uur (niet | • Ondersteunende zorg. |
| ICE-score <sup>b</sup> : 7-9 zonder |                                                  |                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| verminderd bewustzijnsniveau.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | meer dan 800 mg). <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Graad 2</b><br><br>ICE-score <sup>b</sup> : 3-6<br>en/of lichte slaperigheid die gevoelig is voor stemgeluid.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tocilizumab zoals voor graad 1 <sup>c</sup> ,<br><br>Aanvullende behandeling, zie kolom “Geen gelijktijdig CRS”.<br><br>Overweeg om de patiënt over te plaatsen naar de IC bij neurotoxiciteit geassocieerd met CRS graad $\geq 2$ . | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ondersteunende zorg.</li> <li>• 1 dosis dexamethason 10 mg intraveneus en herbeoordelen. Kan om de 6-12 uur worden herhaald als er geen verbetering is.</li> <li>• Overweeg anti-epilepticabehandeling (bijv. levetiracetam) voor profylaxe van toevallen.</li> </ul>                                                                                                                                              |
| <b>Graad 3</b><br><br>ICE-score <sup>b</sup> : 0-2<br><br>en/of<br>Verminderd bewustzijn dat enkel reageert op aanrakingsstimulus<br>en/of<br>Elke klinische toeval die focaal of generaliseerd is en die snel overgaat, of niet-convulsieve toeval op EEG die met interventie overgaat<br>en/of<br>Focaal of lokaal oedeem op neurobeeldvorming.                                                                                                                                       | Tocilizumab zoals voor graad 1. <sup>c</sup><br><br>Aanvullende behandeling, zie kolom “Geen gelijktijdig CRS”.                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• IC-zorg wordt aanbevolen.</li> <li>• Dexamethason 10 mg intraveneus elke 6 uur of methylprednisolon, 1 mg/kg intraveneus elke 12 uur.</li> <li>• Overweeg herhaalde neurobeeldvorming (CT of MRI) elke 2-3 dagen als de patiënt een aanhoudende neurotoxiciteit van graad <math>\geq 3</math> heeft.</li> <li>• Overweeg anti-epilepticabehandeling (bijv. levetiracetam) voor profylaxe van toevallen.</li> </ul> |
| <b>Graad 4</b><br><br>ICE-score <sup>b</sup> : 0 (patiënt is niet wakker te krijgen en niet in staat om ICE uit te voeren)<br>en/of<br>Stupor of coma<br>en/of<br>Levensbedreigende langdurige toeval ( $\geq 5$ minuten) of herhaalde klinische of elektrische toevallen zonder terugkeer naar de baseline ertussen<br>en/of<br>Diffuus cerebraal oedeem op neurobeeldvorming, decerebratiehouding of decortatiehouding of papiloedeem, craniële zenuw VI paralyse, of Cushing-reflex. | Tocilizumab zoals voor graad 1. <sup>c</sup><br><br>Aanvullende behandeling, zie kolom “Geen gelijktijdig CRS”.                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• IC zorg, overweeg mechanische beademing voor luchtwegbescherming.</li> <li>• Hoge dosis steroïden.</li> <li>• Overweeg herhaalde neurobeeldvorming (CT of MRI) elke 2-3 dagen als de patiënt een aanhoudende neurotoxiciteit van graad <math>\geq 3</math> heeft.</li> <li>• Behandel convulsieve status epilepticus volgens institutionele richtlijnen.</li> </ul>                                                |

ASTCT = *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*; ASBMT = *American Society for Blood and Marrow Transplantation*; CAT = chimerische antigeenreceptor; CRS = cytokine-release-syndroom; CT=computertomografie; ICE = immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie; EEG = elektro-encefalogram; ICANS = immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom; ICP = intracranieële druk; ICU = intensive-careafdeling; IL = interleukine; i.v. = intraveneus; MRI = magnetische resonantiebeeldvorming; NCCN = *National Comprehensive Cancer Network*.

- <sup>a</sup> Afgeleid van ASTCT/ASBMT ICANS Consensus en NCCN-richtlijnen v1.2025 voor behandeling van CAR-T-celgerelateerde toxiciteiten. De ICANS-graad wordt bepaald door de ernstigste bijwerking (ICE-score, bewustzijnsniveau, aanval, motorische bevindingen, verhoogde ICP/cerebraal oedeem) die niet aan een andere oorzaak kan worden toegeschreven.
- <sup>b</sup> Het verminderde bewustzijnsniveau mag aan geen andere oorzaak toe te schrijven zijn (bijv. geen kalmerende geneesmiddelen).
- <sup>c</sup> Herhaal tocilizumab om de 8 uur indien nodig als de patiënt niet reageert op i.v. vloeistoffen of als de hoeveelheid extra zuurstof toeneemt. Beperken tot maximaal 3 doses in een periode van 24 uur; maximaal 4 doses in totaal. In het geval dat tocilizumab niet beschikbaar is, moet een geschikte alternatieve anti-IL-6-behandeling (bijv. siltuximab) worden toegediend.

### Langdurige cytopenieën

In het FELIX-onderzoek traden zeer vaak langdurige cytopenieën van graad 3 of hoger op na infusie van Aucatzyl, dit omvatte trombocytopenie en neutropenie (zie rubriek 4.8). Patiënten kunnen cytopenieën vertonen gedurende een aantal weken na lymfodepletiechemotherapie en infusie van Aucatzyl. Bij de meeste patiënten die cytopenie van graad 3 hadden in maand 1 na de behandeling met Aucatzyl was dit in maand 3 afgenomen tot graad 2 of lager.

Het bloedbeeld van de patiënt moet na de infusie met Aucatzyl worden gemonitord. Langdurige cytopenieën moeten worden behandeld volgens de richtlijnen van de instelling.

### Ernstige infecties

Aucatzyl mag niet worden toegediend aan patiënten met klinisch significante actieve systemische infecties. Patiënten moeten vóór, tijdens en na de infusie met Aucatzyl worden gemonitord op tekenen en symptomen van infectie, en op passende wijze worden behandeld. Geschikte profylactische en therapeutische behandeling voor infecties moet worden gegeven (zie rubriek 4.2), en ernstige intercurrente infecties moeten volledig zijn verdwenen voordat de tweede dosis wordt gestart.

Ernstige infecties, waaronder levensbedreigende of fatale infecties, traden op bij patiënten na het krijgen van Aucatzyl. Febriele neutropenie van graad 3 of hoger werd waargenomen bij patiënten na infusie met Aucatzyl (zie rubriek 4.8) en kan gelijktijdig met CRS optreden. In geval van febriele neutropenie moet de infectie worden beoordeeld en behandeld met breed spectrumantibiotica, vloeistoffen en andere ondersteunende zorg zoals medisch geïndiceerd.

Bij immunosuppressieve patiënten zijn levensbedreigende en fatale opportunistische infecties gemeld, waaronder gedissemineerde schimmelinfecties en virale reactivering (bijv. HHV-6). Er moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid op deze infecties bij patiënten met neurologische voorvallen en er moeten geschikte diagnostische beoordelingen worden uitgevoerd.

### Virale reactivering

Virale reactivering, bijv. HBV-reactivering, kan optreden bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die zijn gericht tegen B-cellen en kan leiden tot fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden.

### Hypogammaglobulinemie

Hypogammaglobulinemie wordt veroorzaakt door B-celaplasie en is gezien als gevolg van depletie van normale B-cellen door anti-CD19 CAR-T-celtherapie. Hypogammaglobulinemie werd gemeld bij patiënten die met Aucatzyl zijn behandeld (zie rubriek 4.8).

Hypogammaglobulinemie maakt dat patiënten vatbaarder zijn voor infecties. Immunoglobulinespiegels moeten worden gecontroleerd na behandeling met Aucatzyl en worden behandeld volgens de richtlijnen van de instelling, waaronder voorzorgsmaatregelen tegen infectie, antibiotica of antivirale profylaxe en immunoglobulinevervanging.

### Hemofagocytair lymfohistiocytose en macrofaagactivatiesyndroom

HLH/MAS-syndroom werd gemeld na behandeling met Aucatzyl (zie rubriek 4.8). De behandeling moet worden toegediend volgens de standaard van de instelling.

### Eerdere stamceltransplantatie (GVHD)

Het wordt niet aanbevolen dat patiënten Aucatzyl krijgen binnen 3 maanden na het ondergaan van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) vanwege het risico dat Aucatzyl graft-versus-hostziekte (GVHD) doet verergeren.

Leukaferese voor Aucatzylproductie moet ten minste 3 maanden na allogene HSCT worden uitgevoerd.

### Secundaire maligniteiten waaronder van T-celorigine

Patiënten die met Aucatzyl worden behandeld, kunnen secundaire maligniteiten ontwikkelen. T-celmaligniteiten zijn gemeld na behandeling van hematologische maligniteiten met een op BCMA of CD19 gerichte CAR-T-celtherapie. T-celmaligniteiten, waaronder CAR-positieve maligniteiten, zijn gemeld binnen weken en tot enkele jaren na toediening van een op CD19 of BCMA gerichte CAR-T-celtherapie. Er zijn voorvallen van overlijden geweest.

Patiënten moeten levenslang worden gemonitord op tekenen van secundaire maligniteiten. In het geval dat zich een secundaire maligniteit voordoet, moet contact worden opgenomen met het bedrijf voor instructies over het nemen van patiëntmonsters voor onderzoek.

### Tumorlyssyndroom (TLS)

TLS, wat ernstig kan zijn, is waargenomen in het FELIX-onderzoek. Om het risico op TLS te minimaliseren, moeten patiënten met een hoge tumorlast TLS-profylaxe krijgen volgens de standaardrichtlijnen voorafgaand aan de infusie met Aucatzyl. Teken en symptomen van TLS na Aucatzyl-infusies moeten worden gemonitord, en voorvallen moeten worden behandeld volgens de standaardrichtlijnen.

### Overgevoelighedsreacties

Ernstige overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, kunnen het gevolg zijn van DMSO in Aucatzyl.

### Overdracht van een infectieus agens

Hoewel Aucatzyl op steriliteit en mycoplasma wordt getest, bestaat er een risico op overdracht van infectieuze agentia. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Aucatzyl toedienen, moeten patiënten na behandeling daarom controleren op tekenen en symptomen van infecties en zo nodig op passende wijze behandelen.

### Interferentie met virologische testen

Omdat de genetische informatie van de lentivirale vector die wordt gebruikt voor het maken van Aucatzyl en de genetische informatie van hiv voor een beperkt en kort deel identiek is, kunnen sommige hiv-nucleïnezuurtesten (NAT) een fout-positieve uitslag geven.

### Serologisch onderzoek

Screening op HBV, HCV, hiv en andere infectieuze agentia moet worden uitgevoerd in overeenstemming met klinische richtlijnen voordat cellen worden verzameld voor productie (zie rubriek 4.2). Leukaferesemateriaal van patiënten met actieve hiv, actieve HBV of actieve HCV-infectie wordt niet geaccepteerd voor productie.

### Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Patiënten die met Aucatzyl zijn behandeld, mogen geen bloed, organen, weefsels en cellen doneren voor transplantatie. Deze informatie vindt u op de patiëntenkaart die na de behandeling aan de patiënt moet worden verstrekt.

### Actief CZS-lymfoom

Er is beperkte ervaring met het gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten met actief CZS-lymfoom, gedefinieerd als hersenmetastasen bevestigd via beeldvorming. Asymptomatische patiënten met een maximum van CNS-2 ziekte (gedefinieerd als witte bloedcellen  $< 5/\mu\text{l}$  in hersenvocht met aanwezigheid van lymfoblasten) zonder klinisch evidente neurologische veranderingen zijn behandeld met Aucatzyl, maar gegevens zijn beperkt in deze populatie. Daarom is de risico/batenverhouding van Aucatzyl niet vastgesteld in deze populaties.

### Gelijktijdige ziekte

Patiënten met een voorgeschiedenis van of actieve CZS-aandoening of onvoldoende nier-, lever-, long- of hartfunctie werden uitgesloten van de onderzoeken. Deze patiënten zijn waarschijnlijk kwetsbaarder voor de gevolgen van de hieronder beschreven bijwerkingen en vereisen speciale aandacht.

### Eerdere behandeling met anti-CD19-therapie

Aucatzyl wordt niet aanbevolen als de patiënt CD19-negative ziekte of een onbevestigde CD19-status heeft.

### Follow-up op lange termijn

Patiënten zullen naar verwachting worden opgenomen in een langlopend follow-up-programma of register om meer inzicht te krijgen in de veiligheid en werkzaamheid van Aucatzyl op lange termijn.

### Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 1131 mg natrium per streefdosis, overeenkomend met 57% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

### Kaliumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 39 mg kalium per streefdosis, overeenkomend met 1% van de door de WHO aanbevolen minimale dagelijkse inname van 3,51 g kalium voor een volwassene.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Profylactisch gebruik van systemische corticosteroiden kan de werking van Aucatzyl verstoren. Profylactisch gebruik van systemische corticosteroiden wordt daarom afgeraden voorafgaand aan infusie (zie rubriek 4.2).

Toediening van tocilizumab of corticosteroiden voor de behandeling van CRS en ICANS had geen invloed op de verhouding of mate van uitbreiding en persistentie.

### Levende vaccins

De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins tijdens of na behandeling met Aucatzyl is niet onderzocht. Uit voorzorg wordt aanbevolen ten minste 6 weken vóór aanvang van de lymfodepletiechemotherapie, tijdens de behandeling met Aucatzyl en tot na de behandeling herstel van de immuniteit is opgetreden, geen vaccinatie met levende vaccins toe te dienen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie bij mannen en vrouwen

De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden moet worden gecontroleerd voordat met de behandeling met Aucatzyl wordt begonnen. Aucatzyl wordt afgeraden voor vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Zie de voorschrijfinformatie voor lymfodepletie therapie voor informatie over de noodzaak van effectieve anticonceptie bij patiënten die de lymfodepletiechemotherapie krijgen.

Er zijn onvoldoende blootstellingsgegevens om een aanbeveling te doen over de duur van anticonceptie na behandeling met Aucatzyl.

### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van obecabtagene autoleucel bij zwangere vrouwen. Er zijn geen onderzoeken naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bij dieren uitgevoerd met Aucatzyl om te beoordelen of het foetale schade kan veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw (zie rubriek 5.3).

Het is niet bekend of obecabtagene autoleucel kan worden overgedragen aan de foetus. Als de getransduceerde cellen de placenta passeren, kunnen ze op basis van het werkingsmechanisme foetale toxiciteit veroorzaken, waaronder B-cel-lymfocytopenie. Daarom wordt Aucatzyl niet aanbevolen voor gebruik tijdens zwangerschap. Zwangere vrouwen moeten worden geïnformeerd over de mogelijke risico's voor de foetus.

