

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aucatzyl 410×10^6 komórek, dyspersja do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Aucatzyl (obekabtagen autoleucel) to produkt na bazie zmodyfikowanych genetycznie komórek autologicznych, zawierający limfocyty T transdukowane w warunkach *ex vivo* z wykorzystaniem wektora lentiwirusowego, wykazujący ekspresję chimerycznych receptorów antygenowych (CAR) anty-CD19 składających się z mysiego jednołańcuchowego fragmentu zmiennego anty-CD19 połączonego z domeną kostymulującą 4-1BB oraz domeną sygnalizacyjną CD3-zeta.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każdy worek infuzyjny produktu Aucatzyl dla danego pacjenta zawiera obekabtagen autoleucel w zależnym od serii stężeniu autologicznych limfocytów T zmodyfikowanych genetycznie, by wykazywały ekspresję chimerycznego receptora antygenowego (CAR) anty-CD19 (żywotne limfocyty T CAR+). Ten produkt leczniczy jest pakowany w 3 albo większą liczbę worków infuzyjnych zawierających dyspersję komórek przeznaczonych do infuzji całkowitej zalecanej dawki 410×10^6 żywotnych limfocytów T CAR+ zawieszonych w roztworze do krioprezerwacji. Zakres dawek wynosi od 308 do 513×10^6 żywotnych limfocytów T CAR+.

Całkowita objętość produktu leczniczego jest dzielona na 3 lub więcej worków o zmiennej objętości zawierających $(10 + 100 + 300) \times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+, zgodnie z dawkowaniem (patrz punkt 4.2).

Informacje o składzie ilościowym produktu leczniczego, w tym o liczbie worków infuzyjnych (patrz punkt 6) przeznaczonych do podania zamieszczono w świadectwie zwolnienia do infuzji (RfIC) umieszczonym w pokrywie kriopojemnika transportowego używanego do transportu produktu leczniczego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 7,5% dimetylosulfotlenku (DMSO), do 1 131 mg sodu i 39 mg potasu w łącznej dawce (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji.

Bezbarwna do bladożółtej, bardzo opalizująca dyspersja.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Aucatzyl jest wskazany do stosowania u dorosłych w wieku od 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (B ALL).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Aucatzyl musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu nowotworów hematologicznych i przeszkolonym w zakresie podawania produktu leczniczego i postępowania z pacjentami leczonymi takim produktem.

W związku z możliwością wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS) przed rozpoczęciem infuzji należy przygotować co najmniej jedną dawkę tocilizumabu oraz sprzęt ratunkowy. Ośrodek prowadzący leczenie musi mieć możliwość uzyskania dostępu do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 24 godzin (patrz punkt 4.4). W wyjątkowych przypadkach, gdy tocilizumab nie jest dostępny (np. z powodu niedoboru wymienionego w katalogu niedoborów Europejskiej Agencji Leków), przed infuzją musi być dostępna odpowiednia alternatywna terapia przeciw interleukinie (IL)-6 (np. syltuksymab) w celu leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

Dawkowanie

Produkt Aucatzyl jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i podawania dożylnego (patrz punkt 4.4).

Dawka docelowa wynosi 410×10^6 żywych limfocytów T CD19 CAR+ (zakres: $308\text{--}513 \times 10^6$ żywych limfocytów T CAR+) dostarczana w 3 lub większej liczbie worków infuzyjnych.

Schemat leczenia składa się z dawki podzielonej, którą należy podać w dniu 1 i dniu 10 (± 2 dni). Schemat dawkowania zostanie określony na podstawie obciążenia nowotworem ocenianego na podstawie odsetka blastów w szpiku kostnym (BM) z próbki pobranej w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem limfodeplecji (Rysunek 1).

Należy przestrzegać RfIC i Planu dawkowania (Załącznik IIIA) znajdujących się wewnątrz pokrywy kriopojemnika transportowego w celu ustalenia faktycznej liczby komórek i objętości do podania we wlewie oraz w celu ustalenia odpowiedniego schematu dawkowania.

Ocena szpiku kostnego

Ocena szpiku kostnego musi być dostępna z próbki biopsyjnej i/lub aspiracyjnej pobranej w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Ocena szpiku kostnego zostanie wykorzystana do określenia schematu dawkowania produktu leczniczego Aucatzyl: Schemat dla dużego obciążenia nowotworem, jeśli odsetek blastów wynosi $> 20\%$ lub schemat dla małego obciążenia nowotworem, jeśli odsetek blastów wynosi $\leq 20\%$ (patrz Rysunek 1).

Jeśli wyniki oceny szpiku kostnego są niejednoznaczne, biopsję lub aspirację należy powtórzyć (ale tylko raz). Powtórna biopsję lub aspirację należy pobrać tylko przed chemioterapią limfodeplecyjną.

Jeśli wyniki pozostaną niejednoznaczne, należy podać schemat dla dużego obciążenia nowotworem (tj. podanie dawki 10×10^6 w dniu 1 na Rysunek 1).

Rysunek 1: Schemat dawkowania produktu leczniczego Aucatzyl z dawką podzieloną skorygowaną na podstawie obciążenia nowotworem

Schemat dawkowania dla dużego obciążenia nowotworem
(Blasty w szpiku kostnym > 20% lub niejednoznaczny)

Dzień 1		Dzień 10 (± 2 dni)
Dawka 10×10^6 podawana za pomocą strzykawki*	➡	Dawka 100×10^6 podawana we <i>wlewie z worka</i> ⁺ oraz Dawka 300×10^6 podawana we <i>wlewie z worka</i> ⁺

Schemat dawkowania dla małego obciążenia nowotworem
(Blasty w szpiku kostnym ≤ 20%)

Dzień 1		Dzień 10 (± 2 dni)
Dawka 100×10^6 podawana we <i>wlewie z worka</i> ⁺	➡	Dawka 10×10^6 podawana za pomocą strzykawki* oraz Dawka 300×10^6 podawana we <i>wlewie z worka</i> ⁺

*Dokładna objętość do podania za pomocą strzykawki jest podana w RfIC. Konfiguracja worka zawierającego 10×10^6 żywych limfocytów T CD19 CAR+ uwzględnia nadmiar i dlatego ważne jest pobranie tylko określonej objętości.

⁺Dawki 100×10^6 i 300×10^6 zostaną zawieszone w jednym lub większej liczbie worków infuzyjnych bez nadmiaru.

Terapia pomostowa

W celu zmniejszenia obciążenia nowotworem lub stabilizacji choroby przed wlewem można rozważyć terapię pomostową zgodnie z wyborem lekarza przepisującego lek (patrz punkt 5.1).

Leczenie wstępnie (chemioterapia limfodeplecyjna)

Schemat chemioterapii limfodeplecyjnej musi zostać podany przed infuzją produktu leczniczego Aucatzyl: fludarabina (FLU) 30 mg/m²/dobę dożylnie oraz cyklofosfamid (CY) 500 mg/m²/dobę dożylnie w dniu -6 i -5, a następnie fludarabina w dniu -4 i -3 (łączna dawka: FLU 120 mg/m²; CY 1 000/m²). Informacje na temat modyfikacji dawki cyklofosfamidu i fludarabiny można znaleźć w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego dla cyklofosfamidu i fludarabiny.

Ponowne leczenie chemioterapią limfodeplecyjną pacjentów, którzy nie mogli otrzymać dawki produktu leczniczego Aucatzyl w dniu 1 zgodnie z planem, może zostać rozważone, jeśli nastąpi opóźnienie dawki produktu leczniczego Aucatzyl o ponad 10 dni. Chemioterapii limfodeplecyjnej nie należy powtarzać po podaniu pierwszej dawki leku Aucatzyl.

Aucatzyl jest podawany we wlewie po upływie 3 dni (± 1 dzień) po zakończeniu chemioterapii limfodeplecyjnej (dzień 1.), z uwzględnieniem co najmniej 48-godzinnego okresu wypłukiwania.

W niektórych grupach pacjentów narażonych na ryzyko należy opóźnić leczenie produktem leczniczym Aucatzyl (patrz punkt 4.4). Może być konieczne opóźnienie podania drugiej dawki podzielonej ze względu na postępowanie związane z toksycznością.

Premedykacja

W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji na wlew zaleca się, aby pacjenci byli premedykowani paracetamolem (1 000 mg doustnie) i difenhydraminą 12,5 do 25 mg dożylnie lub

doustnie (lub równoważnymi produktami leczniczymi) około 30 minut przed wlewem produktu Aucatzyl.

Nie zaleca się profilaktycznego stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych.

Powody opóźnienia leczenia

Należy opóźnić leczenie produktem Aucatzyl, jeśli występują nieustępujące ciężkie działania niepożądane z poprzednich chemioterapii, jeśli u pacjenta występuje ciężkie współistniejące zakażenie lub aktywna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi. Jeśli pacjent wymaga dodatkowego tlenu, należy podać produkt Aucatzyl tylko w razie potrzeby, w oparciu o ocenę korzyści/ryzyka lekarza prowadzącego.

Powody opóźnienia drugiej dawki podzielonej

W celu leczenia działań niepożądanych po podaniu pierwszej dawki podzielonej może być konieczne opóźnienie podania dawki lub przerwanie leczenia, jak opisano w Tabeli 1.

Tabela 1: Opóźnienie lub przerwanie dawkowania – wskazówki mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Stopień ^a	Działania
		Druga dawka podzielona Dzień 10 (± 2 dni)
Zespół uwalniania cytokin (CRS) po podaniu pierwszej dawki podzielonej	Stopień 2	Należy rozważyć opóźnienie wlewu produktu Aucatzyl do 21. dnia, aby uwzględnić czas potrzebny na ustąpienie objawów CRS do stopnia 1. lub niższego. Jeżeli CRS utrzymuje się po 21. dniu, nie należy podawać drugiej dawki.
	Stopień ≥ 3	Przerwać leczenie.
Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) po podaniu pierwszej dawki podzielonej (patrz punkt 4.4)	Stopień 1	Należy rozważyć opóźnienie wlewu produktu Aucatzyl do 21. dnia, aby uwzględnić czas potrzebny na całkowite ustąpienie objawów ICANS. Jeżeli ICANS utrzymuje się po 21. dniu, nie należy podawać drugiej dawki.
	Stopień ≥ 2	Przerwać leczenie.
Toksyczność płucna lub sercowa po podaniu pierwszej dawki podzielonej ^{b, c}	Stopień ≥ 3	Przerwać leczenie.
Ciężkie współistniejące zakażenie w czasie wlewu produktu (może wpływać na pierwszą i drugą dawkę) (patrz punkt 4.4) ^b	Stopień ≥ 3	Należy rozważyć opóźnienie wlewu produktu Aucatzyl do 21. dnia, dopóki ciężkie współistniejące zakażenie nie zostanie uznane za kontrolowane. Jeśli ciężkie zakażenie współistniejące utrzymuje się po 21. dniu, nie należy podawać drugiej dawki.
Wymóg podania dodatkowego tlenu (może dotyczyć pierwszej i drugiej dawki) ^{b, c}	Stopień ≥ 3	Należy rozważyć odłożenie leczenia lekiem Aucatzyl do dnia 21 tylko wtedy, gdy CRS ustąpił do stopnia 1 lub niższego i ICANS całkowicie ustąpił. Jeśli reakcja niepożądana utrzymuje się po 21. dniu, nie należy podawać drugiej dawki.