Zwangerschap na behandeling met Aucatzyl moet met de behandelend arts worden besproken.

Beoordeling van immunoglobulinespiegels en B-cellen bij pasgeboren baby's van moeders die met Aucatzyl worden behandeld, moet worden overwogen.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of obecabtagene autoleucelcellen in de moedermelk worden uitgescheiden of overgedragen aan het kind dat borstvoeding krijgt. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Vrouwen die borstvoeding geven, moeten door de behandelend arts worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor het kind dat borstvoeding krijgt.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van Aucatzyl op de vruchtbaarheid. De effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet beoordeeld in dieronderzoek.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Aucatzyl heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Vanwege de kans op neurologische voorvallen, waaronder veranderde mentale toestand of toevallen, mogen patiënten geen voertuig besturen of zware of potentieel gevaarlijke machines bedienen tot ten minste 8 weken na infusie of tot de behandelend arts beoordeelt dat het neurologische voorval verdwenen is.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende niet-laboratoriumbijwerkingen van welke graad dan ook waren CRS (68,5%), infecties - pathogeen ongespecificeerd (44,9%), musculoskeletale pijn (31,5%), pyrexie (29,1%), pijn (27,6%), misselijkheid (26,0%), diarree (25,2%), hoofdpijn (23,6%), vermoeidheid (22,0%) en bloeding (21,3%).

De meest voorkomende niet-laboratoriumbijwerkingen van graad 3 of hoger waren infecties - pathogeen niet gespecificeerd (24,4%), febrile neutropenie (23,6%), virale infecties (13,4%) en bacteriële infectieziekten (11,0%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen van welke graad dan ook waren infecties - pathogeen ongespecificeerd (20,5%), febrile neutropenie (13,4%), ICANS (9,4%), CRS (7,9%), sepsis (7,9%) en pyrexie (7,1%).

De meest voorkomende graad 3 of 4 afwijkende laboratoriumwaarden waren neutropenie (98,4%), daling van leukocyten (97,6%), daling van lymfocyten (95,3%), trombocytopenie (77,2%) en anemie (65,4%).

De lymfodepletiechemotherapie voorafgaand aan toediening van Aucatzyl draagt ook bij aan de afwijkende laboratoriumwaarden.

#### Tabel met lijst van bijwerkingen

Tabel 4 geeft een samenvatting van de bijwerkingen bij in totaal 127 patiënten die in het fase Ib- en fase II-FELIX-onderzoek aan Aucatzyl werden blootgesteld. Deze reacties worden gepresenteerd volgens systeem/orgaanklasse volgens het *Medical Dictionary for Regulatory Activities* en volgens frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ) en vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Binnen elke frequentiegroep staan de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 4: Bijwerkingen van het geneesmiddel vastgesteld met Aucatzyl**

| Systeem/orgaanklasse (SOC)            | Frequentie | Bijwerking                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen |            |                                                                                                                                                                               |
|                                       | Zeer vaak  | Infecties – pathogeen ongespecificeerd<br>Bacteriële infectieziekten<br>COVID-19<br>Virale infectieziekten, COVID-19 niet inbegrepen<br>Schimmelinfectiestoornissen<br>Sepsis |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen    |            |                                                                                                                                                                               |

| Systeem/orgaanklass<br>e (SOC)                            | Frequentie | Bijwerking                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           | Zeer vaak  | Neutropenie <sup>a</sup><br>Leukopenie <sup>a</sup><br>Lymfopenie <sup>a</sup><br>Trombocytopenie <sup>a</sup><br>Anemie <sup>a</sup><br>Febriele neutropenie<br>Coagulopathie |
| Immuunsysteemaandoeningen                                 |            |                                                                                                                                                                                |
|                                                           | Zeer vaak  | Cytokine-release-syndroom                                                                                                                                                      |
|                                                           | Vaak       | Hypogammaglobulinemie<br>Hemofagocyttaire lymfohistiocytose<br>Graft-versus-hostziekte                                                                                         |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen                    |            |                                                                                                                                                                                |
|                                                           | Zeer vaak  | Verminderde eetlust                                                                                                                                                            |
| Psychische stoornissen                                    |            |                                                                                                                                                                                |
|                                                           | Vaak       | Delirium <sup>b</sup>                                                                                                                                                          |
| Zenuwstelselaandoeningen                                  |            |                                                                                                                                                                                |
|                                                           | Zeer vaak  | Hoofdpijn<br>Immuun-effectorcel-geassocieerd<br>neurotoxiciteitssyndroom<br>Encefalopathie <sup>c</sup><br>Duizeligheid                                                        |
|                                                           | Vaak       | Tremor                                                                                                                                                                         |
| Hartaandoeningen                                          |            |                                                                                                                                                                                |
|                                                           | Zeer vaak  | Tachycardie                                                                                                                                                                    |
|                                                           | Vaak       | Aritmie<br>Hartfalen<br>Hartkloppingen                                                                                                                                         |
| Bloedvataandoeningen                                      |            |                                                                                                                                                                                |
|                                                           | Zeer vaak  | Hypotensie<br>Bloeding                                                                                                                                                         |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen |            |                                                                                                                                                                                |
|                                                           | Zeer vaak  | Hoesten                                                                                                                                                                        |
| Maagdarmsstelselaandoeningen                              |            |                                                                                                                                                                                |
|                                                           | Zeer vaak  | Misselijkheid<br>Diarree<br>Braken<br>Buikpijn<br>Verstopping                                                                                                                  |
|                                                           | Vaak       | Stomatitis                                                                                                                                                                     |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                            |            |                                                                                                                                                                                |
|                                                           | Zeer vaak  | Uitslag                                                                                                                                                                        |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen            |            |                                                                                                                                                                                |
|                                                           | Zeer vaak  | Musculoskeletale pijn                                                                                                                                                          |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen     |            |                                                                                                                                                                                |
|                                                           | Zeer vaak  | Pyrexie<br>Pijn<br>Vermoeidheid<br>Oedeem                                                                                                                                      |
|                                                           | Vaak       | Koude rillingen                                                                                                                                                                |
| Onderzoeken                                               |            |                                                                                                                                                                                |
|                                                           | Zeer vaak  | Verhoogde alanineaminotransferase <sup>a</sup><br>Gewichtsafname<br>Hyperferritinemie                                                                                          |

| Systeem/orgaanklasse (SOC)                        | Frequentie | Bijwerking                                       |
|---------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------|
|                                                   |            | Verhoogde aspartaataminotransferase <sup>a</sup> |
| Letseis, intoxicaties en verrichtingscomplicaties |            |                                                  |
|                                                   | Vaak       | Infusiegerelateerde reactie                      |

<sup>a</sup> Frequentie op basis van graad 3 of hogere laboratoriumparameter.

<sup>b</sup> Delirium omvat agitatie, delirium, desoriëntatie, hallucinatie, prikkelbaarheid.

<sup>c</sup> Encefalopathie omvat afasie, cognitieve stoornis, verwardheid, verminderd bewustzijnsniveau, aandachtsstoornis, dysartrie, dysgrafie, encefalopathie, lethargie, geheugenstoornis, veranderingen in mentale status, posterieur reversibel encefalopathiesyndroom, slaperigheid.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Cytokine-release-syndroom*

CRS werd gemeld bij 68,5% van de patiënten, waaronder CRS van graad 3 bij 2,4% van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang van CRS van elke graad was 8 dagen na de eerste infusie (bereik: 1-23 dagen) met een mediane duur van 5 dagen (bereik: 1-21 dagen).

In het FELIX-onderzoek had 80% van de patiënten met CRS  $\geq 5\%$  blasten in hun beenmerg op het moment van lymfodepletie, waarbij 39% van de patiënten  $> 75\%$  blasten in hun beenmerg vertoonde. De meest voorkomende manifestaties van CRS bij patiënten die CRS hadden, waren koorts (68,5%), hypotensie (25,2%) en hypoxie (11,8%).

De meeste patiënten ondervonden CRS na de eerste maar vóór de tweede infusie met Aucatzyl. Van de 87 patiënten die CRS hadden, trad voor 64,3% CRS op na de eerste, maar vóór de tweede infusie met Aucatzyl, met een mediane tijd tot aanvang van 6 dagen (bereik: 3-9 dagen). De mediane tijd tot aanvang na de tweede infusie was 2 dagen (bereik: 1-2 dagen). De primaire behandeling voor CRS was tocilizumab (75,9%), waarbij patiënten ook corticosteroïden (22,9%) en andere anticytokinetherapie (13,8%) kregen, zie rubriek 4.4.

#### *Hemofagocytair lymfohistiocytose (HLH)/ macrofaagactivatiesyndroom (MAS)*

HLH/MAS, waaronder ernstige en levensbedreigende reacties, kan optreden na behandeling met Aucatzyl. HLH/MAS werd gemeld bij 1,6% van de patiënten en omvatte voorvallen van graad 3 en graad 4 met een tijdstip van aanvang op respectievelijk dag 22 en dag 41. Eén patiënt ondervond een gelijktijdig ICANS-voorval na infusie met Aucatzyl (zie rubriek 4.4).

#### *Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom*

ICANS werd gemeld bij 29 patiënten (22,8%). ICANS van graad  $\geq 3$  trad op bij 9 patiënten (7,1%) na behandeling met Aucatzyl. Eén patiënt (1,1%) ervoer ICANS van graad 4. De meest voorkomende symptomen waren verwardheid (9,4%) en tremor (4,7%).

In het FELIX-onderzoek hadden de meeste patiënten die ICANS ervoeren (89,7%) en alle patiënten die ICANS van graad  $\geq 3$  ervoeren,  $> 5\%$  blasten in hun beenmerg op het moment van lymfodepletie therapie. Van de patiënten die ICANS van graad  $\geq 3$  ervoeren, vertoonden 5 patiënten  $> 75\%$  blasten in hun beenmerg.

De mediane tijd tot aanvang voor ICANS-voorvallen was 12 dagen (bereik: 1-31 dagen) met een mediane duur van 8 dagen (bereik: 1-53 dagen). De mediane tijd tot aanvang voor ICANS-voorvallen na de eerste infusie en vóór de tweede infusie was 8 dagen (bereik: 1-10 dagen) en 6,5 dagen (bereik: 2-22 dagen) na de tweede infusie. Aanvang van ICANS na de tweede infusie trad op bij de meerderheid van de patiënten (62,1%).

Vierentwintig patiënten kregen behandeling voor ICANS. Alle behandelde patiënten kregen corticosteroïden in hoge dosis en 12 patiënten kregen anti-epileptica ter profylaxe (zie rubriek 4.4).

### *Langdurige cytopenie*

In de veiligheidsset (N=127) was de mediane tijd vanaf de dag van infusie met Aucatzyl tot herstel van neutrofielen tot  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  en  $\geq 1 \times 10^9/l$  (op basis van aantallen bij screening) respectievelijk 0,8 maanden en 1,9 maanden.

Cytopenieën van graad  $\geq 3$  in maand 1 na infusie werden waargenomen bij 68,5% van de patiënten en omvatten neutropenie (57,5%) en trombocytopenie (52,0%). Cytopenieën van graad 3 of hoger in maand 3 na infusie met Aucatzyl werden waargenomen bij 21,3% van de patiënten en omvatten neutropenie (13,4%) en trombocytopenie (13,4%) (zie rubriek 4.4).

### *Infecties*

Infecties na Aucatzyl-infusie (alle graden) traden op bij 70,9% van de patiënten. Infecties van graad 3 of 4 behalve COVID-19 traden op bij 44,9% van de patiënten, waaronder ongespecificeerd pathogeen (24,4%), bacterieel (11,0%), sepsis (10,2%), viraal (5,5%), en schimmelinfecties (4,7%).

Fatale infecties van ongespecificeerd pathogeen werden gemeld bij 0,8% van de patiënten. Fatale sepsis trad op bij 3,9% van de patiënten.

Febriele neutropenie van graad 3 of hoger werd waargenomen bij 23,6% van de patiënten na infusie met Aucatzyl en kan gelijktijdig met CRS optreden (zie rubriek 4.4).

### *Hypogammaglobulinemie*

Hypogammaglobulinemie werd gemeld bij 9,4% van de patiënten, behandeld met Aucatzyl, waaronder 2 gevallen (1,6%) van hypogammaglobulinemie van graad 3 (zie rubriek 4.4).

### *Immunogeniciteit*

De humorale immunogeniciteit van Aucatzyl werd gemeten met een test voor de detectie van antilichamen tegen Aucatzyl. In het FELIX-onderzoek testte 8,7% van de patiënten positief voor anti-CD19 CAR-antilichamen vóór de infusie. Behandelingsgeïnduceerde anti-CD19 CAR-antilichamen werden gedetecteerd bij 1,6% van de patiënten. Er is geen bewijs dat de aanwezigheid van reeds bestaande of na infusie aanwezige anti-CD19 CAR-antilichamen van invloed is op de doeltreffendheid, veiligheid, initiële uitbreiding en persistentie van Aucatzyl.

De cellulaire immunogeniciteit van Aucatzyl werd gemeten met een enzym-gebonden immunosorbent spot-test voor de detectie van T-celresponsen, gemeten door productie van interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), op anti-CD19 CAR in volledige lengte. Slechts 3,1% (3/96) van de patiënten testte positief in de cellulaire immunogeniciteitsuitlezing (IFN- $\gamma$ ) na infusie. Er is geen bewijs dat de cellulaire immunogeniciteit van invloed is op de kinetiek van de initiële uitbreiding en persistentie van Aucatzyl, of op de veiligheid of werkzaamheid van Aucatzyl.

### *Secundaire maligniteiten*

Er zijn gevallen van de volgende bijwerking(en) gemeld na behandeling met andere CAR-T-celproducten, die ook kunnen optreden na behandeling met Aucatzyl: secundaire maligniteit van T-celoorprong.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Tijdens klinische onderzoeken werden bij 3,9% van de patiënten voorvallen van overdosering waargenomen bij de toediening van de eerste dosis. Alle 5 patiënten hadden een hoge tumorlast en hadden een eerste dosis van  $10 \times 10^6$  moeten krijgen, maar kregen een hogere dosis tussen  $68$  en  $103 \times 10^6$  CAR-T-cellen. CRS, ICANS en HLH, waaronder ernstige voorvallen, werden waargenomen bij patiënten die een overdosis kregen. In het geval van een vermoedelijke overdosis moeten eventuele bijwerkingen worden behandeld in overeenstemming met de verstrekte richtlijnen (zie rubriek 4.4).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, antineoplastische cel- en gentherapie, ATC-code: L01XL12.