Inne klinicznie istotne działania niepożądane po podaniu pierwszej dawki podzielonej ^b	Stopień ≥ 3	Należy rozważyć opóźnienie wlewu produktu Aucatzyl do 21. dnia, tylko wtedy, gdy CRS ustąpił do stopnia 1. lub niższego i ICANS całkowicie ustąpił. Jeśli reakcja niepożądana utrzymuje się po 21. dniu, nie należy podawać drugiej dawki.
---	------------------	---

- ^a Na podstawie Powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) w wersji 5.0. Stopień 1 oznacza nasilenie łagodne, stopień 2 – umiarkowane, stopień 3 ciężkie, a stopień 4 oznacza zagrożenie dla życia. Zaadaptowano na podstawie wytycznych dotyczących leczenia opracowanych przez National Comprehensive Cancer Network w wersji 2.2024 „Management of CAR T-Cell-Related Toxicities” (Postępowanie w przypadku toksyczności w związku z limfocytami CAR T) oraz konsensusu ASTCT/ASBMT.
- ^b Brak opóźnienia podania drugiej dawki w przypadku zdarzeń stopnia 1 lub 2.
- ^c Jeśli saturacja O₂ jest mniejsza niż 92% ze względu na schorzenia.

Monitorowanie

Pacjentów należy monitorować codziennie przez 14 dni po pierwszym wlewie pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnego CRS, zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) i innych toksyczności (patrz punkt 4.4).

Monitorowanie po pierwszych 14 dniach powinno być prowadzone z częstotliwością zależną od uznania lekarza i powinno być kontynuowane przez co najmniej 4 tygodnie.

Należy poinstruować pacjentów, aby pozostali w pobliżu zakwalifikowanego ośrodka leczniczego (w odległości do 2 godzin podróży) przez co najmniej 4 tygodnie po pierwszym wlewie.

Populacje specjalne

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Aucatzyl u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Aucatzyl jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i podawania dożylnego.

Należy ściśle przestrzegać instrukcji podawania leku, aby zminimalizować błędy w dawkowaniu.

- Nie wolno stosować filtra leukodeplecyjnego. Produktu nie wolno poddawać napromieniowaniu.
- Plan dawkowania produktu Aucatzyl (uzupełniany danymi na temat odsetka blastów w szpiku kostnym pacjenta i danymi z RfIC) jest dostarczany wraz z RfIC i pomaga określić odpowiedni schemat dawkowania do podania w dniu 1 i dniu 10 (± 2 dni). RfIC i Plan dawkowania znajdują się wewnątrz pokrywy kriopojemnika transportowego.
- Czas rozmrożenia, przeniesienia i czas wykonania wlewu leku Aucatzyl musi być skoordynowany.

- Należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta odpowiada identyfikatorom pacjenta na worku infuzyjnym i RfIC. Nie należy wykonywać wlewu, jeśli informacje na etykiecie pacjenta nie są zgodne.
- Łączna liczba worków infuzyjnych, które mają zostać podane, musi również zostać potwierdzona przez porównanie z danymi pacjenta zawartymi w RfIC, patrz punkt 6.6.
- Objętość do podania dla dawki 10×10^6 jest określona w RfIC. Należy użyć najmniejszej strzykawki z końcówką typu Luer, w zależności od objętości dawki określonej w RfIC.
- Jeśli potrzebny jest więcej niż jeden worek, kolejne worki należy rozmrozić dopiero po całkowitym podaniu poprzedniego worka.
- Całą zawartość worka infuzyjnego Aucatzyl (100×10^6 i 300×10^6) należy podać w temperaturze pokojowej w ciągu 60 minut po rozmrożeniu (prędkość wlewu w zakresie 0,1 do 27 ml/minutę) za pomocą pompy grawitacyjnej lub perystaltycznej.

Podanie dawki w przypadku 10×10^6 żywotnych limfocytów T CD19 CAR+ (wlew za pomocą strzykawki)

Dawka 10×10^6 komórek powinna być podawana za pomocą strzykawki, ponieważ jest to jedyny sposób na podanie objętości określonej w RfIC. Pobranie dawki 10×10^6 **komórek** do strzykawki należy przeprowadzić w następujący sposób:

- Przygotować i podać produkt Aucatzyl, stosując technikę aseptyczną, nosząc rękawiczki, odzież ochronną i ochronę oczu, aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.
- Delikatnie wymieszać zawartość worka, aby rozprzecznić grudki materiału komórkowego.
- **Objętość do podania dla dawki 10×10^6 jest określona w RfIC.**
- Użyć najmniejszej strzykawki z końcówką Luer-lock (1, 3, 5 lub 10 ml) z kolcem worka Luer-lock (lub jego odpowiednikiem), aby pobrać objętość określoną w dokumencie RfIC.
 - o **NIE** używać filtra leukodeplecyjnego.
 - o **NIE** używać strzykawki do mieszania komórek.
- Przed infuzją napełnić dren roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- Po pobraniu produktu Aucatzyl do strzykawki należy sprawdzić objętość i podać go w postaci wlewu dożylnego (powolnego podania około 0,5 ml/minutę) przez centralny cewnik żylny (lub duży cewnik dożylny do naczyń obwodowych odpowiedni dla produktów krwiopochodnych).
- Zakończyć infuzję w temperaturze pokojowej w ciągu 60 minut od rozmrożenia i przepłukać linię drenu 60 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- Wyrzucić niewykorzystaną część produktu Aucatzyl zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Podanie dawki dla 100×10^6 i/lub 300×10^6 żywotnych limfocytów T CD19 CAR+

- W formularzu RfIC znajdują się następujące informacje:
 - o Objętość i łączna liczba żywotnych limfocytów T CD19 CAR+ zawarta w każdym worku infuzyjnym.
 - o W zależności od konfiguracji worka infuzyjnego i obciążenia pacjenta chorobą, dawkę można zawiesić w jednym lub większej liczbie worków infuzyjnych, które należy podać w dniu 1 lub 10. Dawkę, która ma zostać podana w danym dniu dawkowania, oraz liczbę worków wymaganych do podania określonej dawki żywotnych limfocytów T CD19 CAR+ podano w dokumencie RfIC i Planie dawkowania. Jeśli potrzebny jest więcej niż jeden worek, kolejny worek należy rozmrozić dopiero po całkowitym podaniu poprzedniego worka.
- Przed infuzją napełnić dren roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- Podawać Aucatzyl w infuzji dożylną wspomaganej przez pompę grawitacyjną lub perystaltyczną przez centralny cewnik żylny (lub dużą linię dostępu do żył obwodowych odpowiednią dla produktów krwiopochodnych).
 - o **NIE** używać filtra leukodeplecyjnego.
 - o Podczas wykonywania nakłucia żyły (jeśli dotyczy), wkłucia do portów i procesu podawania komórek należy stosować techniki aseptyczne.

- Delikatnie wymieszać zawartość worka podczas infuzji produktu Aucatzyl, aby rozprzecznić zlepkę komórek.
- Całą zawartość worka infuzyjnego z produktem Aucatzyl należy podać w temperaturze pokojowej w ciągu 60 minut od rozmrożenia, używając pompy grawitacyjnej lub perystaltycznej.
 - o Po podaniu całej zawartości worka infuzyjnego przepłukać worek 30 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, a następnie przepłukać dren 60 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
 - o Powtórzyć kroki od 1 do 3 dla wszelkich dodatkowych worków infuzyjnych wymaganych w danym dniu dawkowania. **NIE** należy rozpoczynać rozmrażania następnego worka do czasu zakończenia infuzji poprzedniego worka.

Szczegółowe instrukcje dotyczące planowania, przygotowania, podawania, środków podejmowanych w razie przypadkowego narażenia na działanie i usuwania produktu Aucatzyl, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Należy stosować wymogi dotyczące identyfikowalności produktów leczniczych terapii zaawansowanej na bazie komórek. W celu zapewnienia identyfikowalności nazwę produktu, numer serii oraz imię i nazwisko leczonego pacjenta należy zachować przez 30 lat od upływu terminu ważności produktu.

Zastosowanie autologiczne

Produkt Aucatzyl jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i w żadnych okolicznościach nie należy go podawać innym pacjentom. Produktu Aucatzyl nie należy podawać, jeśli informacje na etykiecie produktu oraz w RfIC nie odpowiadają tożsamości pacjenta.

Ogólne

Dostępność produktu Aucatzyl należy potwierdzić przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej.

Przed podaniem chemioterapii limfodeplecyjnej i produktu Aucatzyl należy ponownie przeprowadzić ocenę kliniczną, aby upewnić się, że nie ma powodów, aby opóźnić leczenie.

Należy wziąć pod uwagę ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące chemioterapii limfodeplecyjnej.

Powody opóźnienia lub przerwania leczenia

Produktu Aucatzyl nie należy podawać pacjentom z klinicznie istotnymi aktywnymi zakażeniami układowymi, w przypadku występowania istotnych obaw dotyczących bezpieczeństwa po chemioterapii limfodeplecyjnej lub pacjentom wymagającym podania dodatkowego tlenu w leczeniu ich schorzenia (patrz punkt 4.2).

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

Zgłaszano zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine-release syndrome, CRS) po leczeniu produktem Aucatzyl (patrz punkt 4.8). Wystąpienie CRS jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z dużym

obciążeniem nowotworem. CRS może pojawić się do 23 dni po wlewie. Zgłaszano ciężkie działania niepożądane po wlewie produktu Aucatzyl. Ogólnie rzecz biorąc, CRS po leczeniu CAR T może zagrażać życiu.