#### Werkingsmechanisme

Obecabtagene autoleucel is een autologe immunotherapie bestaande uit de eigen T-cellen van de patiënt die zijn gemanipuleerd om een CAR tot expressie te brengen die CD19 'on-target'-cellen herkent via het murine CAT13.1E10 hybridoom (CAT) bindingsdomein. Verbinding van anti-CD19 (CAT) CAR-positieve T-cellen met doelcellen met CD19-expressie, zoals kankercellen en normale B-cellen, leidt tot activering van de anti-CD19 (CAT) CAR-positieve T-cellen en downstream signalering via het CD3-zeta-domein. Proliferatie en persistentie door de anti-CD19 (CAT) CAR-positieve T-cellen na activering worden versterkt door de aanwezigheid van het co-stimulatoire domein van 4-1BB. Deze binding aan CD19 resulteert in antitumoractiviteit en doden van doelcellen met CD19-expressie.

Onderzoeken tonen aan dat obecabtagene autoleucel een snelle *off-rate* heeft van  $3,1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$  van zijn CD19-bindingsdomein.

#### Farmacodynamische effecten

Serumniveaus van cytokinen zoals IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  en granulocyt-macropaagkoloniestimulerende factoren werden beoordeeld vóór en tot 3 maanden na infusie met obecabtagene autoleucel. Piekhoogte van plasmacytokinen werd waargenomen op dag 28 van infusie met obecabtagene autoleucel en de waarden keerden terug naar de baseline in maand 3.

Vanwege het doeleffect van obecabtagene autoleucel wordt een periode van B-celaplasie verwacht.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van obecabtagene autoleucel is gebaseerd op de resultaten van het FELIX-onderzoek (EU CT-nummer 2024-512903-38-00), een open-label, multicentrisch, fase Ib/II-onderzoek met één groep naar obecabtagene autoleucel bij volwassen patiënten met r/r pre-B-ALL.

Het primaire resultaat van cohort IIA was het totale percentage volledige remissie, gedefinieerd als het percentage patiënten dat volledige remissie (CR) bereikte of volledige remissie met onvolledig hematologisch herstel (CRi), beoordeeld via een onafhankelijke beoordelingscommissie voor respons (IRRC), en de secundaire resultaten omvatten duur van remissie (DOR), percentage volledige remissie (CRR) en percentage patiënten dat minimale residuele ziekte (MRD)-negatieve respons bereikte.

Patiënten in het hoofdonderzoek waren volwassenen ( $\geq 18$  jaar) met r/r CD19+ pre-B-ALL, met aanwezigheid van  $\geq 5\%$  blasten in beenmerg bij de screening en bevestigde CD19-expressie na behandeling met blinatumomab. Gerecidiveerde of refractaire status werd als volgt gedefinieerd:

primaire refractaire ziekte, eerste recidief na een remissie die  $\leq 12$  maanden duurde, r/r acute lymfatische leukemie (ALL) na 2 of meer eerdere systemische behandelingslijnen, of r/r ALL meer dan ten minste 3 maanden na allogene HSCT. Patiënten met Philadelphia-chromosoompositieve ALL kwamen in aanmerking als ze intolerant waren voor of geen respons hadden bij 2 lijnen met een tyrosinekinaseremmer (TKI) of één lijn met een TKI van de tweede generatie, of als TKI-behandeling gecontra-indiceerd was. Patiënten met eerdere andere CD19-gerichte therapie dan blinatumomab werden uitgesloten. De behandeling bestond uit lymfodepletiechemotherapie gevolgd door obecabtagene autoleucel als een infusie met opgesplitste dosis met een totale doeldosis van  $410 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen (zie rubriek 4.2).

In het IIA-hoofdcohort waren 113 patiënten geleukafereseerd (geleukafereseerde set) en 94 (83,2%) patiënten werden behandeld met ten minste één infusie met obecabtagene autoleucel (geïnfundeerde set): 19 patiënten stopten zonder infusie om redenen in verband met overlijden (12 patiënten), bijwerking (neutropenische sepsis gerelateerd aan de onderliggende ziekte [1 patiënt]) en beslissing van de arts (1 patiënt). Vijf van de 113 geleukafereseerde patiënten (4,4%) kregen geen infusie met obecabtagene autoleucel vanwege productiegerelateerde problemen.

De mediane leeftijd van de 94 geïnfundeerde patiënten was 50 jaar; onder hen waren 83 patiënten 26 jaar oud en ouder. De geslachtsverdeling van mannelijke en vrouwelijke patiënten die obecabtagene autoleucel toegediend kregen, was gelijk aan 47 mannen en 47 vrouwen. Zeventig patiënten waren wit (74,5%); 29 patiënten (30,9%) waren van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst (Tabel 5).

Achtentachtig patiënten (93,6%) kregen overbruggingstherapie (bijv. chemotherapie, inotuzumab ozogamicine, TKI's) tussen leukaferese en lymfodepletiechemotherapie om de tumorlast te beheersen. Alle patiënten kregen op dag 1 een infusie met obecabtagene autoleucel en werden minimaal tot dag 10 in het ziekenhuis opgenomen.

**Tabel 5: Demografische en ziektegerelateerde kenmerken bij de baseline voor het FELIX-onderzoek (cohort IIA)**

|                                                                          | <b>Geïnfundeerde set<br/>(N=94)</b> | <b>Geleukafereseerde set<br/>(N=113)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Mediane leeftijd, bereik (jaar)</b>                                   | 50 (20 – 81)                        | 49 (20 – 81)                             |
| <b>Leeftijdscategorie (jaar), n (%)</b>                                  |                                     |                                          |
| ≥ 18 jaar oud en ≤ 25 jaar                                               | 11 (11,7)                           | 13 (11,5)                                |
| > 25 jaar                                                                | 83 (88,3)                           | 100 (88,5)                               |
| <b>Geslacht, n (M/V)</b>                                                 | 47M/47V                             | 61M/52V                                  |
| <b>Ras, n (%)</b>                                                        |                                     |                                          |
| Wit                                                                      | 70 (74,5)                           | 87 (77,0)                                |
| <b>Philadelphia-chromosoompositieve status (BCR-ABL-positief), n (%)</b> | 25 (26,6)                           | 26 (23,0)                                |
| <b>Mediane eerdere behandelingslijnen, n (bereik)</b>                    | 2 (1 – 6)                           | 2 (1 – 6)                                |
| ≥ 3 eerdere lijnen, n (%)                                                | 29 (30,9)                           | 35 (31,0)                                |
| Refractair voor laatste eerdere behandelingslijn, n (%)                  | 51 (54,3)                           | 60 (53,1)                                |
| <b>Eerdere HSCT, n (%)</b>                                               | 36 (38,3)                           | 43 (38,1)                                |
| <b>Eerder blinatumomab, n (%)</b>                                        | 33 (35,1)                           | 42 (37,2)                                |
| <b>Eerdere inotuzumab, n (%)</b>                                         | 30 (31,9)                           | 37 (32,7)                                |
| <b>% BM-blasten bij lymfodepletie, mediaan (bereik)</b>                  | 43,5 (0 – 100)                      | 43,5 (0 – 100)                           |
| <b>% BM-blasten bij lymfodepletie, n (%)</b>                             |                                     |                                          |
| > 75%                                                                    | 30 (31,9)                           | 30 (26,5)                                |
| > 20% tot 75%                                                            | 27 (28,7)                           | 27 (23,9)                                |
| 5 tot 20%                                                                | 14 (14,9)                           | 14 (12,4)                                |
| < 5%                                                                     | 23 (24,5)                           | 23 (20,4)                                |
| Ontbrekend                                                               | 0                                   | 19 (16,8)                                |
| <b>Extramedullaire ziekte bij lymfodepletie, n (%)</b>                   | 19 (20,2)                           | 21 (18,6)                                |

ABL = Abelson muriene leukemie; BCR = breekpunt clusterregio; BM = beenmerg; HSCT = hematopoëtische stamceltransplantatie; M = man; V = vrouw

De primaire werkzaamheidsanalyse werd beoordeeld bij patiënten die ten minste één infusie met obecabtagene autoleucel (geïnfundeerde set) kregen in hoofdcohort IIA van het FELIX-onderzoek (Tabel 6). Van de 94 patiënten in de geïnfundeerde set was de ontvangen mediane dosis  $410 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen (bereik:  $10\text{--}480 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen). Vijfentachtig patiënten (90,4%) kregen de totale streefdosis van  $410 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen. Zes patiënten (6,4%) kregen alleen de eerste dosis, voornamelijk als gevolg van bijwerkingen (3,2%), ziekteprogressie (1,1%), productiegerelateerde problemen (1,1%), en overlijden (1,1%). De mediane productietijd vanaf leukaferese-ontvangst tot productcertificering was 20 dagen (bereik: 17-43 dagen) en de mediane tijd vanaf leukaferese tot obecabtagene autoleucel-infusie was 35,5 dagen (bereik: 25-92 dagen). De mediane follow-up (duur van eerste infusie tot afsluitingsdatum van de gegevens 07-feb-2024) was 20,25 maanden (bereik: 13-30 maanden).

Het secundaire eindpunt, percentage MRD-negativiteit onder totaal remissiepercentage (ORR = CR of CRi), werd beoordeeld aan de hand van 'next-generation sequencing', polymerasekettingreactie en flowcytometrie.

**Tabel 6: Werkzaamheidsanalyse (Cohort IIA)**

|                                                                                         | <b>Geïnfundeerde set<br/>(N=94)</b> | <b>Geleukafereseerde set<br/>(N=113)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Totaal remissiepercentage (ORR: CR + CRi)</b>                                        |                                     |                                          |
| n (%)                                                                                   | 72 (76,6)                           | 72 (63,7)                                |
| 95%-BI (%)                                                                              | (66,7; 84,7)                        | (54,1, 72,6)                             |
| <b>Volledige remissie (CR) op gelijk welk moment</b>                                    |                                     |                                          |
| n (%)                                                                                   | 52 (55,3)                           | 55 (48,7)                                |
| 95%-BI (%)                                                                              | (44,7, 65,6)                        | (39,2, 58,3)                             |
| <b>Percentage MRD-negativiteit onder CR of CRi (NGS/PCR/flowcytometrie)<sup>a</sup></b> |                                     |                                          |
| N <sup>b</sup>                                                                          | 72                                  | 72                                       |
| n (%)                                                                                   | 64 (88,9)                           | 64 (88,9)                                |
| 95%-BI (%)                                                                              | (79,3, 95,1)                        | (79,3, 95,1)                             |
| <b>Duur van remissie (DOR)</b>                                                          |                                     |                                          |
| N <sup>b</sup>                                                                          | 72                                  | 72                                       |
| Mediaan in maanden <sup>c</sup>                                                         | 14,06                               | 14,06                                    |
| 95%-BI (bereik in maanden)                                                              | (8,18, NI)                          | (8,18, NI)                               |

BM = beenmerg; BOR = beste totale respons na infusie met Aucatzyt; BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = volledige remissie; CRi = volledige remissie met onvolledig herstel van aantallen; DOR = duur van remissie; FACS = fluorescentie-geactiveerde celsortering; MRD = minimale residuele ziekte; IRRC = onafhankelijke responsbeoordelingscommissie; NI = niet inschatbaar; NGS = next-generation sequencing; ORR = totaal remissiepercentage; PCR = polymerasekettingreactie; SCT = stamceltransplantatie.

<sup>a</sup> Patiënten in remissie volgens IRRC met MRD-negatief BM volgens centrale ClonoSEQ NGS/PCR/FACS.

<sup>b</sup> Patiënten die BOR van CR of CRi bereikten.

<sup>c</sup> Met censurering voor SCT en andere nieuwe kankerbehandeling.

Onder de patiënten in de leeftijd van 26 jaar en ouder in de geïnfundeerde set (N=83) was het ORR 78,3% (95%-BI [betrouwbaarheidsinterval]: 67,9, 86,6) met een CR-percentage van 57,8% (95%-BI: 46,5, 68,6). De mediane DOR was 14,1 maanden (95%-BI, 8,1 NI [niet inschatbaar]) bij patiënten met respons.

Bij de patiënten die de totale aanbevolen dosis van  $410 \times 10^6$  CAR-positieve levensvatbare T-cellen kregen, was het ORR-percentage 81,2% met een CR-percentage van 61,2%. De mediane DOR was

14,1 maanden (95%-BI: 8,2, NI) bij patiënten met respons. Voor 9 patiënten (9,6%) die de streefdosis niet kregen, waaronder 6 patiënten die alleen de eerste dosis kregen, was het ORR-percentage 33,3% met een CR-percentage van 0%. De mediane DOR was 5,2 maanden (95%-BI: NI, NI) bij patiënten met respons (CRi).

Voor patiënten die beide doses kregen (N=88; 93,6%), hadden patiënten die een lagere eerste dosis van  $10 \times 10^6$  cellen kregen (> 20% blasten in beenmerg, hoge ziektelast, N=56) een numeriek lagere ORR (75,0%; 95%-BI: 61,6; 85,6) dan patiënten die een hogere eerste dosis van  $100 \times 10^6$  cellen kregen ( $\leq$  20% blasten in beenmerg, lage ziektelast, N=32) (87,5%; 95%-BI: 71,0, 96,5). De mediane DOR was 12,5 maanden (95%-BI: 7,1, NI) bij patiënten met respons die een lagere eerste dosis van  $10 \times 10^6$  cellen kregen en 14,2 maanden (95%-BI: 10,7, NI) bij patiënten met respons die een hogere eerste dosis van  $100 \times 10^6$  cellen kregen.

Onder de patiënten die recidiveerden vóór de start van nieuwe kankerbehandelingen had 46,4% CD19-negatief recidief, 10,7% had CD19-gemengd recidief, 42,9% had CD19-positief recidief.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Aucatzyl in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met pre-B-ALL. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

### Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aan te passen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Cellulaire kinetiek

De farmacokinetiek van obecabtagene autoleucel werd beoordeeld bij 94 patiënten met r/r CD19+ pre-B-ALL die een mediane dosis van  $410 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen kregen (bereik:  $10-480 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen).

Een snelle uitbreiding vond plaats na infusie van de eerste dosis bij de meerderheid van de patiënten en ging door na de tweede dosis tot de mediane tijd van maximale uitbreiding tot piek ( $T_{max}$ ) op dag 14 (bereik: 2-55 dagen).

Afname van CAR-T-celconcentraties begon kort na dag 28 en bereikte een gestabiliseerde concentratie vanaf maand 6; met een maximale persistentie waargenomen na 27,7 maanden.

Een hoog niveau van uitbreiding werd over het algemeen waargenomen, ongeacht de responsstatus (CR/CRi vs. niet-CR/niet-Cri). Een totaal van 84,6% (22/26) van de patiënten die aanhoudende remissie hadden, had aanhoudende CAR-T-persistentie bij de laatste laboratoriumbeoordeling.

**Tabel 7: Samenvatting van farmacokinetische parameters in perifeer bloed per BOR (Cohort IIA, geïnfundeerde set)**

| Parameter metriek                | Beste totale respons |                    | Algemeen (N=94) |
|----------------------------------|----------------------|--------------------|-----------------|
|                                  | CR/CRi (N=72)        | Geen CR/CRi (N=22) |                 |
| $C_{max}$ (kopieën/ $\mu$ g DNA) |                      |                    |                 |
| N                                | 72                   | 22                 | 94              |
| Geometrisch gemiddelde (Geo-CV%) | 117.381 (206,0)      | 107.465 (832,7)    | 114.982 (287,6) |

| Parameter metriek                              | Beste totale respons |                    | Algemeen (N=94)   |
|------------------------------------------------|----------------------|--------------------|-------------------|
|                                                | CR/CRi (N=72)        | Geen CR/CRi (N=22) |                   |
| Bereik (min - max)                             | 2120-478.000         | 129-600.000        | 129-600.000       |
| T <sub>max</sub> (dagen)                       |                      |                    |                   |
| N                                              | 72                   | 22                 | 94                |
| Mediaan                                        | 14                   | 17                 | 14                |
| Bereik (min - max)                             | 2-55                 | 6-28               | 2-55              |
| AUC <sub>(0-28 d)</sub> (kopieën/μg DNA*dagen) |                      |                    |                   |
| N                                              | 68                   | 14                 | 82                |
| Geometrisch gemiddelde (Geo-CV%)               | 1.089.908 (236,0)    | 1.404.899 (186,4)  | 1.138.188 (225,6) |
| Bereik (min - max)                             | 17.900-6.730.000     | 176.000-7.230.000  | 17.900-7.230.000  |

AUC<sub>(0-28d)</sub> = gebied onder de concentratie-tijdcurve van dag 0 tot dag 28; BOR = beste totale respons; C<sub>max</sub> = maximale concentratie; CR = volledige remissie; CRi = volledige remissie met onvolledig herstel van aantallen; DNA = desoxyribonucleïnezuur; Geo-CV% = geometrische variatiecoëfficiënt; T<sub>max</sub> = tijd tot maximale concentratie.

Patiënten die een eerste opgesplitste dosis van  $10 \times 10^6$  cellen (> 20% blasten) kregen, vertoonden een hogere uitbreiding van CAR-T-cellen (C<sub>max</sub> en AUC<sub>0-28d</sub>) vergeleken met patiënten die een eerste opgesplitste dosis van  $100 \times 10^6$  cellen kregen ( $\leq$  20% blasten). Patiënten met een hoge uitbreiding hadden vaak dan weer hogere percentages CRS en ICANS. Daarom is een hoge tumorlast de belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van CRS en ICANS.

In het FELIX-onderzoek was het mediane lichaamsgewicht 75,75 kg (bereik: 42,6-230,6 kg). Het farmacokinetisch profiel was vergelijkbaar tussen patiënten met lager (< 75,75 kg) en hoger ( $\geq$  75,75 kg) lichaamsgewicht.

### Speciale populaties

Geslacht of leeftijd (jonger dan 65 jaar, tussen 65 en 74 jaar en tussen 75 en 84 jaar) had geen significante invloed op de farmacokinetiek van Aucatzyl (C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-28d</sub> of persistentie).

De gegevens in de niet-witte populatie (Tabel 5) zijn te beperkt om conclusies te trekken over de impact van ras op farmacokinetische parameters.

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd naar lever- en nierfunctiestoornissen met Aucatzyl.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Aucatzyl bestaat uit gemanipuleerde humane T-cellen; daarom zijn er geen representatieve *in-vitro*-assays, *ex-vivo*-modellen of *in-vivo*-modellen die de toxicologische kenmerken van het humane product nauwkeurig in beeld kunnen brengen. Daarom werden er geen traditionele toxicologische onderzoeken uitgevoerd die worden gebruikt voor de ontwikkeling van geneesmiddelen.

Er zijn geen carcinogeniciteits- of genotoxiciteitsonderzoeken uitgevoerd met Aucatzyl. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om de effecten van Aucatzyl op de vruchtbaarheid, voortplanting en ontwikkeling te beoordelen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Dinatriumedetaat

Fosfaatgebufferde zoutoplossing (PBS): kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, dinatriumfosfaat, kaliumchloride, water voor injecties  
Humaan albumineoplossing  
Dimethylsulfoxide (DMSO)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## **6.3 Houdbaarheid**

6 maanden bij  $\leq -150\text{ °C}$ .

Na ontdooiing: 1 uur bij kamertemperatuur.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Aucatzyl moet worden bewaard in de dampfase van vloeibare stikstof ( $\leq -150\text{ °C}$ ) en moet bevroren blijven totdat de patiënt klaar is voor de behandeling om ervoor te zorgen dat er levensvatbare cellen beschikbaar zijn voor toediening aan de patiënt. Ontdooid geneesmiddel mag niet opnieuw worden ingevroren. Het product mag niet vóór of tijdens gebruik worden bestraald, omdat dit kan leiden tot inactivatie van het product.

Voor de bewaarcondities en -duur na ontdooiing van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening of implantatie**

Infuuszak(ken) van ethyleenvinylacetaat met een afgesloten vulslang en 2 beschikbare aanprikpoorten, die ofwel 10–20 ml (zakken van 50 ml) ofwel 30–70 ml (zakken van 250 ml) celdispersie bevatten. Eén individueel behandelingschema omvat 3 of meer infuuszakken voor de totale dosis van  $410 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen. Elke infuuszak wordt afzonderlijk verpakt in een buitenverpakking in een metalen cassette. Metalen cassettes worden verpakt in een ModPak modulaire cryogene uitpakkit. Er kunnen tot 4 cassettes in één ModPak. Er kunnen twee ModPak-kits nodig zijn om het maximale aantal van 7 cassettes te transporteren.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

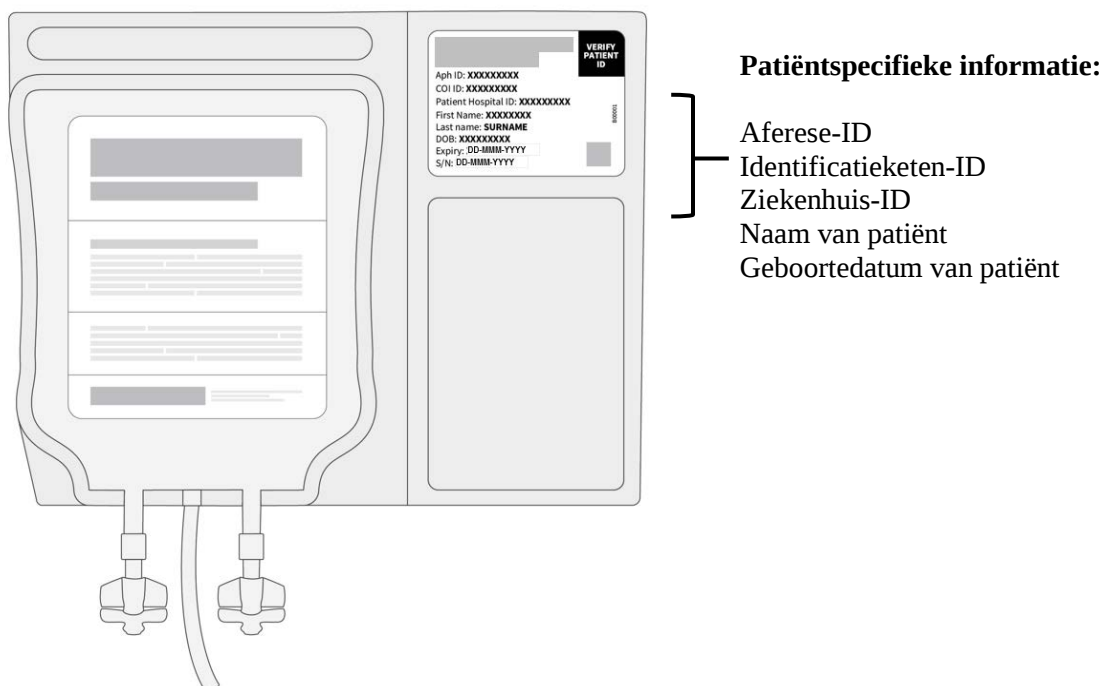
Het product mag niet vóór of tijdens gebruik worden bestraald, omdat dit kan leiden tot inactivatie van het product.

### Ontvangst en bewaring van Aucatzyl

- Aucatzyl wordt geleverd in de dampfase van een stikstofvat ( $\leq -150\text{ °C}$ ).
- Bevestig de identiteit van de patiënt. Open het stikstofvat, haal het RfIC en de metalen cassette(s) eruit. Open de metalen cassette(s) om de infuuszakken in hun doorzichtige buitenverpakking eruit te halen. De identiteit van de patiënt moet overeenkomen met de unieke patiëntinformatie op het vrijgiftecertificaat voor Aucatzyl (RfIC) in het stikstofvat en op de etiketten van de infuuszakken (zie Figuur 2).
- De tijd uit de vloeibare stikstofomgeving in dampfase moet tot een absoluut minimum worden beperkt om voortijdig ontdooien van het product te voorkomen (het wordt aanbevolen om de 90 seconden niet te overschrijden).
- Wanneer de identiteit van de patiënt niet overeenkomt met het RfIC of het etiket: Infundeer het product niet. Neem contact op met Autolus op 00800 0825 0829 als er verschillen zijn tussen de etiketten en de unieke patiëntinformatie.

- Bewaar de infuuszak(ken) in de metalen cassette(s), breng Aucatzyl over naar de opslag met vloeibare stikstof in dampfase  $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$  met gecontroleerde toegang op de locatie (tot gereed voor overbrengen, ontdooien en infusie).

**Figuur 2: Patiëntspecifieke informatie**



#### Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Aucatzyl moet binnen de instelling worden vervoerd in gesloten, breekvrije, lekvrije containers.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde humane bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Aucatzyl hanteren, moeten passende voorzorgsmaatregelen nemen (handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming dragen) om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.

#### Planning voordat Aucatzyl wordt voorbereid

Het patiëntenbatchspecifieke RfIC en de dosisschemaplanner worden geleverd in het stikstofvat. Bevestig dat de unieke patiëntinformatie op het RfIC en de infuuszakken overeenkomen (zie Figuur 2).

1. Zorg ervoor dat de beenmergbeoordelingsresultaten van de patiënt beschikbaar zijn (zie rubriek 4.2, Beenmergbeoordeling).
2. Met de Aucatzyl dosisschemaplanner, geleverd samen met het RfIC, kan het juiste dosisschema worden bepaald dat moet worden toegediend op dag 1 (3 dagen  $\pm 1$  dag) na voltooiing van lymfodepletiechemotherapie) en dag 10 ( $\pm 2$  dagen). Noteer de volgende informatie op de dosisschemaplanner:
  - a. Het blastenpercentage van de beenmergbeoordeling van de patiënt.
  - b. Het/de serienummer(s) van de Aucatzyl-zak; het aantal zaktypen dat nodig is voor elke dosis; en het gespecificeerde volume dat via spuit moet worden toegediend (voor de dosis van  $10 \times 10^6$ ) overgenomen uit het RfIC.
3. Via invulling van de Aucatzyl dosisschemaplanner zal de behandelend arts het aantal zakken en de respectieve benodigde dosis vinden, en de bereiding van Aucatzyl voor de dosis op dag 1 en dag 10 ( $\pm 2$  dagen), zie Figuur 1.

### Overbrengen en ontdooien vóór infusie

- Wanneer u de dosisschemaplanner heeft ingevuld, haal dan ENKEL die cassette(s)/infuuszak(ken) nodig voor de gegeven doseringsdag uit de lokale opslag van vloeibare stikstof in dampfase en doe ze in een geschikt transfermiddel (d.w.z. een stikstofvat met vloeibare stikstof in dampfase, waarbij de temperatuur  $\leq -150\text{ °C}$  wordt gehandhaafd) voor transport naar de locatie waar de zakken worden ontdooid.
- Breng de benodigde cassette(s) één voor één over, met bevestiging van de serienummers van de Aucatzyl-zak en de patiëntspecifieke informatie op elk infuuszaketiket (zie Figuur 2).
- De tijd buiten de vloeibare stikstofomgeving in dampfase moet tot een absoluut minimum worden beperkt om voortijdig ontdooien van het product te voorkomen (het wordt aanbevolen om de 90 seconden niet te overschrijden).
- Als er op een bepaalde doseringsdag meer dan één infuuszak nodig is, ontdooi dan één infuuszak per keer; haal de volgende zakken niet uit de opslag met vloeibare stikstof in dampfase ( $\leq -150\text{ °C}$ ) totdat infusie van de vorige zak voltooid is.
- Laat de infuuszak met Aucatzyl in de buitenverpakking, ontdooi bij  $37\text{ °C}$  in een waterbad of ontdooiapparaat totdat er geen zichtbare bevroren klontjes meer in de infuuszak zitten. Elke zak moet voorzichtig worden gemasseerd tot de cellen net ontdooid zijn. Het ontdooien van elke infuuszak duurt 2 tot 8 minuten. Haal onmiddellijk na het ontdooien uit het waterbad of ontdooiapparaat. Haal de infuuszak voorzichtig uit de buitenverpakking en zorg daarbij dat de zak en poorten niet worden beschadigd.
- Meng de inhoud van de zak voorzichtig om klontjes celmateriaal te verkrumelen en dien onmiddellijk toe aan de patiënt.
- Het ontdooide product niet opnieuw invriezen en niet in de koelkast bewaren.

### Te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling

In geval van onbedoelde blootstelling moeten de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong in acht worden genomen. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Aucatzyl moeten worden ontsmet met een geschikt ontsmettingsmiddel.

### Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Al het ongebruikte geneesmiddel en al het materiaal dat in contact is geweest met Aucatzyl (vast en vloeibaar afval), moet worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Autolus GmbH  
Im Schwarzenbach 4  
79576 Weil am Rhein  
Duitsland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/25/1951/001

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN  
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Autolus Limited  
(The Nucleus)  
Marshgate  
Stevenage SG1 1FR  
Verenigd Koninkrijk

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Marken Germany GmbH  
Moenchhofallee 13  
65451 Kelsterbach  
Duitsland

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN  
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE  
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN  
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk management plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Belangrijkste elementen:

*Beschikbaarheid van tocilizumab en centrumkwalificatie*

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat ziekenhuizen en hun geassocieerde centra die Aucatzyl verstrekken gekwalificeerd zijn in overeenstemming met het overeengekomen gecontroleerde distributieprogramma door:

- ter plaatse te zorgen voor onmiddellijke toegang tot tocilizumab per patiënt voorafgaand aan de infusie met Aucatzyl. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is, moet het behandelcentrum toegang hebben tot geschikte alternatieve maatregelen in plaats van tocilizumab, om CRS te behandelen.
- te zorgen dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die betrokken zijn bij de behandeling van een patiënt het educatieve programma hebben voltooid.