Pacjentów należy poinformować o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS w dowolnym momencie.

Przy pierwszych objawach CRS pacjent powinien zostać na czas poddany ocenie pod kątem konieczności hospitalizacji i otrzymać leczenie zgodnie z wytycznymi podanymi w Tabeli 2 oraz w celu podania leczenia wspomagającego. Należy unikać stosowania mieloidalnych czynników wzrostu, takich jak czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) lub czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów (GM-CSF), biorąc pod uwagę możliwość nasilenia objawów CRS.

Pacjentów należy monitorować codziennie przez 14 dni po pierwszym wlewie pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnego CRS. Najczęstszymi objawami CRS były gorączka, niedociśnienie tętnicze i hipoksja. Monitorowanie po pierwszych 14 dniach powinno być prowadzone z częstotliwością zależną od uznania lekarza i powinno być kontynuowane przez co najmniej 4 tygodnie po wlewie (patrz punkt 4.2).

CRS należy leczyć w oparciu o obraz kliniczny pacjenta i zgodnie z wytycznymi dotyczącymi oceny CRS i postępowania podanymi w Tabeli 2. Przy pierwszych objawach CRS należy rozpocząć leczenie tocilizumabem lub tocilizumabem i kortykosteroidami.

Przed wlewem produktu Aucatzyl należy zapewnić, że jest możliwy 24-godzinny dostęp do tocilizumabu dla każdego pacjenta. W wyjątkowych przypadkach, gdy tocilizumab nie jest dostępny, przed wlewem musi być dostępna odpowiednia alternatywna terapia anty-IL-6 (np. syltuksymab) w celu leczenia CRS.

U pacjentów z ciężkim lub nieodpowiadającym na leczenie CRS należy rozważyć ocenę pod kątem limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH) / zespół aktywacji makrofagów (MAS).

Przed rozpoczęciem drugiego wlewu / dawki podzielonej należy zapewnić ustąpienie jakiegokolwiek trwającego CRS stopnia > 2 do stopnia 1 lub niższego.

Tabela 2: Wytyczne dotyczące oceny i leczenia CRS

Stopień CRS^a	Terapia anty-IL-6^b	Kortykosteroidy^c
Stopień 1 Gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).	W przypadku przedłużonego CRS (> 3 dni) u pacjentów lub pacjentów z istotnymi objawami, chorobami współistniejącymi i/lub osób starszych należy podać 1 dawkę tocilizumabu 8 mg/kg dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczać 800 mg).	Nie dotyczy

Stopień CRS^a	Terapia anti-IL-6^b	Kortykosteroidy^c
Stopień 2 Gorączka z niedociśnieniem niewymagającym stosowania leków wazopresyjnych i/lub Niedotlenienie wymagające kaniuli nosowej o niskim przepływie lub metody nadmuchowej.	Tocilizumab 8 mg/kg dożylnie w ciągu 1 godziny (nie przekraczać 800 mg/dawkę). Powtórzyć podawanie tocilizumabu, jeśli nie nastąpiła poprawa; nie więcej niż 3 dawki w ciągu 24 godzin – łącznie maksymalnie 4 dawki. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie tocilizumabem ± kortykosteroidami można dodać syltuksymab.	W przypadku utrzymującego się opornego na leczenie niedociśnienia tętniczego po 1-2 dawkach terapii anti-IL-6: należy rozważyć podawanie deksametazonu w dawce 10 mg dożylnie co 12-24 godziny.
Stopień 3 Gorączka z niedociśnieniem wymagającym podania leku wazopresyjnego z wazopresyną lub bez, i/lub Niedotlenienie wymagające podawania tlenu przez kaniulę donosową o wysokim przepływie, maskę twarzową, maskę z workiem lub maskę Venturi.	Tocilizumab według stopnia 2 ^c , jeżeli maksymalna dawka nie zostanie osiągnięta w ciągu 24 godzin.	Deksametazon w dawce 10 mg dożylnie co 6-12 godzin. W przypadku oporności na leczenie należy postępować jak w przypadku stopnia 4.
Stopień 4 Gorączka z niedociśnieniem wymagającym stosowania wielu leków wazopresyjnych (z wyjątkiem wazopresyny); i/lub Niedotlenienie wymagające dodatniego ciśnienia (np. CPAP, BiPAP, intubacja i wentylacja mechaniczna).	Tocilizumab według stopnia 2 ^c , jeżeli maksymalna dawka nie zostanie osiągnięta w ciągu 24 godzin.	Deksametazon w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin. W przypadku oporności na leczenie rozważyć podanie 3 dawek metyloprednizolonu 1 000 mg dożylnie. W przypadku oporności na leczenie rozważyć dawkowanie co 12 godzin.

BiPAP = dwupoziomowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych; CPAP = ciągle dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych; CRS = zespół uwalniania cytokin; CTCAE = wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych; IL = interleukina; Nd. = nie dotyczy; NCI = Narodowy Instytut Onkologii.

^a Na podstawie ASTCT/ASBMT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy/American Society for Blood and Marrow Transplantation Consensus Grading (Konsensus dotyczący określania stopnia Amerykańskiego Towarzystwa do spraw Transplantologii i Terapii Komórkowych / Amerykańskiego Towarzystwa ds. Przeszczepów Krwi i Szpiku Kostnego) oraz NCI CTCAE w wersji 5.0.

^b Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla każdego leku.

^c Po podaniu każdej dawki należy ocenić potrzebę podania kolejnej dawki.

Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

U pacjentów leczonych produktem Aucatzyl obserwowano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne neurologiczne działania niepożądane, zwane również ICANS (patrz punkt 4.8).

Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ICANS i powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego uzyskania pomocy medycznej w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych neurotoksyczności w dowolnym momencie. Przejściowe objawy neurologiczne mogą być niejednorodne i obejmować encefalopatię, afazję, letarg, ból głowy, drżenie, ataksję, zaburzenia snu, niepokój, pobudzenie

i objawy psychozy. Ciężkie reakcje obejmują napady drgawkowe i obniżony poziom świadomości.

Wykluczyć inne przyczyny neurologicznych objawów przedmiotowych lub podmiotowych. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu leczniczego, który może powodować depresję ośrodkowego układu nerwowego (OUN), poza terapią przeciwdrgawkową, którą należy stosować zgodnie z ICANS w Tabela 3. Wykonać elektroencefalogram (EEG) w celu oceny napadów drgawkowych w przypadku neurotoksyczności ≥ 2 . stopnia.

W przypadku podejrzenia współistniejącego CRS podczas zdarzenia ICANS należy zastosować następujące leczenie:

- Kortykosteroidy według bardziej agresywnej interwencji w oparciu o stopnie CRS i ICANS w Tabela 2 i Tabela 3.
- Tocilizumab według stopnia CRS w Tabela 2.
- Leczenie przeciwdrgawkowe według ICANS w Tabela 3.

W przypadku podejrzenia ICANS należy przeprowadzać ocenę neurologiczną i ocenę stopnia nasilenia co najmniej dwa razy dziennie, aby uwzględnić ocenę funkcji poznawczych i osłabienie motoryczne. Przy pierwszych objawach neurotoksyczności należy przeprowadzić konsultację neurologiczną, jak również obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego z kontrastem i bez kontrastu (lub TK mózgu, jeśli nie jest możliwe wykonanie badania MRI) w przypadku neurotoksyczności stopnia ≥ 2 .

W przypadku podejrzenia ICANS należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabela 3. Zaleca się nawadnianie dożylnie u pacjentów jako środek ostrożności chroniący przed zachłyśnięciem. Należy zapewnić intensywną terapię wspomagającą w przypadku ciężkich lub zagrażających życiu działań neurotoksycznych.

Należy zastosować odpowiednie leczenie i zapewnić ustąpienie wszelkich utrzymujących się ICANS stopnia > 1 przed rozpoczęciem drugiego podzielonego wlewu/dawki (patrz punkt 4.2).

Tabela 3: Wytyczne ICANS dotyczące oceny działań niepożądanych i postępowania (wszystkie stopnie)

Stopień ICANS ^a	Współistniejący CRS	Brak współistniejącego CRS
Stopień 1 Wynik ICE ^b : 7-9 bez obniżenia poziomu świadomości.	Tocilizumab 8 mg/kg dożylnie w ciągu 1 godziny (nie przekraczać 800 mg). ^c	• Leczenie wspomagające.
Stopień 2 Wynik ICE ^b : 3-6 i/lub łagodna senność z wybudzeniem na głos.	Tocilizumab według stopnia 1 ^c , Dodatkowe leczenie, patrz kolumna „Brak współistniejącego CRS”. Należy rozważyć przeniesienie pacjenta na OIOM, jeśli neurotoksyczność związana z CRS stopnia ≥ 2 .	• Leczenie wspomagające. • 1 dawka deksametazonu 10 mg podawana dożylnie i ponowna ocena. Leczenie można powtarzać się co 6-12 godzin, jeśli nie nastąpi poprawa. • Należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwpadaczkowego (np. lewetyracetamu) w profilaktyce napadów.

Stopień 3 Wynik ICE^b: 0–2 i/lub Obniżony poziom świadomości z wybudzeniem tylko na bodźce dotykowe i/lub Każdy kliniczny napad ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje lub napad bez konwulsji w badaniu EEG, który ustępuje po interwencji. i/lub Obrzęk ogniskowy lub miejscowy w badaniu neuroobrazowym.	Tocilizumab według stopnia 1.^c Dodatkowe leczenie, patrz kolumna „Brak współistniejącego CRS”.	• Zaleca się opiekę na OIOM-ie. • Deksametazon w dawce 10 mg podawanej dożylnie co 6 godzin lub metyloprednizolon, 1 mg/kg dożylnie co 12 godzin. • Należy rozważyć powtórzenie badania neuroobrazowego (TK lub MRI) co 2-3 dni, jeśli u pacjenta występuje utrzymująca się neurotoksyczność stopnia ≥ 3. • Należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwpadaczkowego (np. lewetyracetamu) w profilaktyce napadów.
Stopień 4 Wynik ICE ^b: 0 (pacjent nie jest w stanie wykonać ICE) i/lub Stupor lub śpiączka i/lub Zagrażający życiu przedłużający się napad (≥ 5 minut) lub powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do wartości wyjściowej pomiędzy nimi i/lub Rozlany obrzęk mózgu w badaniu neuroobrazowym, sztywność odmóżdzeniowa lub sztywność dekortykacyjna lub obrzęk brodawkowaty, porażenie nerwu czaszkowego VI lub triada Cushinga.	Tocilizumab według stopnia 1.^c Dodatkowe leki, patrz kolumna „Brak współistniejącego CRS”.	• Opieka na OIOM-ie, rozważyć wentylację mechaniczną w celu ochrony dróg oddechowych. • Sterydy w wysokich dawkach. • Należy rozważyć powtórzenie badania neuroobrazowego (TK lub MRI) co 2-3 dni, jeśli u pacjenta występuje utrzymująca się neurotoksyczność stopnia ≥ 3. • Stan padaczkowy należy leczyć zgodnie z wytycznymi placówki.

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; ASBMT = American Society for Blood and Marrow Transplantation; CAT = chimeryczny receptor antygenowy; CRS = zespół uwalniania cytokin; TK = tomografia komputerowa; ICE = encefalopatia związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego; EEG = elektroencefalogram; ICANS = zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego; ICP = ciśnienie wewnątrzczaszkowe; OIOM = oddział intensywnej opieki medycznej; IL = interleukina; i.v. = dożylnie; MRI = obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; NCCN = National Comprehensive Cancer Network.

^a Zaadaptowano na podstawie konsensusu ICANS ASTCT/ASBMT i wytycznych NCCN w wersji 1.2025 dotyczących postępowania w przypadku toksyczności w związku z limfocytami CAR T. Stopień nasilenia ICANS określa się na podstawie najcięższego zdarzenia (wynik w skali ICE, poziom świadomości, napady padaczkowe, wyniki badań motorycznych, podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe / obrzęk mózgu), które nie jest związane z żadną inną przyczyną.

^b Obniżony poziom świadomości nie powinien być przypisywany żadnej innej przyczynie (np.

brak uspokajającego produktu leczniczego).

- ^c Jeśli pacjent nie reaguje na płyny podawane dożylnie lub konieczne jest zwiększenie dodatkowego tlenu, tocilizumab należy powtarzać co 8 godzin. Ograniczenie do maksymalnie 3 dawek w okresie 24 godzin; maksymalnie 4 dawki łącznie. W przypadku niedostępności tocilizumabu należy zastosować odpowiednią alternatywną terapię anty-IL-6 (np. syltuksymab).

Długotrwała cytopenia

W badaniu FELIX po wlewie produktu Aucatzyl bardzo często występowały przedłużające się cytopenie stopnia 3. lub wyższego i obejmowały małopłytkowość i neutropenię (patrz punkt 4.8). U pacjentów może występować cytopenia przez kilka tygodni po chemioterapii limfodeplecyjnej i wlewie produktu Aucatzyl. U większości pacjentów, u których wystąpiła cytopenia stopnia 3 w miesiącu 1. po leczeniu produktem Aucatzyl, nastąpiła poprawa do stopnia 2 lub niższego w miesiącu 3.

Po wlewie produktu Aucatzyl należy monitorować morfologię krwi pacjenta. Długotrwałą cytopenię należy leczyć zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w placówce.

Ciężkie zakażenia

Produktu Aucatzyl nie należy podawać pacjentom z klinicznie istotnymi aktywnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed wlewem produktu Aucatzyl, w jego trakcie i po jego zakończeniu i odpowiednio leczyć. Należy zastosować odpowiednie leczenie profilaktyczne i terapeutyczne zakażeń (patrz punkt 4.2) i zapewnić całkowite ustąpienie ciężkich zakażeń współistniejących przed rozpoczęciem podawania drugiej dawki.

U pacjentów przyjmujących produkt Aucatzyl wystąpiły ciężkie zakażenia, w tym zakażenia zagrażające życiu lub śmiertelne. Po wlewie produktu Aucatzyl u pacjentów obserwowano gorączkę neutropeniczną stopnia 3 lub wyższego i może ona występować jednocześnie z CRS (patrz punkt 4.8). W przypadku gorączki neutropenicznej zakażenie należy ocenić i leczyć antybiotykami o szerokim spektrum działania, płynami i innymi lekami wspomagającymi, zgodnie ze wskazaniami medycznymi.

U pacjentów z obniżoną odpornością zgłaszano zagrażające życiu i śmiertelne zakażenia oportunistyczne, w tym rozsiane zakażenia grzybicze i reaktywację wirusa (np. HHV-6). U pacjentów ze zdarzeniami neurologicznymi należy rozważyć możliwość wystąpienia tych zakażeń i przeprowadzić odpowiednie oceny diagnostyczne.

Reaktywacja wirusa

Reaktywacja wirusa, np. reaktywacja HBV, może wystąpić u pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanymi przeciwko limfocytom B i może spowodować piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby i zgon.

Hipogammaglobulinemia

Hipogammaglobulinemia jest spowodowana aplazją limfocytów B i jest obserwowana jako konsekwencja utraty prawidłowych limfocytów B w wyniku terapii CAR T CD19. U pacjentów leczonych produktem Aucatzyl zgłaszano hipogammaglobulinemię (patrz punkt 4.8).

Hipogammaglobulinemia predysponuje pacjentów do zwiększenia podatności na zakażenia. Po leczeniu produktem Aucatzyl należy monitorować stężenie immunoglobulin i kontrolować je zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce, w tym zastosować środki ostrożności dotyczące zakażeń, profilaktykę antybiotykową lub przeciwwirusową oraz leczenie substytucyjne immunoglobulinami.

Limfohistiocytoza hemofagocytarna i zespół aktywacji makrofagów

Po leczeniu produktem Aucatzyl zgłaszano występowanie zespołu HLH/MAS (patrz punkt 4.8). Leczenie należy podawać zgodnie ze standardami obowiązującymi w instytucji.

Wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych (GvHD)

Nie zaleca się, aby pacjenci otrzymywali Aucatzyl w ciągu 3 miesięcy od poddania się allogenicznemu przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) ze względu na ryzyko pogorszenia GvHD w wyniku podania produktu Aucatzyl.

Leukaferezę do produkcji produktu Aucatzyl należy wykonać co najmniej 3 miesiące po allogenicznym HSCT.

Wtórne nowotwory złośliwe, w tym wywodzące się z limfocytów T

U pacjentów leczonych produktem Aucatzyl mogą rozwinąć się wtórne nowotwory złośliwe. Zgłaszano nowotwory z limfocytów T po leczeniu nowotworów hematologicznych za pomocą terapii CAR T ukierunkowanej na BCMA lub CD19. Nowotwory z limfocytów T, w tym nowotwory z ekspresją receptora CAR, zgłaszano w ciągu tygodni i do kilku lat po podaniu terapii CAR T ukierunkowanej na CD19 lub BCMA. Wystąpiły skutki śmiertelne.

Pacjentów należy monitorować przez całe życie pod kątem objawów wtórnych nowotworów złośliwych. W przypadku wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego należy skontaktować się z firmą w celu uzyskania instrukcji dotyczących pobierania próbek do badań od pacjentów.

Zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)

TLS, który może mieć ciężki przebieg, zaobserwowano w badaniu FELIX. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia TLS, przed wlewem produktu Aucatzyl pacjenci z dużym obciążeniem nowotworem powinni otrzymać profilaktykę TLS zgodnie ze standardowymi wytycznymi. Objawy przedmiotowe i podmiotowe TLS po wlewach produktu Aucatzyl muszą być monitorowane, a zdarzenia kontrolowane zgodnie ze standardowymi wytycznymi.

Reakcje nadwrażliwości

Poważne reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, mogą wystąpić z powodu DMSO zawartego w produkcie Aucatzyl.

Transmisja czynnika zakaźnego

Choć produkt Aucatzyl jest badany pod kątem jałowości i obecności mykoplazmy, istnieje ryzyko transmisji czynników zakaźnych. Pracownicy opieki zdrowotnej podający produkt Aucatzyl muszą więc monitorować pacjentów pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia po podaniu produktu leczniczego oraz w razie konieczności włączyć odpowiednie leczenie.

Interferencje z badaniami wirologicznymi

Ze względu na występowanie ograniczonych, krótkich fragmentów identycznych informacji genetycznych między wektorem lentiwirusowym wykorzystanym do opracowania produktu Aucatzyl a HIV, niektóre testy w kierunku kwasów nukleinowych HIV (NAT) mogą dać wynik fałszywie dodatni.

Badania serologiczne

Badania przesiewowe pod kątem HBV, HCV, HIV i innych czynników zakaźnych należy przeprowadzić zgodnie z wytycznymi klinicznymi przed pobraniem komórek do produkcji (patrz

punkt 4.2). Materiał do leukaferozy od pacjentów z aktywnym zakażeniem HIV, aktywnym zakażeniem HBV lub aktywnym zakażeniem HCV nie zostanie zaakceptowany do produkcji.

Donacja krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem Aucatzyl nie mogą zostawać dawcami krwi, narządów, tkanek i komórek do celów transplantacyjnych. Informację tę zawarto w karcie pacjenta, którą należy wydać pacjentowi po zakończeniu leczenia.

Aktywny chłoniak OUN

Doświadczenie w stosowaniu tego produktu leczniczego u pacjentów z aktywnym chłoniakiem OUN definiowanym jako przerzuty do mózgu potwierdzone w badaniach obrazowych jest ograniczone. Pacjenci bez objawów, z chorobą maksymalnie w stadium CNS-2 (definiowanym jako liczba białych krwinek $< 5/\mu\text{l}$ w płynie mózgowym z obecnością limfoblastów) bez klinicznie widocznych zmian neurologicznych byli leczeni produktem Aucatzyl, jednakże dane dla tej populacji są ograniczone. W związku z tym w tych populacjach nie ustalono stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Aucatzyl.

Choroba współistniejąca

Z badań wykluczono pacjentów, u których występowały w przeszłości lub występują obecnie czynne zaburzenia OUN lub niedostateczna czynność nerek, wątroby, płuc lub serca. Pacjenci ci są bardziej narażeni na skutki działań niepożądanych opisanych poniżej i wymagają szczególnej uwagi.

Wcześniejsze leczenie anty-CD19

Produkt Aucatzyl nie jest zalecany, jeśli u pacjenta występuje choroba bez ekspresji CD19 lub niepotwierdzony status CD19.