*Tools voor educatief advies/veiligheidsadvies*

Vóór de lancering van Aucatzyl in elke lidstaat moet de vergunninghouder een akkoord bereiken met de nationale bevoegde instantie over de inhoud en de opmaak van de educatieve materialen.

Handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat, in elke lidstaat waar Aucatzyl op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Aucatzyl naar verwachting zullen voorschrijven, verstrekken en toedienen een handleiding zullen ontvangen om:

- CRS en neurologische tekenen en symptomen te monitoren en te behandelen
- ICANS te monitoren en te behandelen
- te verzekeren dat ernstige bijwerkingen die CRS of ICANS suggereren adequaat en op de juiste wijze worden gemeld
- te verzekeren dat er vóór infusie met Aucatzyl vierentwintig uur per dag directe toegang is tot tocilizumab, een IL-6-receptorremmer. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is, moet het behandelcentrum toegang hebben tot geschikte alternatieve maatregelen in plaats van tocilizumab, om CRS te behandelen
- informatie te verstrekken over het risico op overdosering en geneesmiddelfouten
- informatie te verstrekken over het risico op secundaire maligniteit van T-cel-oorsprong
- informatie te verstrekken over de veiligheid en werkzaamheid in vervolgonderzoeken op lange termijn en het belang van het bijdragen aan dergelijke onderzoeken

Patiëntenkaart

Om patiënten te Informeren en hen het volgende uit te leggen:

- de risico's van CRS en ICANS, geassocieerd met Aucatzyl
- de noodzaak om de symptomen onmiddellijk aan hun behandelend arts te melden
- de noodzaak om in de nabijheid te blijven (binnen 2 uur reisafstand) van de locatie waar Aucatzyl werd toegediend, gedurende ten minste 4 weken na de infusie met Aucatzyl
- dat de patiënt geen organen of bloed kan doneren
- de noodzaak om de Patiëntenkaart altijd bij zich te dragen

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

| Beschrijving                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Uiterste datum |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Om de veiligheid en werkzaamheid van Aucatzyl bij volwassen patiënten met gerecidiveerde of refractaire voorloper B-cel acute lymfoblastaire leukemie verder te kenmerken op lange termijn zal de vergunninghouder een langlopend follow-uponderzoek verrichten bij patiënten die eerder met obecabtagene autoleucel werden behandeld, en de resultaten ervan indienen volgens een overeengekomen protocol.                                                                                                                                         | 30 juni 2039   |
| Onderzoek naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning ( <i>Non-interventional post-authorisation safety study</i> , PASS): om de veiligheid en werkzaamheid van Aucatzyl bij volwassen patiënten met gerecidiveerde of refractaire voorloper B-cel acute lymfoblastaire leukemie verder te kenmerken op lange termijn, zal de vergunninghouder een prospectief onderzoek uitvoeren op basis van gegevens uit een register. | 30 juni 2045   |

#### **E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

| Beschrijving                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Uiterste datum |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Om de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van Aucatzyl bij volwassen patiënten met gerecidiveerde of refractaire voorloper B-cel acute lymfoblastaire leukemie te bevestigen, zal de vergunninghouder de definitieve resultaten van het klinisch onderzoek FELIX indienen, een open-label, fase Ib/II-onderzoek met één groep naar obecabtagene autoleucel bij volwassen patiënten met gerecidiveerde of refractaire voorloper B-cel acute lymfoblastaire leukemie.                               | 30 juni 2029   |
| Om de werkzaamheid en veiligheid van Aucatzyl bij volwassen patiënten met gerecidiveerde of refractaire voorloper B-cel acute lymfoblastaire leukemie te bevestigen, zal de vergunninghouder de resultaten van een prospectief, niet-interventioneel onderzoek indienen, om de werkzaamheid en veiligheid te onderzoeken op basis van gegevens uit hetzelfde register dat gebruikt werd om de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van Aucatzyl te kenmerken, volgens een overeengekomen protocol. | 31 juli 2030   |

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

## GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

### MODPAK-ETIKET

#### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aucatzyl  $410 \times 10^6$  cellen dispersie voor infusie  
obecabtagene autoleucel (CAR+ levensvatbare T-cellen)

#### 2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Autologe verrijkte humane T-cellen *ex vivo* getransduceerd met een lentivirale vector om een anti-CD19 chimerische antigeenreceptor (CAR) tot expressie te brengen.

Dit geneesmiddel bevat cellen van menselijke oorsprong.

Bevat:  $410 \times 10^6$  CAR+ levensvatbare T-cellen aan een batchafhankelijke concentratie.

#### 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dinatriumedetaat, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, dinatriumfosfaat, kaliumchloride, water voor injecties, dimethylsulfoxide, humaan albumineoplossing. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

#### 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie

De streefdosis kan worden geleverd in één of twee ModPaks. Elk ModPak kan maximaal 4 cassettes bevatten met verschillende zakconfiguraties.

1/1 verpakking.

1/2 verpakking.

2/2 verpakking.

Lees het Vrijgavecertificaat voor infusie vóór gebruik.

#### 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Lees het Vrijgavecertificaat voor infusie vóór gebruik.

Raadpleeg de dosisschemaplanner voor richtlijnen over het juiste patiëntspecifieke dosisschema.

Intraveneus gebruik.

STOP Verifieer de ID-gegevens van de patiënt.

Gebruik GEEN leukodepletiefilter.

NIET bestralen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Verzenden en bewaren in vloeibare stikstof in dampfase  $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Gebruiken binnen 1 uur na ontdooien. Niet opnieuw invriezen.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Dit geneesmiddel bevat menselijke cellen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Autolus GmbH  
Im Schwarzenbach 4  
79576 Weil am Rhein  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/25/1951/001

**13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES**

Aferese-ID:  
COI-ID:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMATIE IN BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b> |
|-------------------------------------------------------|

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

|                                              |
|----------------------------------------------|
| <b>19. INFORMATIE OVER DE LEVERINGSKETEN</b> |
|----------------------------------------------|

## GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

### BUITENSTE CONTAINER (CASSETTE)

#### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aucatzyl  $410 \times 10^6$  cellen dispersie voor infusie  
obecabtagene autoleucel (CAR+ levensvatbare T-cellen)

#### 2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Autologe verrijkte humane T-cellen *ex vivo* getransduceerd met een lentivirale vector om een anti-CD19 chimerische antigeenreceptor (CAR) tot expressie te brengen.

Dit geneesmiddel bevat cellen van menselijke oorsprong.

Bevat:

$\leq 100 \times 10^6$  CAR+ levensvatbare T-cellen aan een batchafhankelijke concentratie.

$100 \times 10^6$  CAR+ levensvatbare T-cellen aan een batchafhankelijke concentratie.

$\leq 300 \times 10^6$  CAR+ levensvatbare T-cellen aan een batchafhankelijke concentratie.

#### 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dinatriumedetaat, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, dinatriumfosfaat, kaliumchloride, water voor injecties, dimethylsulfoxide, humaan albumineoplossing. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

#### 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie.

Zakconfiguratie  $10 \times 10^6$ .

10 ml per zak.

Zakconfiguratie  $100 \times 10^6$ .

10-20 ml per zak.

De dosis kan worden gesuspenderd in een of meer infuuszakken.

Zakconfiguratie  $100 \times 10^6$ .

30-70 ml per zak.

Zakconfiguratie  $300 \times 10^6$ .

30-70 ml per zak.

De dosis kan worden gesuspenderd in een of meer infuuszakken.

#### 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Gespecificeerd volume optrekken in een spuit (zakconfiguratie  $10 \times 10^6$ )

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Lees het Vrijgavecertificaat voor infusie vóór gebruik.

Raadpleeg de dosisschemaplanner voor richtlijnen over het juiste patiëntspecifieke dosisschema.

Intraveneus gebruik.  
STOP Verifieer de ID-gegevens van de patiënt.  
Gebruik GEEN leukodepletiefilter.  
NIET bestralen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Verzenden en bewaren in vloeibare stikstof in dampfase  $\leq -150$  °C. Gebruiken binnen 1 uur na ontdooien. Niet opnieuw invriezen.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Dit geneesmiddel bevat menselijke cellen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd in overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Autolus GmbH  
Im Schwarzenbach 4  
79576 Weil am Rhein  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/25/1951/001

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES</b> |
|---------------------------------------------------------|

Aferese-ID:  
COI-ID:  
Ziekenhuis-ID:  
Voornaam:  
Achternaam:  
DOB:  
S/N:

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK</b> |
|-------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMATIE IN BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b> |
|-------------------------------------------------------|

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INFUUSZAK**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Aucatzyl  $410 \times 10^6$  cellen dispersie voor infusie  
obecabtagene autoleucel (CAR+ levensvatbare T-cellen)  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Gespecificeerd volume optrekken in een spuit (zakconfiguratie  $10 \times 10^6$ ).

Lees voor het gebruik de bijsluiters.  
Lees het Vrijgavecertificaat voor infusie vóór gebruik.  
Gebruik GEEN leukodepletiefilter.  
NIET bestralen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES**

Aferese-ID:  
COI-ID:  
Ziekenhuis-ID:  
Voornaam:  
Achternaam:  
DOB:  
S/N:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

Zakconfiguratie  $10 \times 10^6$ .  
10 ml per zak.  
Bevat:  $\leq 100 \times 10^6$  CAR+ levensvatbare T-cellen.

Zakconfiguratie  $100 \times 10^6$ .  
10-20 ml per zak.  
Bevat:  $\leq 100 \times 10^6$  CAR+ levensvatbare T-cellen.  
De dosis kan worden gesuspenderd in een of meer infuuszakken.

Zakconfiguratie  $100 \times 10^6$ .  
30-70 ml per zak.  
Bevat:  $100 \times 10^6$  CAR+ levensvatbare T-cellen.

Zakconfiguratie  $300 \times 10^6$ .  
30-70 ml per zak.

Bevat:  $\leq 300 \times 10^6$  CAR+ levensvatbare T-cellen.  
De dosis kan worden gesuspendeerd in een of meer infuuszakken.

|                   |
|-------------------|
| <b>6. OVERIGE</b> |
|-------------------|

STOP Verifieer de ID-gegevens van de patiënt.

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

**GEGEVENS DIE OP HET BIJ IEDERE ZENDING VOOR ÉÉN PATIËNT GEVOEGDE VRIJGIFTECERTIFICAAT VOOR INFUSIE (RfIC) MOETEN WORDEN VERMELD**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Aucatzyl  $410 \times 10^6$  cellen dispersie voor infusie  
obecabtagene autoleucel (CAR+ levensvatbare T-cellen)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Autologe verrijkte humane T-cellen getransduceerd *ex vivo* met een lentivirale vector om een anti-CD19 chimerische antigeenreceptor (CAR) tot expressie te brengen.

**3. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID, EN DOSIS VAN HET GENEESMIDDEL**

|                    |                                                                                    |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Streefdosis</b> | <b><math>410 \times 10^6</math> anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen</b> |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------|

| Zakconfiguratie: <b><math>10 \times 10^6</math> anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen (blauwe zak)</b>                      |           |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------|
| <b>Serienummer DP-zak</b>                                                                                                            |           |               |
| Aantal zakken voor dosis $10 \times 10^6$                                                                                            | <b>1</b>  | <b>Zak</b>    |
| Volume per zak                                                                                                                       | <b>10</b> | <b>ml</b>     |
| Aantal anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen in zak                                                                         |           | $\times 10^6$ |
| Toe te dienen volume via spuit voor aflevering van <b><math>10 \times 10^6</math> anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen</b> |           | <b>ml</b>     |

| Zakconfiguratie: <b><math>100 \times 10^6</math> anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen (oranje zak)</b> |                        |                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------|
| <b>Serienummer(s) DP-zak</b>                                                                                     |                        |                 |
| Aantal zakken nodig voor dosis $100 \times 10^6$                                                                 |                        | <b>Zak(ken)</b> |
| Volume per zak                                                                                                   |                        | <b>ml</b>       |
| Aantal anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen in elke zak                                                |                        | $\times 10^6$   |
| Toe te dienen volume via infusie                                                                                 | <b>Gehele zak(ken)</b> |                 |

| Zakconfiguratie: <b><math>300 \times 10^6</math> anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen (rode zak)</b> |                        |                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------|
| <b>Serienummer(s) DP-zak</b>                                                                                   |                        |                 |
| Aantal zakken nodig voor dosis $300 \times 10^6$                                                               |                        | <b>Zak(ken)</b> |
| Volume per zak                                                                                                 |                        | <b>ml</b>       |
| Aantal anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen in elke zak                                              |                        | $\times 10^6$   |
| Toe te dienen volume via infusie                                                                               | <b>Gehele zak(ken)</b> |                 |

#### **4. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik.

STOP Verifieer de ID-gegevens van de patiënt.

Gebruik GEEN leukodepletiefilter.

NIET bestralen.

Raadpleeg de dosisschemaplanner voor richtlijnen over het juiste patiëntspecifieke dosisschema.

#### **5. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Bewaar dit document en houd het bij de hand tijdens de voorbereiding van de toediening van Aucatzyl.

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

Neem voor dringende vragen contact op met Autolus Patient Scheduling op 00800 0825 0829

#### **6. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Verzenden en bewaren in vloeibare stikstof in dampfase ( $\leq -150$  °C).

Gebruiken binnen 1 uur na ontdooiing.

Het ontdooide geneesmiddel niet in de koelkast bewaren en niet opnieuw invriezen.

#### **7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Uiterste gebruiksdatum product:

#### **8. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Dit geneesmiddel bevat menselijke cellen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd in overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

#### **9. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES**

Identificatieketen (CoI) ID: CHG2344

Enkelvoudige Europese code:

Aferese-identificatie:

Ziekenhuis-ID van patiënt:

Voornaam van patiënt:

Initiaal van tweede naam van patiënt:

Achternaam van patiënt:

Geboortedatum:

#### **10. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Autolus GmbH  
Im Schwarzenbach 4

79576 Weil am Rhein  
Duitsland

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

EU/1/25/1951/001

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Aucatzyl $410 \times 10^6$ cellen dispersie voor infusie** obecabtagene autoleucel (CAR+ levensvatbare T-cellen)

▼ Dit medicijn is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hierbij helpen door het te melden als u een bijwerking ervaart. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u een patiëntenkaart geven. Lees deze zorgvuldig door en volg de instructies op.
- Laat de patiëntenkaart altijd zien aan de arts of verpleegkundige wanneer u deze ziet of als u naar het ziekenhuis gaat.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen? Neem dan direct contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Aucatzyl en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit medicijn toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen.
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie.