Obserwacja długoterminowa

Oczekuje się, że pacjenci dołączą do długoterminowego badania lub rejestru, w którym będą poddani obserwacji, co pozwoli lepiej poznać bezpieczeństwo i skuteczność długoterminowego stosowania produktu Aucatzyl.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera 1 131 mg sodu na dawkę docelową, co odpowiada 57% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zawartość potasu

Produkt leczniczy zawiera 39 mg potasu na dawkę docelową, co odpowiada 1% zalecanej przez WHO minimalnej 3,51 g dawki potasu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Profilaktyczne stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych może zakłócać działanie produktu Aucatzyl. Nie zaleca się zatem profilaktycznego stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych przed wlewem (patrz punkt 4.2).

Podawanie tocilizumabu lub kortykosteroidów w leczeniu CRS i ICANS nie miało wpływu na szybkość ani zakres ekspansji i trwałości.

Żywe szczepionki

Nie badano bezpieczeństwa immunizacji żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem Aucatzyl. W ramach środków ostrożności nie zaleca się szczepienia żywymi szczepionkami przez co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej, w trakcie leczenia produktem Aucatzyl i do momentu przywrócenia czynności układu odpornościowego po zakończeniu leczenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Aucatzyl należy zweryfikować kobiety w wieku rozrodczym pod kątem statusu ciąży. Stosowanie produktu Aucatzyl nie jest zalecane u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Informacje na temat konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji u pacjentów otrzymujących chemioterapię limfodeplecyjną można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego do leczenia limfodeplecyjnego.

Brak wystarczających danych dotyczących ekspozycji, aby przedstawić zalecenie dotyczące czasu trwania antykoncepcji po leczeniu produktem Aucatzyl.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania obekabtagenu autoleucelu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej u zwierząt z zastosowaniem produktu Aucatzyl w celu oceny, czy może on powodować uszkodzenie płodu w przypadku podawania go kobiecie w ciąży (patrz punkt 5.3).

Nie wiadomo, czy obekabtagen autoleucel może być przenoszony do płodu. W oparciu o mechanizm działania, jeśli transdukowane komórki przenikają przez łożysko, mogą powodować toksyczność dla płodu, w tym limfocytopenię limfocytów B. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Aucatzyl u kobiet w ciąży. Kobiety w ciąży muszą zostać poinformowane o potencjalnych zagrożeniach dla płodu.

Ciąża po leczeniu lekiem Aucatzyl musi zostać omówiona z lekarzem prowadzącym.

Należy rozważyć ocenę poziomu immunoglobulin i limfocytów B u noworodków urodzonych przez matki leczone produktem Aucatzyl.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy komórki obekabtagenu autoleucelu przenikają do mleka ludzkiego lub są przenoszone do dziecka karmionego piersią. Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowlęcia karmionego piersią. Kobiety karmiące piersią muszą zostać poinformowane przez lekarza prowadzącego o potencjalnym ryzyku dla dziecka karmionego piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu leku Aucatzyl na płodność. W badaniach na zwierzętach nie oceniano wpływu na płodność samców i samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Aucatzyl wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na możliwość wystąpienia zdarzeń neurologicznych, w tym zmian stanu psychicznego lub napadów drgawkowych, pacjenci powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów lub obsługi ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn przez co najmniej 8 tygodni po wlewie lub do ustąpienia zdarzenia neurologicznego zgodnie z opinią lekarza prowadzącego.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi nielaboratoryjnymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były CRS (68,5%), zakażenia – nieokreślone patogeny (44,9%), ból mięśniowo-szkieletowy (31,5%), gorączka (29,1%), ból (27,6%), nudności (26,0%), biegunka (25,2%), ból głowy (23,6%), zmęczenie (22,0%) i krwotok (21,3%).

Najczęstszymi nielaboratoryjnymi reakcjami niepożądanymi stopnia 3 lub wyższego były zakażenia – nieokreślone patogeny (24,4%), gorączka neutropeniczna (23,6%), zakażenia wirusowe (13,4%) i bakteryjne zaburzenia zakaźne (11,0%).

Najczęstszymi ciężkimi reakcjami niepożądanymi dowolnego stopnia były zakażenia – nieokreślone patogeny (20,5%), gorączka neutropeniczna (13,4%), ICANS (9,4%), CRS (7,9%), posocznica (7,9%) i gorączka (7,1%).

Do najczęstszych nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 3. lub 4. należały neutropenia (98,4%), spadek liczby leukocytów (97,6%), spadek liczby limfocytów (95,3%), małopłytkowość (77,2%) i niedokrwistość (65,4%).

Chemioterapia limfodeplecyjna przed podaniem produktu Aucatzyl również przyczynia się do nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 4 podsumowuje działania niepożądane u łącznie 127 pacjentów przyjmujących produkt Aucatzyl w badaniu FELIX fazy Ib i fazy II. Reakcje te przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów słownika terminologii medycznej Medical Dictionary for Regulatory Activities oraz częstości występowania. Częstość występowania definiuje się jako: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane są przedstawione według malejącej ciężkości.

Tabela 4: Niepożądane reakcje na lek zidentyfikowane w przypadku produktu Aucatzyl

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
	Bardzo często	Zakażenia – patogen nieokreślony Bakteryjne choroby zakaźne COVID-19 Wirusowe choroby zakaźne z wyłączeniem COVID-19 Grzybicze choroby zakaźne Sepsa
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego		
	Bardzo często	Neutropenia ^a Leukopenia ^a Limfopenia ^a Małopłytkowość ^a Niedokrwistość ^a Gorączka neutropeniczna Koagulopatia

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego		
	Bardzo często	Zespół uwalniania cytokin
	Często	Hipogammaglobulinemia Limfohistiocytoza hemofagocytowa Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne		
	Często	Majaczenie ^b
Zaburzenia układu nerwowego		
	Bardzo często	Ból głowy Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego Encefalopatia ^c Zawroty głowy
	Często	Drżenie
Zaburzenia serca		
	Bardzo często	Tachykardia
	Często	Arytmia Niewydolność serca Palpitacje
Zaburzenia naczyniowe		
	Bardzo często	Niedociśnienie Krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
	Bardzo często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit		
	Bardzo często	Nudności Biegunka Wymioty Ból brzucha Zaparcia
	Często	Zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
	Bardzo często	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
	Bardzo często	Gorączka Ból Zmęczenie Obrzęk
	Często	Dreszcze
Badania diagnostyczne		
	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ^a Zmniejszenie masy ciała Hiperferrytynemia Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej ^a
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
	Często	Reakcja związana z wlewem

^a Częstość w oparciu o parametry laboratoryjne stopnia 3 lub wyższego.

^b Majaczenie obejmuje pobudzenie, majaczenie, dezorientację, halucynacje, drażliwość.

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Częstość	Działanie niepożądane
---------------------------------------	----------	-----------------------

^c Encefalopatia obejmuje afazję, zaburzenia poznawcze, stan splątania, obniżony poziom świadomości, zaburzenia uwagi, dyzartrię, dysgrafię, encefalopatię, ospałość, zaburzenia pamięci, zmiany stanu psychicznego, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, senność.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin

CRS zgłoszono u 68,5% pacjentów, w tym CRS stopnia 3 u 2,4% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia CRS dowolnego stopnia wynosiła 8 dni po pierwszym wlewie (zakres: 1–23 dni) z medianą czasu trwania wynoszącą 5 dni (zakres: 1–21 dni).

W badaniu FELIX 80% pacjentów, u których wystąpił CRS, miało $\geq 5\%$ blastów w szpiku kostnym w momencie limfodeplecji, a 39% pacjentów wykazywało $> 75\%$ blastów w szpiku kostnym. Najczęstszymi objawami CRS wśród pacjentów, u których wystąpiła CRS, były gorączka (68,5%), niedociśnienie (25,2%) i hipoksja (11,8%).

U większości pacjentów doszło do wystąpienia CRS po pierwszym, ale przed drugim wlewem produktu Aucatzyl. Spośród 87 pacjentów, u których wystąpił CRS, 64,3% CRS wystąpił po pierwszym, ale przed drugim wlewem produktu Aucatzyl, przy czym mediana czasu do wystąpienia wynosiła 6 dni (zakres: 3–9 dni). Mediana czasu do wystąpienia po drugim wlewie wynosiła 2 dni (zakres: 1–2 dni). Podstawowym leczeniem CRS był tocilizumab (75,9%), a pacjenci otrzymywali również kortykosteroidy (22,9%) i inne leki przeciwcytokinowe (13,8%), patrz punkt 4.4.

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH) / zespół aktywacji makrofagów (MAS)

HLH/MAS, w tym ciężkie i zagrażające życiu reakcje, mogą wystąpić po leczeniu produktem Aucatzyl. HLH/MAS zgłoszono u 1,6% pacjentów i obejmowały one zdarzenia stopnia 3 i 4 z czasem wystąpienia odpowiednio w dniu 22 i dniu 41. U jednego pacjenta wystąpiło jednoczesne zdarzenie ICANS po wlewie produktu Aucatzyl (patrz punkt 4.4).

Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego

ICANS zgłoszono u 29 pacjentów (22,8%). ICANS stopnia ≥ 3 wystąpił u 9 pacjentów (7,1%) po leczeniu produktem Aucatzyl. U jednego pacjenta (1,1%) wystąpił ICANS stopnia 4. Najczęstszymi objawami były stan splątania (9,4%) i drżenie (4,7%).

W badaniu FELIX większość pacjentów, u których wystąpił ICANS (89,7%) i wszyscy pacjenci, u których wystąpił ICANS stopnia ≥ 3 , mieli $> 5\%$ blastów w szpiku kostnym w czasie leczenia limfodeplecyjnego. Wśród pacjentów, u których wystąpił ICANS stopnia ≥ 3 , 5 pacjentów miało $> 75\%$ blastów w szpiku kostnym.

Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń ICANS wynosiła 12 dni (zakres: 1–31 dni) z medianą czasu trwania wynoszącą 8 dni (zakres: 1–53 dni). Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń ICANS po pierwszym wlewie i przed drugim wlewem wynosiła 8 dni (zakres: 1–10 dni) i 6,5 dnia (zakres: 2–22 dni) po drugim wlewie. Początek ICANS po drugim wlewie wystąpił u większości pacjentów (62,1%).