#### **1. Wat is Aucatzyl en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?**

Aucatzyl is een gentherapieproduct dat de werkzame stof obecabtagene autoleucel bevat. Het geneesmiddel wordt speciaal voor u gemaakt van uw eigen T-cellen. T-cellen zijn een soort witte bloedcellen die belangrijk zijn voor uw immuunsysteem (de afweer van het lichaam) om goed te werken.

Aucatzyl is een geneesmiddel tegen kanker. Het wordt gebruikt bij volwassenen van 26 jaar en ouder voor de behandeling van B-cel acute lymfatische leukemie (B ALL). Dit is een type bloedkanker dat witte bloedcellen in uw beenmerg (B-lymfoblasten) beschadigt. Het wordt gebruikt wanneer uw kanker is teruggekeerd (gerecidiveerd) of niet is verbeterd na eerdere behandeling (refractair).

De werkzame stof in Aucatzyl, obecabtagene autoleucel, bevat T-cellen van de patiënt zelf. Het DNA in deze cellen is bewerkt in een laboratorium zodat ze een eiwit maken dat chimerische antigeenreceptor (CAR) heet. CAR kan zich hechten aan een ander eiwit op het oppervlak van kankercellen. Dit eiwit heet CD19. Wanneer een patiënt een infusie (infuus) met Aucatzyl krijgt, hechten de bewerkte T-cellen zich aan de kankercellen en doden deze. Dit helpt de kanker uit het lichaam te verwijderen.

Heeft u vragen over hoe Aucatzyl werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven? Stel uw vragen aan uw arts.

## **2. Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Denkt u dat u allergisch bent? Vraag uw arts dan om advies.
- U kunt geen behandeling krijgen die lymfodepletiechemotherapie heet. Deze behandeling wordt gebruikt om het aantal witte bloedcellen in uw bloed te verminderen (zie ook rubriek 3: Hoe wordt dit medicijn toegediend?).

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?**

Aucatzyl wordt gemaakt van uw eigen witte bloedcellen en mag alleen aan u worden gegeven (autoloog gebruik).

Patiënten die met Aucatzyl worden behandeld, kunnen nieuwe kankers ontwikkelen. Er zijn meldingen geweest van patiënten die T-celkanker ontwikkelden na behandeling met soortgelijke geneesmiddelen. Praat met uw arts als u nieuwe zwelling van uw klieren (lymfeklieren) of veranderingen in uw huid opmerkt, zoals nieuwe huiduitslag of knobbels.

### **Tests en controles**

#### **Voordat u Aucatzyl krijgt**

Uw arts zal controles uitvoeren om te beslissen hoe Aucatzyl aan u moet worden toegediend en of u extra geneesmiddelen nodig heeft (zie ook rubriek 3: Hoe wordt dit medicijn toegediend?). Op basis van de resultaten van de tests kan uw arts uw geplande behandelingen met Aucatzyl uitstellen of aanpassen.

Uw arts zal de volgende tests en controles uitvoeren:

- Controleren of u long-, hart-, lever- of nierproblemen heeft.
- Kijken naar tekenen van infectie; elke infectie wordt behandeld voordat u Aucatzyl krijgt.
- Controleren op tekenen en klachten van graft-versus-host-ziekte (GVHD) als u in de afgelopen 3 maanden een stamceltransplantatie heeft gehad (een procedure waarbij het beenmerg van een patiënt wordt vervangen om nieuw beenmerg te vormen). GVHD treedt op wanneer getransplanteerde cellen uw lichaam aanvallen. Dit veroorzaakt klachten zoals huiduitslag, misselijkheid, overgeven, diarree en bloederige ontlasting.
- Controleren of u ziekten heeft of heeft gehad die het centraal zenuwstelsel beschadigen. Bijvoorbeeld ziekten zoals epilepsie, beroerte, ernstig hersenletsel of psychische ziekten in de afgelopen 3 maanden.
- Controleren of uw kanker erger wordt. Klachten die kunnen betekenen dat uw kanker erger wordt zijn onder andere koorts, zich zwak voelen, bloedend tandvlees en blauwe plekken.
- Controleren of de kanker naar de hersenen is uitgezaaid.
- Uw bloed controleren op urinezuur en op hoeveel kankercellen er in uw bloed zitten. Dit laat zien of u kans heeft op een ziekte die tumorlyssyndroom heet. U kunt geneesmiddelen krijgen om de ziekte te helpen voorkomen.
- Controleren op hepatitis B-infectie, hepatitis C-infectie of hiv-infectie. Het kan zijn dat u voor een van deze infecties moet worden behandeld voordat u Aucatzyl kunt krijgen.
- Controleren of u in de afgelopen 6 weken een vaccinatie heeft gehad of van plan bent om er in de komende maanden een te krijgen.

Is een van de bovenstaande situaties op u van toepassing, of weet u dit niet zeker? Vertel het uw arts of verpleegkundige voordat u Aucatzyl krijgt.

## **Nadat u Aucatzyl heeft gekregen**

Vertel het direct aan uw arts of verpleegkundige of zoek direct spoedeisende hulp als u een van de volgende klachten heeft:

- Koorts en koude rillingen, lage bloeddruk en te weinig zuurstof in het bloed. Dit kan klachten veroorzaken zoals een snelle of onregelmatige hartslag en benauwdheid. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstig probleem dat cytokine-release-syndroom heet. Zie rubriek 4 voor andere klachten van dit syndroom.
- Bewusteloosheid of verminderd bewustzijn, trillen (tremor), epileptische aanval, moeite met spreken, onduidelijke spraak en moeite met het begrijpen van spraak. Dit kunnen tekenen zijn van ernstige problemen met uw zenuwstelsel, namelijk immuuneffectorcelgeassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS).
- Warm gevoel, koorts, koude rillingen of beven, keelpijn of mondzweren. Dit kunnen tekenen zijn van een infectie die kan worden veroorzaakt door een tekort aan witte bloedcellen die neutrofielen heten.
- Zich erg moe, zwak, en benauwd voelen. Dit kunnen tekenen zijn van een tekort aan rode bloedcellen (anemie).
- Sneller bloedingen of blauwe plekken krijgen. Dit kan komen doordat u te weinig bloedplaatjes heeft (trombocytopenie). Bloedplaatjes zitten in het bloed en helpen bij de bloedstolling.

Is een van de bovenstaande situaties op u van toepassing (of weet u dit niet zeker)? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Om de bovengenoemde risico's te verminderen, wordt u 14 dagen lang, elke dag gecontroleerd op bijwerkingen na het eerste infuus. Uw arts zal beslissen hoe vaak u na de eerste 14 dagen wordt gecontroleerd en zal minimaal 4 weken doorgaan met de controles. Uw arts kan u ook extra geneesmiddelen toedienen om de bijwerkingen onder controle te houden, bijvoorbeeld glucocorticosteroïden, tocilizumab en/of antibiotica.

Uw arts zal regelmatig uw bloedbeeld controleren, omdat het aantal bloedcellen kan dalen. Of als het aantal bloedcellen al te laag is, kan dit te laag blijven.

Blijf minimaal 4 weken in de buurt (binnen 2 uur reisafstand) van het behandelcentrum waar Aucatzyl werd toegediend. Zie rubriek 3.

U zult worden gevraagd om u in te schrijven voor een langetermijn follow-uponderzoek of -register om meer inzicht te krijgen in de effecten van Aucatzyl op lange termijn.

Doneer geen bloed, organen, weefsels of cellen voor transplantatie.

## **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Aucatzyl mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

## **Gebruikt u nog andere medicijnen?**

Gebruikt u naast Aucatzyl nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts.

Vertel zeker de volgende zaken aan uw arts of verpleegkundige voordat u Aucatzyl krijgt:

- U gebruikt geneesmiddelen die uw immuunsysteem verzwakken, zoals corticosteroïden, want deze geneesmiddelen kunnen de werking van Aucatzyl verstoren.
- U heeft eerder een behandeling gekregen die zich richt op het CD19-eiwit.

## **Vaccinaties**

U mag bepaalde vaccins die levende vaccins worden genoemd niet krijgen:

- In de 6 weken voordat u de korte chemotherapiekuur krijgt (lymfodepletiechemotherapie) om uw lichaam voor te bereiden op Aucatzyl.
- Tijdens de behandeling met Aucatzyl.
- Na behandeling terwijl het immuunsysteem zich herstelt.

Praat met uw arts als u vaccinaties nodig heeft.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat dit medicijn aan u wordt toegediend. Dit is omdat de effecten van Aucatzyl bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven niet bekend zijn. Het kan schadelijk zijn voor uw ongeboren baby of uw kind dat borstvoeding krijgt.

U krijgt een zwangerschapstest voordat de behandeling begint. Aucatzyl mag alleen worden gegeven als het resultaat aangeeft dat u niet zwanger bent. U moet middelen gebruiken die ervoor zorgen dat u niet zwanger wordt tijdens de behandeling met Aucatzyl. Als u zwanger bent of denkt dat u zwanger bent na de behandeling met Aucatzyl, vertel dit dan direct aan uw arts.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van gereedschap en machines**

Rijd niet, gebruik geen gereedschap of machines, en doe geen activiteiten waarbij u goed moet opletten. Doe dit tot minimaal 8 weken na de infusie. Aucatzyl kan problemen veroorzaken zoals veranderd of verminderd bewustzijn, verwardheid en toevallen (epileptische aanvallen). Zie rubriek 4, Mogelijke bijwerkingen.

## **Aucatzyl bevat natrium, kalium, en dimethylsulfoxide (DMSO)**

Dit middel bevat 1131 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) in de totale dosis. Dit komt overeen met 57% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 39 mg kalium per dosis. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten op een gecontroleerd kaliumdieet.

Aucatzyl bevat ook de stof dimethylsulfoxide (DMSO). Dit kan ernstige allergische reacties veroorzaken.

## **3. Hoe wordt dit medicijn toegediend?**

### **Uw eigen bloedcellen geven om Aucatzyl te maken**

Aucatzyl wordt gemaakt van uw eigen witte bloedcellen.

- Uw arts zal een beetje bloed van u nemen met behulp van een slang (katheter) die in uw ader wordt geplaatst.
- Enkele witte bloedcellen worden uit uw bloed gescheiden en de rest van uw bloed wordt terug in uw lichaam gedaan. Dit heet 'leukaferese' en kan tussen 3 en 6 uur duren.
- Uw witte bloedcellen worden gebruikt om Aucatzyl speciaal voor u te maken. Dit kan ongeveer 21 dagen duren.

## Andere medicijnen die u toegediend krijgt vóór de behandeling met Aucatzyl

- Van dag 6 tot dag 3 voordat u Aucatzyl krijgt, krijgt u een behandeling die lymfodepletiechemotherapie wordt genoemd. Door deze therapie kunnen de bewerkte T-cellen in Aucatzyl zich in uw lichaam vermenigvuldigen nadat Aucatzyl aan u is toegediend. Het kan zijn dat de behandeling met Aucatzyl wordt uitgesteld, afhankelijk van hoe u op de chemotherapie reageert.
- Voordat u met de lymfodepletiechemotherapie begint, doet uw arts een beenmergbeoordeling. Op basis daarvan bepaalt uw arts hoeveel Aucatzyl u krijgt tijdens de eerste en tweede infusie.
- Ongeveer 30 minuten voordat u Aucatzyl krijgt, krijgt u paracetamol en difenhydramine (een middel tegen allergie). Dit is om reacties op het infuus en koorts te helpen voorkomen.

## Hoe krijgt u Aucatzyl toegediend?

Aucatzyl wordt toegediend door een arts in een gekwalificeerd behandelcentrum dat ervaring heeft met dit geneesmiddel.

- Uw arts zal controleren of het Aucatzyl uit uw eigen bloed is bereid door te controleren of de patiëntidentificatie-informatie op de infuuszak met Aucatzyl overeenkomt met uw gegevens.
- Aucatzyl wordt gegeven via een infusie (infuus) in een ader.
- Aucatzyl wordt toegediend via 2 infusies met ongeveer 9 dagen ertussen om de totale doeldosis te bereiken. De eerste infusie duurt niet langer dan 10 minuten. Als u bijwerkingen opmerkt, vertel dit dan direct aan uw arts. De tweede infusie duurt meestal niet langer dan 1 uur.
- De hoeveelheid Aucatzyl die tijdens de eerste en tweede infusie wordt toegediend, hangt af van hoe erg uw leukemie is. De dosis obecabtagene autoleucel gegeven in de eerste en tweede infusie wordt aangepast op basis van de ernst van uw leukemie. Maar de totale streefdosis blijft hetzelfde, hoe erg uw leukemie ook is.

Vraag het uw arts of verpleegkundige als u twijfels heeft over hoe Aucatzyl aan u wordt gegeven.

## Nadat Aucatzyl bij u is toegediend

- Blijf minstens 4 weken in de buurt (binnen 2 uur reisafstand) van het behandelcentrum.
- U wordt 14 dagen lang, elke dag na de eerste infusie gecontroleerd, zodat uw arts kan controleren of de behandeling werkt. Ook kan uw arts u helpen met eventuele bijwerkingen als dat nodig is, zoals CRS, ICANS of infecties (zie rubriek 2: Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?).
- Uw arts zal beoordelen of uw tweede dosis Aucatzyl volgens planning kan verlopen. Als u ernstige klachten krijgt, moet de tweede dosis mogelijk worden uitgesteld of moet de behandeling worden stopgezet. Na de tweede dosis moet u ook 14 dagen lang, elke dag na de infusie worden gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen zoals bij de eerste infusie.

## Heeft u een afspraak gemist?

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts of het behandelcentrum om een nieuwe afspraak te maken.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken.

### Ernstige bijwerkingen

Aucatzyl kan bijwerkingen veroorzaken die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn. **Vertel het uw arts direct** als u een van de volgende bijwerkingen krijgt na uw infusie met Aucatzyl:

### **Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers**

- Koorts en koude rillingen, lage bloeddruk, te weinig zuurstof in het bloed. Dit kan klachten veroorzaken zoals een snelle of onregelmatige hartslag en benauwd zijn. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstig probleem dat cytokine-release-syndroom (CRS) heet. Andere klachten van het cytokine-release-syndroom zijn misselijkheid, overgeven, diarree, vermoeidheid, spierpijn, gewrichtspijn, zwelling, hoofdpijn, hartfalen, longfalen, nierfalen en leverschade.
- Bewusteloosheid of verminderd bewustzijn, trillen (tremor), epileptische aanvallen, moeite met spreken, onduidelijke spraak en moeite met het begrijpen van spraak. Dit kunnen tekenen zijn van ernstige problemen met uw zenuwstelsel, namelijk immuuneffectorcelgeassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS).
- Warm gevoel, koorts, koude rillingen of beven, mondzweren of keelpijn. Dit kunnen tekenen van infectie zijn.
- Zich erg moe voelen, zwak voelen, en benauwd zijn. Dit kunnen tekenen zijn van een te laag aantal rode bloedcellen (anemie).
- Ernstig tekort aan neutrofielen, een type witte bloedcel (neutropenie). Dit kan uw risico op een infectie verhogen.
- Sneller bloedingen of blauwe plekken krijgen. Dit kan komen doordat u te weinig bloedplaatjes heeft (trombocytopenie). Bloedplaatjes zitten in het bloed en helpen het bloed te stollen (trombocytopenie).

Als u een van de bovenstaande bijwerkingen krijgt na toediening van Aucatzyl, **zoek dan direct medische hulp**.

### **Andere mogelijke bijwerkingen**

Andere bijwerkingen worden hieronder genoemd. Als deze bijwerkingen hevig of ernstig worden, of als u zich hierover zorgen maakt, vertel dit dan direct aan uw arts.

### **Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers**

- te weinig witte bloedcellen (leukopenie)
- te weinig lymfocyten, een type witte bloedcel (lymfopenie)
- te weinig witte bloedcellen in uw bloed met koorts (febriele neutropenie)
- zich ziek voelen (misselijkheid)
- verstopping
- diarree
- buikpijn (maagpijn)
- overgeven
- hoofdpijn
- problemen met de hersenen (encefalopathie)
- duizeligheid
- koorts (pyrexie)
- snelle hartslag (tachycardie)
- lage bloeddruk (hypotensie)
- bloeding (hemorragie)
- pijn
- moe zijn (vermoeidheid)
- zwelling (oedeem)
- hoesten
- verminderde eetlust
- gewrichtspijn (pijn van botten en spieren)
- huiduitslag
- schimmelinfectie

- gewichtsverlies
- problemen met bloedstolling (coagulopathie)
- hoge hoeveelheid serumferritine, een eiwit dat ijzer in het lichaam opslaat (hyperferritinemie)
- Meer leverenzymen gevonden bij bloedonderzoek

**Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers**

- koude rillingen
- ophoping van witte bloedcellen, beschadiging van organen, waaronder het beenmerg, de lever en de milt, en vernietiging van andere bloedcellen (hemofagocytair lymfohistiocytose)
- Te weinig immunoglobulinen (antilichamen) in het bloed. Dit vergroot het risico op een infectie (hypogammaglobulinemie)
- ontsteking van de mondslijmvliezen (stomatitis)
- onregelmatige hartslag (aritmie)
- hartfalen
- Reacties op het infuus, waaronder klachten zoals koorts, koude rillingen, huiduitslag, of moeite met ademen
- ongecontroleerd trillen of schokkende bewegingen in een of meer delen van uw lichaam (tremor)
- verward zijn (delirium)

Bij sommige patiënten die andere CAR-T-geneesmiddelen gebruikten, zijn nieuwe soorten kanker ontstaan die beginnen in de T-cellen (secundaire maligniteit van T-celoorzprong).

Vertel het uw arts als u een van de hierboven vermelde bijwerkingen krijgt. Als deze bijwerkingen hevig of ernstig worden, of als u zich hierover zorgen maakt, vertel dit dan direct aan uw arts.

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

**5. Hoe bewaart u dit medicijn?**

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.**

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de infuuszak na 'EXP'.

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren in vloeibare stikstof in dampfase  $\leq -150\text{ °C}$ . Het product pas ontdooien als het klaar is voor gebruik. Houdbaarheid na ontdooien: 1 uur.

Niet opnieuw invriezen.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u ziet dat de infuuszak beschadigd is of lekt.

Voor ongebruikt medicijn of afvalmateriaal moeten de lokale richtlijnen voor het omgaan met van mensen afkomstig afvalmateriaal worden gevolgd.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit medicijn?**

De werkzame stof in dit medicijn is obecabtagene autoleucel. Het geneesmiddel is verpakt in 3 of meer infuuszakken met een streeftotaal van  $410 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen om een opgesplitst dosisschema mogelijk te maken.

De andere stoffen in dit medicijn zijn dinatriumedetaat, dimethylsulfoxide (DMSO), humaan albumineoplossing en in fosfaat gebufferde zoutoplossing (PBS), bestaande uit kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, dinatriumfosfaat, kaliumchloride en water voor injecties. Zie rubriek 2, Aucatzyl bevat natrium, kalium en dimethylsulfoxide (DMSO).

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde menselijke bloedcellen.

### **Hoe ziet Aucatzyl eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Aucatzyl is een kleurloze tot lichtgele, zeer melkachtige dispersie voor infusie. Het wordt geleverd in 3 of meer infuuszakken afzonderlijk verpakt in een buitenverpakking in een metalen cassette. De metalen cassettes worden verpakt in een ModPak, die in een stikstofvat wordt vervoerd.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Autolus GmbH  
Im Schwarzenbach 4  
79576 Weil am Rhein  
Duitsland

**Tel: 00800 0825 0829 (gratis nummer is geldig in alle EU-landen)**

### **Fabrikant**

Marken Germany GmbH  
Moenchhofallee 13  
65451 Kelsterbach  
Duitsland

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Dit medicijn is voorwaardelijk toegelaten.

Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het medicijn beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit medicijn is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg: (zie SPC rubriek 6.6):**

Aucatzyl is bestemd voor autoloog gebruik.

De behandeling bestaat uit een opgesplitste dosis voor infusie met een dispersie van anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen in 3 of meer infuuszakken.

De streefdosis Aucatzyl is  $410 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen geleverd in 3 of meer infuuszakken.

Het behandelingschema bestaat uit een opgesplitste dosis voor infusie die op dag 1 en dag 10 ( $\pm 2$  dagen) moet worden toegediend:

- Het dosisschema wordt bepaald door de tumorlast beoordeeld aan de hand van het percentage blasten in het beenmerg van een monster dat binnen 7 dagen vóór de start van lymfodepletie is verkregen (zie onderstaande rubriek - ‘Beenmergbeoordeling’).
- Zie daarnaast het vrijgiftecertificaat voor infusie (RfIC) en de dosisschemaplanner voor de feitelijke aantallen cellen en volumes die moeten worden toegediend en om het juiste dosisschema te selecteren.

Bevestig de beschikbaarheid van Aucatzyl voordat u begint met de lymfodepletiechemotherapie (zie SPC rubriek 4.4). De productietijd (tijd van leukaferese-ontvangst tot productcertificering) is ongeveer 20 (bereik: 17-43) dagen.

Patiënten moeten vóór toediening van lymfodepletiechemotherapie en Aucatzyl nogmaals klinisch worden beoordeeld om er zeker van te zijn dat de patiënt geschikt is voor de therapie.

Ontvangst en bewaring van Aucatzyl:

- Aucatzyl wordt rechtstreeks geleverd aan het celtherapielaboratorium dat verbonden is aan het infusiecentrum, in een stikstofvat met vloeibare stikstof in dampfase ( $\leq -150$  °C).
- De identiteit van de patiënt moet overeenkomen met de unieke patiëntinformatie op het RfIC van Aucatzyl en op het etiket van de infuuszak.
- **Bevestig dat de identiteit van de patiënt op de infuuszakken overeenkomt met de unieke patiëntinformatie op het stikstofvat**, zie figuur 1. Neem contact op met Autolus op 00800 0825 0829 als er verschillen zijn tussen de etiketten en de patiëntspecifieke informatie.
- Bewaar de infuuszak(ken) in de metalen cassette(s) en breng Aucatzyl over naar de opslag met vloeibare stikstof in dampfase  $\leq -150$  °C met gecontroleerde toegang op de locatie (tot gereed voor overbrengen, ontdooien en infusie).
- **De tijd buiten de vloeibare stikstofomgeving in dampfase moet tot een absoluut minimum worden beperkt om voortijdig ontdooien van het product te voorkomen (het wordt aanbevolen om de 90 seconden niet te overschrijden).**

### Toediening

Volg de toedieningsinstructies strikt op om doseringsfouten te minimaliseren.

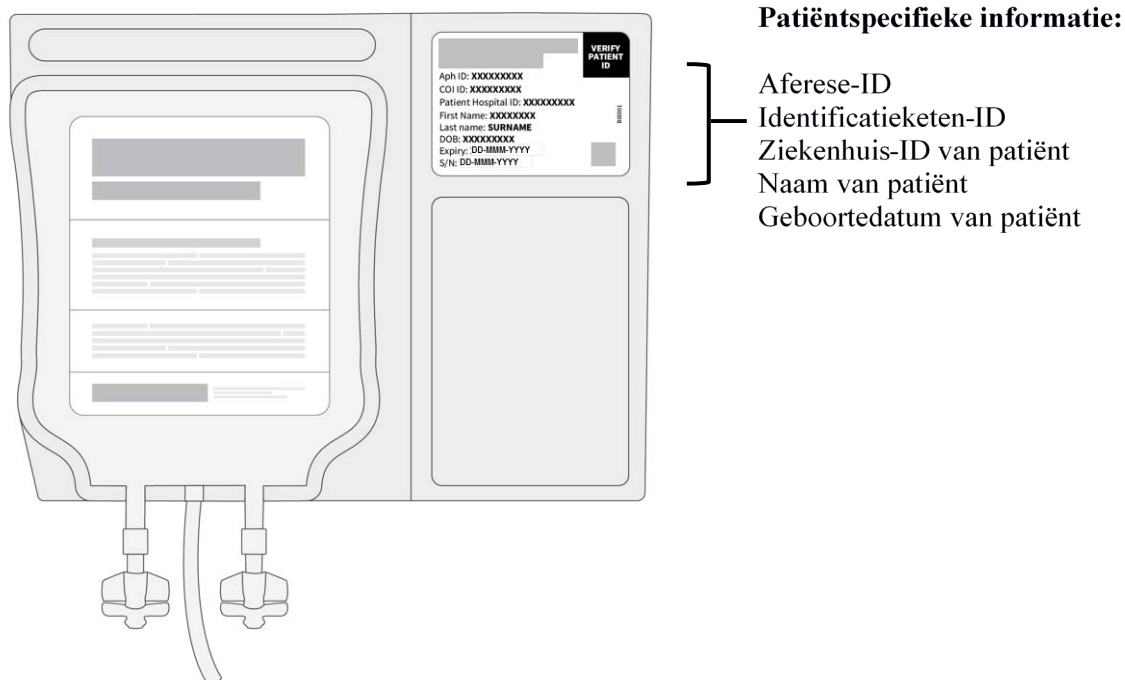
Aucatzyl is uitsluitend voor autoloog gebruik. De identiteit van de patiënt moet overeenkomen met de unieke patiëntinformatie op de infuuszak met Aucatzyl. Aucatzyl niet infunderen als de informatie op het patiëntspecifieke etiket niet overeenkomt met de beoogde patiënt.

## Voorbereiding van de patiënt op infusie met Aucatzyl

### Beenmergbeoordeling

Een beenmergbeoordeling moet beschikbaar zijn uit een biopt en/of aspiratiemonster dat binnen 7 dagen voor de start van de lymfodepletiechemotherapie is verkregen. De beenmergbeoordeling wordt gebruikt om het Aucatzyl-dosisschema te bepalen: het schema voor hoge tumorlast als het blastenpercentage > 20% is of het schema voor lage tumorlast als het blastenpercentage ≤ 20% is, zie figuur 2.

**Figuur 1: Patiëntspecifieke informatie**



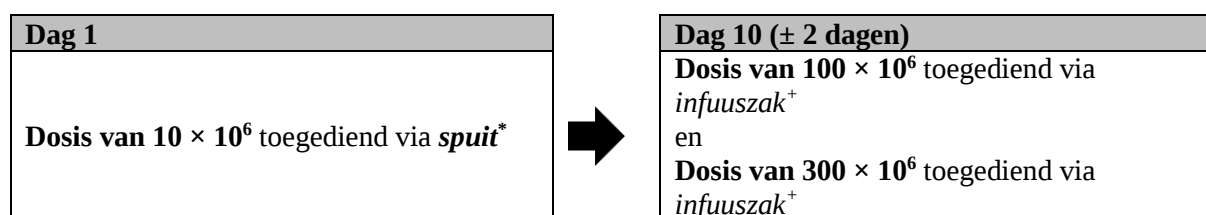
Als de resultaten van de beenmergbeoordeling onduidelijk zijn:

- Herhaal de biopsie of aspiratie (maar slechts eenmaal). OPMERKING: een herhaald biopt of aspiraats mag alleen worden genomen voorafgaand aan lymfodepletiechemotherapie.
- Als de resultaten onduidelijk blijven, ga dan verder met het schema voor hoge tumorlast (d.w.z. toediening van de dosis van  $10 \times 10^6$  op dag 1) volgens het schema voor opgesplitste dosis Aucatzyl aangepast aan tumorlast.

**Figuur 2: Schema voor opgesplitste dosis aangepast aan tumorlast**

### Dosisschema voor hoge tumorlast

(Beenmergblasten > 20% of onduidelijk)



## Dosisschema voor lage tumorlast (Beenmergblasten $\leq 20\%$ )

| Dag 1                                                             |                                                                                   | Dag 10 ( $\pm 2$ dagen)                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dosis van $100 \times 10^6$ toegediend via infuuszak <sup>+</sup> |  | Dosis van $10 \times 10^6$ toegediend via <i>sprit</i> *<br>en<br>Dosis van $300 \times 10^6$ toegediend via infuuszak <sup>+</sup> |

\* Raadpleeg het RfIC voor het exacte volume dat via spuit moet worden toegediend. De  $10 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-celzakconfiguratie bevat normaal gezien een overvulling, en daarom is het belangrijk om alleen het gespecificeerde volume op te trekken.

+ De doses van  $100 \times 10^6$  en  $300 \times 10^6$  worden gesuspenderd in een of meer infuuszakken.

### Overbruggingstherapie

Overbruggingstherapie kan worden overwogen volgens de keuze van de voorschrijver voorafgaand aan infusie om de tumorlast te verminderen of de ziekte te stabiliseren.