Dwudziestu czterech pacjentów otrzymało leczenie ze względu na ICANS. Wszyscy leczeni pacjenci otrzymali wysokie dawki kortykosteroidów, a 12 pacjentów otrzymało profilaktycznie leki przeciwpadaczkowe (patrz punkt 4.4).

Długotrwała cytopenia

W grupie oceny bezpieczeństwa (N=127) mediana czasu od dnia wlewu produktu Aucatzyl do powrotu neutrofili do wartości $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i $\geq 1 \times 10^9/l$ (na podstawie liczby podczas badań przesiewowych) wynosiła odpowiednio 0,8 miesiąca i 1,9 miesiąca.

Cytopenię stopnia ≥ 3 w 1. miesiącu po wlewie obserwowano u 68,5% pacjentów i obejmowała ona neutropenię (57,5%) oraz małopłytkowość (52,0%). Cytopenię stopnia 3. lub wyższego w miesiącu 3. po wlewie produktu Aucatzyl obserwowano u 21,3% pacjentów i obejmowała ona neutropenię (13,4%) i małopłytkowość (13,4%) (patrz punkt 4.4).

Zakażenia

Zakażenia po wlewie produktu Aucatzyl (wszystkie stopnie) wystąpiły u 70,9% pacjentów. Zakażenia stopnia 3. lub 4. inne niż COVID-19 wystąpiły u 44,9% pacjentów, w tym zakażenia nieokreślonym patogenem (24,4%), bakteryjne (11,0%), posocznica (10,2%), wirusowe (5,5%) i grzybicze (4,7%).

Zakażenia śmiertelne nieokreślonym patogenem zgłoszono u 0,8% pacjentów. Posocznica śmiertelna wystąpiła u 3,9% pacjentów.

Gorączkę neutropeniczną stopnia 3 lub wyższego obserwowano u 23,6% pacjentów po wlewie produktu Aucatzyl i może ona występować jednocześnie z CRS (patrz punkt 4.4).

Hipogammaglobulinemia

Hipogammaglobulinemię zgłaszano u 9,4% pacjentów leczonych produktem Aucatzyl, w tym 2 przypadki (1,6%) hipogammaglobulinemii stopnia 3 (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

Odporność humoralną produktu Aucatzyl zmierzono przy użyciu testu do wykrywania przeciwciał przeciwlękowych przeciwko produktowi Aucatzyl. W badaniu FELIX u 8,7% pacjentów stwierdzono dodatni wynik badania na obecność przeciwciał CAR anty-CD19 przed infuzją. Przeciwciała CAR anty-CD19 indukowane leczeniem wykryto u 1,6% pacjentów. Nie ma dowodów na to, że obecność przeciwciał CAR anty-CD19 występujących wcześniej lub po wlewie wpływa na skuteczność, bezpieczeństwo stosowania, początkową ekspansję i trwałość produktu Aucatzyl.

Immunogenność komórkową produktu Aucatzyl zmierzono za pomocą testu immunoenzymatycznego punktowego do wykrywania odpowiedzi limfocytów T, mierzonej na podstawie wytwarzania interferonu gamma (IFN- γ) na limfocyty CAR anty-CD19 pełnej długości. Tylko 3,1% (3/96) pacjentów uzyskało dodatni wynik w teście odczytu immunogenności komórkowej (IFN- γ) po wlewie. Nie ma dowodów na to, że immunogenność komórkowa wpływa na kinetykę początkowej ekspansji i utrzymywania się produktu Aucatzyl lub na bezpieczeństwo stosowania lub skuteczność produktu Aucatzyl.

Wtórne nowotwory złośliwe

Wystąpiły przypadki następujących reakcji niepożądanych zgłaszanych po leczeniu innymi produktami CAR T, które mogą również wystąpić po leczeniu produktem Aucatzyl: wtórny nowotwór złośliwy wywodzący się z limfocytów T.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych u 3,9% pacjentów obserwowano przypadki przedawkowania przy podaniu pierwszej dawki. Wszystkich 5 pacjentów miało duże obciążenie nowotworem i powinni byli oni otrzymać pierwszą dawkę 10×10^6 , ale otrzymali wyższą dawkę od 68 do 103×10^6 limfocytów CAR T. CRS, ICANS i HLH, w tym ciężkie zdarzenia, obserwowano u pacjentów, u których wystąpiło przedawkowanie. W przypadku podejrzenia przedawkowania, wszelkie działania niepożądane należy leczyć zgodnie z podanymi wytycznymi (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwnowotworowa terapia komórkowa i genowa, kod ATC: L01XL12.

Mechanizm działania

Obekabtagen autoleucel jest autologiczną immunoterapią składającą się z własnych limfocytów T pacjenta opracowanych w celu ekspresji CAR, który rozpoznaje komórki docelowe CD19 za pomocą domeny wiążącej myśią hybrydomę CAT13.1E10 (CAT). Zaangażowanie limfocytów T anty-CD19 (CAT) z ekspresją receptora CAR z komórkami docelowymi z ekspresją antygenu CD19, takimi jak komórki nowotworowe i prawidłowe limfocyty B, prowadzi do aktywacji limfocytów T anty-CD19 (CAT) z ekspresją receptora CAR i dalszej sygnalizacji przez domenę CD3-zeta. Proliferacja i utrzymywanie się przez limfocyty T anty-CD19 (CAT) z ekspresją receptora CAR po aktywacji są wzmacnione obecnością domeny kostymulacyjnej 4-1BB. To wiązanie z CD19 powoduje aktywność przeciwnowotworową i zabijanie komórek docelowych z ekspresją CD19.

Badania wykazują, że obekabtagen autoleucel charakteryzuje się dużą szybkością dysocjacji $3,1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ domeny wiążącej CD19.

Działanie farmakodynamiczne

Stężenie cytokin, takich jak IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ i czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów, oceniano przed wlewem i do 3 miesięcy po wlewie obekabtagenu autoleucelu. Szczytowe podwyższenie poziomu cytokin w osoczu zaobserwowano w 28. dobie po wlewie obekabtagenu autoleucelu i poziomy wróciły do wartości wyjściowych do miesiąca 3.

Ze względu na działanie obekabtagenu autoleucelu na docelowe komórki spodziewany jest okres aplazji limfocytów B.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania obekabtagenu autoleucelu opiera się na wynikach badania FELIX (numer CT UE 2024-512903-38-00), wieloośrodkowego, prowadzonego metodą otwartej próby w jednej grupie badania fazy Ib/II nad stosowaniem obekabtagenu autoleucelu u dorosłych pacjentów z r/r B ALL.

Głównym punktem końcowym Kohorty IIA był całkowity wskaźnik remisji całkowitej zdefiniowany jako odsetek pacjentów osiągających całkowitą remisję (complete remission, CR) lub całkowitą remisję z niepełną odbudową hematologiczną (complete remission with incomplete haematologic recovery, CRi) oceniany przez Niezależną Komisję ds. Oceny Odpowiedzi (IRRC), a drugorzędowe

wyniki obejmowały czas trwania remisji (duration of remission, DOR), odsetek całkowitej remisji (complete remission rate, CRR) oraz odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ujemną w odniesieniu do minimalnej choroby resztkowej (minimal residual disease, MRD).

Pacjenci w badaniu głównym byli dorośli (≥ 18 lat) z r/r CD19+ B ALL, obecnością $\geq 5\%$ blastów w szpiku kostnym podczas badań przesiewowych i potwierdzoną ekspresją CD19 po leczeniu blinatumomabem. Status nawrotowy lub oporny na leczenie zdefiniowano w następujący sposób: pierwotna oporna na leczenie choroba, pierwszy nawrót po remisji trwającej ≤ 12 miesięcy, ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) po 2 lub więcej wcześniejszych liniach leczenia ogólnoustrojowego lub r/r ALL co najmniej 3 miesiące po allogenicznym HSCT. Pacjenci z ALL dodatnią pod względem chromosomu Philadelphia kwalifikowali się do udziału w badaniu, jeśli nie tolerowali lub nie ukończyli 2 linii leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI) lub jedną linią leczenia TKI drugiej generacji lub jeśli leczenie TKI było przeciwwskazane. Wykluczono pacjentów z wcześniejszą terapią celowaną przeciwko CD19 inną niż blinatumomab. Leczenie obejmowało chemioterapię limfodeplecyjną, a następnie obekabtagen autoleucel w postaci wlewu z dawką podzieloną, z całkowitą dawką docelową wynoszącą 410×10^6 żywych limfocytów T CD19 CAR+ (patrz punkt 4.2).

W kohorcie głównej IIA 113 pacjentów zostało poddanych leukaferzie (populacja po leukaferzie) i 94 (83,2%) pacjentów było leczonych co najmniej jednym wlewem obekabtagenu autoleucelu (populacja z wlewem): 19 pacjentów przerwało leczenie bez podawania wlewu z powodów związanych ze zgonem (12 pacjentów), działaniami niepożądanymi (posocznica neutropeniczną związaną z chorobą podstawową [1 pacjent]) i decyzją lekarza (1 pacjent). Pięciu ze 113 pacjentów poddanych leukaferzie (4,4%) nie otrzymywało wlewu obekabtagenu autoleucelu z powodu problemów związanych z produkcją.

Mediana wieku 94 pacjentów otrzymujących wlew wynosiła 50 lat; 83 z tych pacjentów było w wieku co najmniej 26 lat. Rozkład płciowy pacjentów płci męskiej i żeńskiej otrzymujących wlew obekabtagenu autoleucelu wynosił 47 mężczyzn i 47 kobiet. Siedemdziesięciu pacjentów było rasy białej (74,5%); 29 pacjentów (30,9%) było pochodzenia latynoskiego (Tabela 5).

Osiemdziesięciu ośmiu pacjentów (93,6%) otrzymało leczenie pomostowe (np. chemioterapię, inotuzumab ozogamycyny, TKI) pomiędzy leukaferzą a chemioterapią limfodeplecyjną w celu kontrolowania obciążenia nowotworem. Wszyscy pacjenci otrzymywali wlew obekabtagenu autoleucelu w dniu 1 i byli hospitalizowani co najmniej do dnia 10.