### Voorbehandeling (lymfodepletiechemotherapie)

- Bevestig de beschikbaarheid van Aucatzyl voordat lymfodepletiechemotherapie wordt gestart. De productietijd (tijd van leukaferese-ontvangst tot productcertificering) is ongeveer 20 dagen (bereik: 17-43 dagen).
- Dien het chemotherapieschema voor lymfodepletie toe voorafgaand aan infusie met Aucatzyl: fludarabine (FLU) 30 mg/m<sup>2</sup>/dag intraveneus en cyclofosfamide (CY) 500 mg/m<sup>2</sup>/dag intraveneus. FLU en CY worden samen toegediend gedurende 2 dagen en alleen fludarabine op de derde en vierde dag (totale dosis: FLU 120 mg/m<sup>2</sup>; CY 1000 mg/m<sup>2</sup>). Voor dosisaanpassingen van cyclofosfamide en fludarabine, zie de corresponderende Samenvattingen van de productkenmerken van cyclofosfamide en fludarabine.
- Herbehandeling met lymfodepletiechemotherapie bij patiënten die de dosis Aucatzyl niet konden ontvangen op dag 1 zoals gepland, kan worden overwogen als er een uitstel van de dosis Aucatzyl is van meer dan 10 dagen. Lymfodepletiechemotherapie mag niet worden herhaald nadat de eerste dosis Aucatzyl is toegediend. Infundeer Aucatzyl 3 dagen ( $\pm 1$  dag) na voltooiing van lymfodepletiechemotherapie (dag 1), waardoor een uitwasperiode van minimaal 48 uur mogelijk is.

De behandeling met Aucatzyl moet in sommige risicolopende patiëntengroepen worden uitgesteld. Herbehandeling met lymfodepletiechemotherapie bij patiënten die de dosis Aucatzyl niet konden ontvangen op dag 1 zoals gepland, kan worden overwogen als er een uitstel van de dosis Aucatzyl is van meer dan 10 dagen. Uitstel van de tweede opgesplitste dosis kan nodig zijn om toxiciteiten te beheren.

### Premedicatie

- Om het risico op een infusiereactie tot een minimum te beperken, dient u premedicatie toe met paracetamol (1000 mg oraal) en difenhydramine 12,5 tot 25 mg intraveneus of oraal (of gelijkwaardige geneesmiddelen) vóór de infusie met Aucatzyl. Profylactisch gebruik van systemische corticosteroiden wordt afgeraden.

### Voorbereiding van Aucatzyl

Voorafgaand aan toediening moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke patiëntinformatie op de infuuszak met Aucatzyl en het RfIC dat in het Autolus Scheduling Portal wordt weergegeven; het RfIC zal ook in het stikstofvat zitten. Het totaal aantal toe te dienen infuuszakken met Aucatzyl moet ook worden bevestigd met de patiëntspecifieke informatie op het RfIC.

## Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Aucatzyl moet binnen de instelling worden vervoerd in gesloten, breekvrije, lekvrije containers.

Dit geneesmiddel bevat menselijke genetisch gemodificeerde bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Aucatzyl hanteren, moeten passende voorzorgsmaatregelen nemen (handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming dragen) om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.

## Bereiding voorafgaand aan toediening

- Houd de infuuszak(ken) in de metalen cassette(s) en breng Aucatzyl over naar de opslag met vloeibare stikstof in dampfase  $\leq -150\text{ °C}$  met gecontroleerde toegang op de locatie (tot gereed voor ontdooien en toediening).
- **De tijd buiten de vloeibare stikstofomgeving in dampfase moet tot een absoluut minimum worden beperkt om voortijdig ontdooien van het product te voorkomen (het wordt aanbevolen om de 90 seconden niet te overschrijden).**

## Planning voordat Aucatzyl wordt voorbereid

Het patiëntenbatchspecifieke RfIC en de dosisschemaplanner worden geleverd in het stikstofvat en via het Scheduling Portal.

Bevestig dat de unieke patiëntinformatie op het RfIC en de infuuszakken overeenkomen, zie Figuur 1.

1. Zorg ervoor dat de beenmergbeoordelingsresultaten van de patiënt beschikbaar zijn (zie SPC-rubriek 4.2, Beenmergbeoordeling).

OPMERKING: De resultaten van de beenmergblastenbeoordeling van de patiënt worden gebruikt om het juiste dosisschema te selecteren: het schema voor hoge tumorlast als het blastenpercentage  $> 20\%$  of onduidelijk is, of het schema voor lage tumorlast als het blastenpercentage  $\leq 20\%$  is, zie Figuur 2.

2. De Aucatzyl dosisschemaplanner, geleverd samen met het RfIC, helpt het juiste dosisschema bepalen dat moet worden toegediend op dag 1 (3 dagen ( $\pm 1$  dag) na voltooiing van lymfodepletiechemotherapie) en dag 10 ( $\pm 2$  dagen). Noteer de volgende informatie op de dosisschemaplanner:
  - a. Het blastenpercentage van de beenmergbeoordeling van de patiënt.
  - b. Het/de serienummer(s) van de Aucatzyl-zak; het aantal zaktypen dat nodig is voor elke dosis; en het gespecificeerde volume dat moet worden toegediend via spuit (voor de dosis van  $10 \times 10^6$ ) overgenomen uit het RfIC.
3. Via invulling van de Aucatzyl dosisschemaplanner zal de behandelend arts het aantal zakken en de respectieve benodigde dosis vinden, en de bereiding van Aucatzyl voor de dosis op dag 1 en dag 10 ( $\pm 2$  dagen). Het RfIC biedt meer informatie en bevindt zich aan de binnenzijde van het deksel van het stikstofvat.

## *Overbrengen en ontdooien*

- Wanneer u de dosisschemaplanner heeft ingevuld, haalt u ENKEL die cassette(s)/infuuszak(ken) nodig voor de gegeven doseringsdag uit de lokale opslag van vloeibare stikstof in dampfase en doet u ze in een geschikt transfermiddel (d.w.z. een stikstofvat met vloeibare stikstof in dampfase, waarbij de temperatuur  $\leq -150\text{ °C}$  wordt gehandhaafd) voor transport naar de locatie waar de zakken worden ontdooid.
- Breng de benodigde cassettes één voor één over, met bevestiging van de serienummers van de Aucatzyl-zak en de patiëntspecifieke informatie op elk infuuszaketiket, zie Figuur 1.

- **De tijd buiten de vloeibare stikstofomgeving in dampfase moet tot een absoluut minimum worden beperkt om voortijdig ontdooien van het product te voorkomen (het wordt aanbevolen om de 90 seconden niet te overschrijden).**
- Als er op een bepaalde doseringsdag meer dan één infuuszak nodig is, ontdooi dan één infuuszak tegelijk. Haal de volgende zakken NIET uit de opslag met vloeibare stikstof in dampfase ( $\leq -150\text{ °C}$ ) totdat de infusie van de vorige zak voltooid is.
- Laat de infuuszak met Aucatzyl in de buitenverpakking, ontdooi bij  $37\text{ °C}$  in een waterbad of droge ontdooimethode totdat er geen zichtbare bevroren klontjes meer in de zak zitten. Elke zak moet voorzichtig worden gemasseerd tot de cellen net ontdooid zijn. Het ontdooien van elke infuuszak duurt 2 tot 8 minuten. Haal de infuuszak onmiddellijk na het ontdooien uit het waterbad of ontdooiapparaat. Haal de infuuszak voorzichtig uit de buitenverpakking en zorg daarbij dat de zak en poorten niet worden beschadigd.
- Meng de inhoud van de zak voorzichtig om klontjes celmateriaal te verkrumelen en dien onmiddellijk toe aan de patiënt.
- Het ontdooid product niet opnieuw invriezen en niet in de koelkast bewaren.

#### Instructies voor infusie

Aucatzyl is uitsluitend voor autoloog en intraveneus gebruik. Voor premedicatie en beschikbaarheid van tocilizumab of geschikte alternatieve anti-IL-6-therapie (bijv. siltuximab), zie SPC rubriek 4.2.

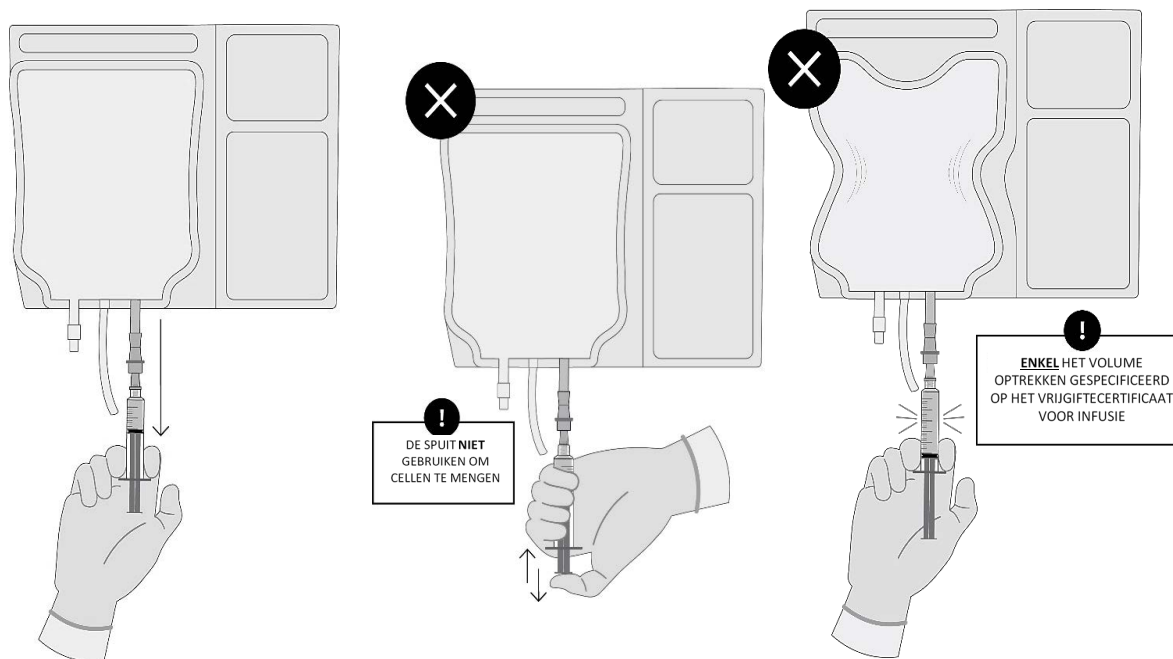
De identiteit van de patiënt moet overeenkomen met de unieke patiëntinformatie op het vrijgiftecertificaat voor infusie (RfIC) van Aucatzyl en op de infuuszak.

#### *Dosistoediening voor $10 \times 10^6$ anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen (infusie met spuit)*

De dosis van  $10 \times 10^6$  cellen moet via een spuit worden toegediend, omdat dit de enige manier is om het op het RfIC gespecificeerde volume toe te dienen. Optrekken van de dosis van  $10 \times 10^6$  in de spuit moet als volgt uitgevoerd worden:

- Bij het bereiden en toedienen van Aucatzyl moet een aseptische techniek worden toegepast.
- Meng de inhoud van de zak voorzichtig om klontjes celmateriaal te verkrumelen.
- **Het toe te dienen volume voor de dosis van  $10 \times 10^6$  wordt gespecificeerd op het RfIC.**
- Gebruik de spuit met de kleinst mogelijke luerlocktip (1, 3, 5 of 10 ml) met een bereidingsspike met luerlockaansluiting **om het op het RfIC aangegeven volume op te trekken.**
  - o Gebruik **GEEN** leukodepletiefilter.
  - o Gebruik de spuit **NIET** om de cellen te mengen, **zie figuur 3.**

**Figuur 3: Richtlijnen voor spuitinfusie voor de dosis van  $10 \times 10^6$**



- Vul de lijn vóór de infusie met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.
- Zodra Aucatzyl in de spuit is opgetrokken, controleert u het volume en dient u het toe als een intraveneuze infusie (duw langzaam ongeveer 0,5 ml/minuut) via een centrale veneuze lijn (of grote perifere veneuze toegangslijn die geschikt is voor bloedproducten).
- Voltooi de infusie bij kamertemperatuur binnen 60 minuten na het ontdooien en spoel de lijn door met 60 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.
- Voer alle ongebruikte delen van Aucatzyl af (volgens de plaatselijke richtlijnen).

*Dosistoediening voor  $100 \times 10^6$  en/of  $300 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen*

- Raadpleeg het RfIC en de dosisschemaplanner voor de volgende gegevens:
  - o Het volume en het totaal aantal anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen in elke infuuszak.
  - o De toe te dienen dosis op de gegeven doseringsdag en het aantal zakken dat nodig is om de gespecificeerde dosis anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen toe te dienen.
  - o Als er meer dan één zak nodig is, ontdooi de volgende zak dan pas nadat de vorige zak volledig is toegediend.
- Vul de lijn vóór de infusie met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.
- Dien Aucatzyl toe als een intraveneuze infusie met een zwaartekracht- of peristaltische pomp via een centrale veneuze lijn (of een grote perifere veneuze toegangslijn die geschikt is voor bloedproducten).
  - o Gebruik **GEEN** leukodepletiefilter.
  - o Aseptische technieken moeten worden toegepast bij het uitvoeren van een venapunctie, het aanprikken van de poorten en gedurende het hele celtoedieningsproces.
  - o Meng de inhoud van de zak voorzichtig tijdens de infusie met Aucatzyl om celklonten te verkrumelen.
  - o Dien de volledige inhoud van de infuuszak met Aucatzyl binnen 60 minuten na ontdooien toe bij kamertemperatuur, met een zwaartekracht- of peristaltische pomp. Nadat de gehele inhoud van de infuuszak is geïnfundeed, spoelt u de zak met 30 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie en spoelt u vervolgens de lijn met 60 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.

- o Herhaal stap 1-3 voor alle volgende infuuszakken die op de gegeven doseringsdag nodig zijn. **Begin niet** met het ontdooien van de volgende zak totdat de infusie van de vorige zak is voltooid.

### Monitoring

- Patiënten moeten dagelijks gedurende 14 dagen na de eerste infusie worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van mogelijke CRS, ICANS en andere toxiciteiten.
- De frequentie van de monitoring na de eerste 14 dagen moet worden uitgevoerd naar goeddunken van de arts en moet worden voortgezet gedurende ten minste 4 weken na infusie.
- Instrueer patiënten om gedurende ten minste 4 weken na de eerste infusie in de buurt van het gekwalificeerde behandelcentrum te blijven (binnen 2 uur reisafstand).

### Te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling

In geval van onbedoelde blootstelling moeten de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong in acht worden genomen. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Aucatzyl moeten worden ontsmet met een geschikt ontsmettingsmiddel.

### Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Al het ongebruikte geneesmiddel en al het materiaal dat in contact is geweest met Aucatzyl (vast en vloeibaar afval), moet worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong.

#### **BIJLAGE IV**

#### **CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

### **Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:**

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.