Tabela 5: Wyjściowe dane demograficzne i związane z chorobą cechy charakterystyczne badania FELIX (Kohorta IIA)

	Populacja z wlewem (N=94)	Populacja po leukaferzie (N=113)
Mediana wieku, zakres (lata)	50 (20–81)	49 (20–81)
Kategoria wiekowa, n (%)		
> 18 lat i ≤ 25 lat	11 (11,7)	13 (11,5)
> 25 lat	83 (88,3)	100 (88,5)
Płeć, n (M/K)	47 M/47 K	61 M/52 K
Rasa, n (%)		
Kaukaska	70 (74,5)	87 (77,0)
Dodatni status chromosomu Philadelphia (dodatni wynik badania BCR-ABL), n (%)	25 (26,6)	26 (23,0)
Mediana wcześniejszych linii leczenia, n (zakres)	2 (1–6)	2 (1–6)
≥ 3 wcześniejsze linie, n (%)	29 (30,9)	35 (31,0)
Oporność na ostatnią wcześniejszą linię leczenia, n (%)	51 (54,3)	60 (53,1)
Wcześniejszy HSCT, n (%)	36 (38,3)	43 (38,1)
Wcześniejsze stosowanie blinatumomabu, n (%)	33 (35,1)	42 (37,2)

	Populacja z wlewem (N=94)	Populacja po leukaferizie (N=113)
Wcześniejsze stosowanie inotuzumabu, n (%)	30 (31,9)	37 (32,7)
% blastów szpiku kostnego przy limfodeplecji, mediana (zakres)	43,5 (0–100)	43,5 (0–100)
% blastów szpiku kostnego przy limfodeplecji, n (%)		
> 75%	30 (31,9)	30 (26,5)
> 20% do 75%	27 (28,7)	27 (23,9)
5 do 20%	14 (14,9)	14 (12,4)
< 5%	23 (24,5)	23 (20,4)
Brak	0	19 (16,8)
Choroba pozaszpikowa przy limfodeplecji, n (%)	19 (20,2)	21 (18,6)

ABL = mysia białaczka Abelsona; BCR = region klastra progowego; BM = szpik kostny; K = kobieta; HSCT = przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych; M = mężczyzna.

Pierwszorzędowną analizę skuteczności przeprowadzono u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden wlew obekabtagenu autoleucelu (populacja z wlewem) w kohorcie głównej IIA badania FELIX (Tabela 6). Spośród 94 pacjentów w populacji z wlewem mediana przyjmowanej dawki wynosiła 410×10^6 żywych limfocytów T CD19 CAR+ (zakres: $10\text{--}480 \times 10^6$ żywych limfocytów T CD19 CAR+). Osiemdziesięciu pięciu pacjentów (90,4%) otrzymało całkowitą dawkę docelową wynoszącą 410×10^6 żywych limfocytów T CD19 CAR+. Sześciu pacjentów (6,4%) otrzymało tylko pierwszą dawkę, głównie z powodu działań niepożądanych (3,2%), progresji choroby (1,1%), problemów związanych z produkcją (1,1%) i zgonu (1,1%). Mediana czasu wytwarzania od otrzymania leukaferazy do certyfikacji produktu wynosiła 20 dni (zakres: 17–43 dni), a mediana czasu od leukaferazy do infuzji obekabtagenu autoleucelu wynosiła 35,5 dnia (zakres: 25–92 dni). Mediana obserwacji kontrolnej (czas trwania od pierwszego wlewu do daty zakończenia gromadzenia danych 7 lutego 2024 r.) wynosiła 20,25 miesiąca (zakres: 13–30 miesięcy).

Odsetek wyników drugorzędowych ujemnych pod względem MRD wśród uczestników z całkowitą remisją (ORR = CR lub CRi) oceniano na podstawie sekwencjonowania nowej generacji, reakcji łańcuchowej polimerazy i cytometrii przepływowej.

Tabela 6: Analiza skuteczności (kohorta IIA)

	Populacja z wlewem (N=94)	Populacja po leukaferizie (N=113)
Całkowity wskaźnik remisji (ORR: CR + CRi)		
n (%)	72 (76,6)	72 (63,7)
95% CI (%)	(66,7, 84,7)	(54,1, 72,6)
Całkowita remisja (CR) w dowolnym momencie		
n (%)	52 (55,3)	55 (48,7)
95% CI (%)	(44,7, 65,6)	(39,2, 58,3)
Odsetek ujemnych wyników MRD w zakresie CR lub CRi (NGS/PCR/cytometria przepływowa)^a		
N ^b	72	72
n (%)	64 (88,9)	64 (88,9)
95% CI (%)	(79,3, 95,1)	(79,3, 95,1)
Czas trwania remisji (DOR)		
N ^b	72	72
Mediana w miesiącach ^c	14,06	14,06
95% CI (zakres w miesiącach)	(8,18, NE)	(8,18, NE)

BM = szpik kostny; BOR = najlepsza ogólna odpowiedź po wlewie produktu Aucatzyl; CI = przedział ufności; CR = całkowita remisja; CRi = całkowita remisja z niepełną odbudową hematologiczną; DOR = czas trwania remisji; FACS = sortowanie komórek aktywowane fluorescencją;

MRD = minimalna choroba resztkowa; IRRC = Niezależna Komisja ds. oceny odpowiedzi;
NE = niemożliwe do oszacowania; NGS = sekwencjonowanie nowej generacji; ORR = ogólny
wskaźnik remisji; PCR = reakcja łańcuchowa polimerazy; SCT = przeszczep komórek macierzystych.

^a Pacjenci w remisji na podstawie oceny IRRC z ujemną MRD w BM w centralnym badaniu
ClonoSEQ NGS/PCR/FACS.

^b Pacjenci, którzy osiągnęli BOR CR lub CRi.

^c Z wyłączeniem z powodu SCT i innych nowych terapii przeciwnowotworowych.

Wśród pacjentów w wieku 26 lat i starszych w populacji z wlewem (N=83) ORR wyniósł 78,3% (95% CI [przedział ufności]: 67,9, 86,6), a odsetek CR wyniósł 57,8% (95% CI: 46,5, 68,6). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 14,1 miesiąca (95% CI: 8,1, NE [niemożliwy do oszacowania]) u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź.

Wśród pacjentów, którzy otrzymali całkowitą zalecaną dawkę 410×10^6 żywotnych limfocytów T CAR+, odsetek ORR wynosił 81,2% przy wskaźniku CR wynoszącym 61,2%. Mediana DOR wynosiła 14,1 miesiąca (95% CI: 8,2; NE) u pacjentów wykazujących odpowiedź. W przypadku 9 pacjentów (9,6%), którzy nie otrzymali dawki docelowej, w tym 6 pacjentów, którzy otrzymali tylko pierwszą dawkę, odsetek ORR wynosił 33,3% przy wskaźniku CR 0%. Mediana DOR wynosiła 5,2 miesiąca (95% CI: NE, NE) u pacjentów odpowiadających na leczenie (CRi).

W przypadku pacjentów, którzy otrzymali obie dawki (N=88; 93,6%), pacjenci, którzy otrzymali niższą pierwszą dawkę 10×10^6 komórek (> 20% blastów w szpiku kostnym, duże obciążenie chorobą, N=56) mieli numerycznie niższy ORR (75,0%; 95% CI: 61,6; 85,6) niż pacjenci, którzy otrzymali wyższą pierwszą dawkę 100×10^6 komórek ($\leq$ 20% blastów w szpiku kostnym, niskie obciążenie chorobą, N=32) (87,5%; 95% CI: 71,0, 96,5). Mediana DOR wynosiła 12,5 miesiąca (95% CI: 7,1, NE) u pacjentów odpowiadających na leczenie otrzymujących niższą pierwszą dawkę 10×10^6 komórek i 14,2 miesiąca (95% CI: 10,7, NE) u pacjentów reagujących na wyższą pierwszą dawkę 100×10^6 komórek.

Wśród pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby przed rozpoczęciem nowych terapii przeciwnowotworowych, u 46,4% stwierdzono nawrót bez ekspresji CD19, u 10,7% stwierdzono nawrót z mieszaną ekspresją CD19, u 42,9% stwierdzono nawrót z ekspresją CD19.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Aucatzyl w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z B ALL (stosowanie u dzieci i młodzieży — patrz punkt 4.2).

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kinetyka komórek

Farmakokinetyka (PK) obekabtagenu autoleucelu została oceniona u 94 pacjentów z r/r CD19+ B ALL otrzymujących medianę dawki 410×10^6 żywotnych limfocytów T CD19 CAR+ (zakres: $10\text{--}480 \times 10^6$ żywotnych limfocytów T CD19 CAR+).

Szybka ekspansja nastąpiła po wlewie pierwszej dawki u większości pacjentów i trwała po podaniu drugiej dawki aż do mediany czasu maksymalnego wydłużenia do szczytu ($T_{\max}$) w dniu 14 (zakres: 2–55 dni).

Spadek stężenia CAR T rozpoczął się wkrótce po 28. dobie i stabilne stężenie zostało osiągnięte od 6. miesiąca, przy czym maksymalne utrzymywanie się zaobserwowano po 27,7 miesiąca.

Na ogół obserwowano wysoki poziom ekspansji bez względu na status odpowiedzi (CR/CRi w porównaniu z brakiem CR/CRi). Łącznie u 84,6% (22/26) pacjentów, u których utrzymywała się remisja, utrzymywały się CAR T podczas ostatniej oceny laboratoryjnej.

Tabela 7: Podsumowanie parametrów PK we krwi obwodowej według BOR (Kohorta IIA, populacja z wlewem)

Metryka parametrów	Najlepsza ogólna odpowiedź		Ogólnie (N=94)
	CR/CRi (N=72)	Inna niż CR/CRi (N=22)	
$C_{\max}$ (kopie/ μ g DNA)			
N	72	22	94
Średnia geometryczna (Geo-CV%)	117 381 (206,0)	107 465 (832,7)	114 982 (287,6)
Zakres (min. – maks.)	2 120–478 000	129–600 000	129–600 000
$T_{\max}$ (dni)			
N	72	22	94
Mediana	14	17	14
Zakres (min. – maks.)	2–55	6–28	2–55
$AUC_{(0-28d)}$ (kopie/ μ g DNA*dni)			
N	68	14	82
Średnia geometryczna (Geo-CV%)	1 089 908 (236,0)	1 404 899 (186,4)	1 138 188 (225,6)
Zakres (min. – maks.)	17 900–6 730 000	176 000–7 230 000	17 900–7 230 000

$AUC_{(0-28d)}$ = pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu od dnia 0 do dnia 28;
BOR = najlepsza odpowiedź całkowita; $C_{\max}$ = maksymalne stężenie; CR = całkowita remisja;
CRi = całkowita remisja z niepełną odbudową hematologiczną; DNA = kwas deoksyrybonukleinowy;
Geo-CV% = geometryczny współczynnik zmienności; PK = farmakokinetyka; $T_{\max}$ = czas do maksymalnego stężenia.

Pacjenci, którzy otrzymali pierwszą dawkę dzieloną wynoszącą 10×10^6 komórek (> 20% blastów) wykazywali większą ekspansję limfocytów CAR T ($C_{\max}$ i AUC_{0-28d}) w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali pierwszą dawkę dzieloną wynoszącą 100×10^6 komórek ($\leq$ 20% blastów). Z kolei u pacjentów z dużą ekspansją wskaźnik CRS i ICANS był wyższy. Zatem duże obciążenie nowotworem jest głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia CRS i ICANS.

W badaniu FELIX mediana masy ciała wynosiła 75,75 g (zakres: 42,6–230,6 kg). Profil PK był porównywalny u pacjentów z niższą (< 75,75 kg) i wyższą ($\geq$ 75,75 kg) masą ciała.

Populacje specjalne

Płeć lub wiek (poniżej 65 lat, od 65 do 74 lat i od 75 do 84 lat) nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę produktu Aucatzyl ($C_{\max}$, AUC_{0-28d} lub trwałość).

Dane w populacji nienależącej do rasy białej (Tabela 5) są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć jakiegokolwiek wnioski na temat wpływu rasy na parametry PK.

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Aucatzyl na zaburzenia czynności wątroby i nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Aucatzyl zawiera zmodyfikowane ludzkie limfocyty T, dlatego nie ma reprezentatywnych testów *in*

vitro, modeli *ex vivo* ani modeli *in vivo*, które mogłyby dokładnie opisywać charakterystykę toksykologiczną produktu przeznaczonego dla ludzi. W związku z tym nie przeprowadzono tradycyjnych badań toksykologicznych wykorzystywanych w procesie opracowywania produktów leczniczych.

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości ani genotoksyczności produktu Aucatzyl. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ produktu Aucatzyl na płodność, rozrodczość i rozwój.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wersenian disodu

Sól fizjologiczna buforowana fosforanem (PBS): diwodorofosforan potasu, chlorek sodu, fosforan disodu, chlorek potasu, woda do wstrzykiwań

Roztwór albuminy ludzkiej

Dimetylosulfotlenek (DMSO)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

6 miesięcy w temperaturze $\leq -150^{\circ}\text{C}$.

Po rozmrożeniu: 1 godzina w temperaturze pokojowej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt Aucatzyl musi być przechowywany w parach ciekłego azotu ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) i musi pozostawać zamrożony do momentu gotowości pacjenta do otrzymania leczenia, aby zapewnić dostępność żywych komórek podawanych pacjentowi. Nie należy zamrażać rozmrożonego produktu leczniczego. Produktu nie wolno naświetlać przed stosowaniem lub w trakcie stosowania, ponieważ może to doprowadzić do jego inaktywacji.

Warunki przechowywania i czas przydatności produktu leczniczego po rozmrożeniu — patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Worek infuzyjny (worki infuzyjne) z octanu etylenu winylu z zamkniętą rurką do napełniania i 2 dostępnymi portami do wkłucia, zawierający 10–20 ml (worki o poj. 50 ml) lub 30–70 ml (worki o poj. 250 ml) dyspersji komórek. Jeden schemat leczenia obejmuje 3 lub więcej worków infuzyjnych dla całkowitej dawki 410×10^6 żywotnych limfocytów T CD19 CAR+. Każdy worek infuzyjny jest zapakowany osobno w owijce w metalowej kasecie. Kasety metalowe są zapakowane do modułarnego zestawu do pakowania kriogenicznego ModPak. W jednym opakowaniu ModPak mogą zmieścić się maksymalnie 4 kasety. Do transportu maksymalnej liczby 7 kaset mogą być wymagane dwa opakowania ModPak.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

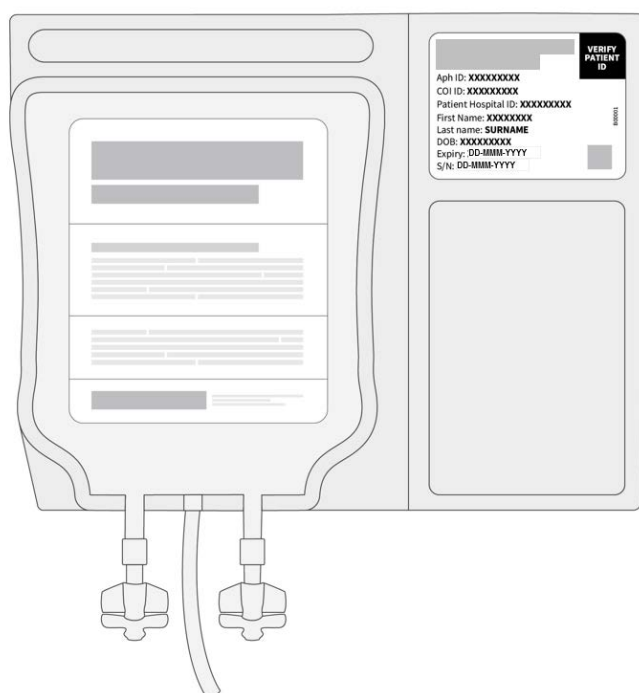
Produktu nie wolno naświetlać przed stosowaniem lub w trakcie stosowania, ponieważ może to

doprowadzić do jego inaktywacji.

Odbiór i przechowywanie produktu Aucatzyl

- Produkt Aucatzyl jest dostarczany w fazie oparów kriopojemnika z ciekłym azotem ($\leq -150^{\circ}\text{C}$).
- Potwierdzić tożsamość pacjenta. Otworzyć kriopojemnik transportowy, wyjąć dokument RfIC i metalową kasetę (kasety). Otworzyć metalową kasetę (kasety), aby wyjąć worki infuzyjne w przezroczystej folii. Tożsamość pacjenta musi odpowiadać identyfikatorom pacjenta w dokumencie RfIC dla produktu Aucatzyl znajdującym się wewnątrz kriopojemnika transportowego oraz na etykietach worków infuzyjnych (Rysunek 2).
- W celu uniknięcia przedwczesnego rozmrożenia produktu należy ograniczyć czas poza fazą oparów ciekłego azotu do absolutnego minimum (zaleca się, aby nie przekroczyć 90 sekund).
- Jeżeli tożsamość pacjenta nie jest zgodna z dokumentem RfIC lub etykietą: Nie należy wykonywać wlewu produktu. W przypadku jakichkolwiek rozbieżności pomiędzy etykietami a identyfikatorami pacjenta należy skontaktować się z firmą Autolus pod numerem 00800 0825 0829.
- Worek infuzyjny (worki infuzyjne) należy przechowywać w metalowej kasecie (kasetach), przenieść Aucatzyl do znajdującego się w ośrodku miejsca z kontrolowanym dostępem, ze środowiskiem oparów ciekłego azotu w celu przechowywania w temperaturze $\leq -150^{\circ}\text{C}$ (do czasu gotowości do przeniesienia, rozmrożenia i infuzji).

Rysunek 2: Identyfikatory specyficzne dla pacjenta



Identyfikatory pacjenta:

Identyfikator aferezy
Identyfikator łańcucha tożsamości
Identyfikator szpitala
Imię i nazwisko pacjenta
Data urodzenia pacjenta

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt Aucatzyl musi być transportowany w obrębie placówki w zamkniętym, szczelnym pojemniku.

Ten produkt leczniczy zawiera ludzkie komórki krwi. Pracownicy opieki zdrowotnej przygotowujący produkt Aucatzyl muszą więc stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice, odzież ochronną i okulary ochronne) w celu uniknięcia potencjalnej transmisji chorób zakaźnych.

Planowanie przed przygotowaniem leku Aucatzyl

W kriopojemniku transportowym zostanie dostarczony RfIC dla danej partii pacjenta i Plan

dawkowania.

Potwierdzić, że identyfikatory pacjenta na formularzu RfIC i workach infuzyjnych są zgodne (Rysunek 2).

1. Upewnić się, że dostępne są wyniki oceny szpiku kostnego pacjenta (patrz punkt 4.2, Ocena szpiku kostnego).
2. Plan dawkowania leku Aucatzyl, dostarczony wraz z RfIC, pomaga ustalić odpowiedni schemat dawkowania do podania w dniu 1 (3 dni [$\pm$ 1 dzień] po zakończeniu chemioterapii limfodeplecyjnej) i w dniu 10 ($\pm$ 2 dni). Należy zapisać następujące informacje w Planie dawkowania:
 - a. Odsetek blastów z oceny BM pacjenta.
 - b. Numer(y) seryjny(-e) worka produktu Aucatzyl; liczba rodzajów worków wymaganych dla każdej dawki; oraz określona objętość do podania za pomocą strzykawki (dla dawki 10×10^6) przepisana z RfIC.
3. Wypełnienie Planu dawkowania leku Aucatzyl dostarczy lekarzowi prowadzącemu leczenie wskazówek dotyczących liczby worków i wymaganej dawki oraz przygotowania produktu Aucatzyl dla dawki w dniu 1 i dniu 10 ($\pm$ 2 dni), patrz Rysunek 1.

Przenoszenie i rozmrażanie przed infuzją

- Korzystając z wypełnionego Planu dawkowania, przenieść TYLKO kasetę(-y) / worek(-ki) infuzyjny(-e) wymagany(-e) w danym dniu dawkowania ze znajdującego się w ośrodku miejsca przechowywania w oparach ciekłego azotu do odpowiedniego naczynia transferowego (tj. kriopojemnika transportowego z oparami ciekłego azotu, utrzymując temperaturę $\leq -150^\circ\text{C}$) w celu transportu do miejsca rozmrażania worka.
- Przenosić pojedynczo wymaganą kasetę (wymagane kasety), potwierdzając numery seryjne worka z lekiem Aucatzyl i identyfikatory pacjenta na etykiecie każdego worka infuzyjnego (Rysunek 2).
- W celu uniknięcia przedwczesnego rozmrożenia produktu należy ograniczyć czas poza fazą oparów ciekłego azotu do absolutnego minimum (zaleca się, aby nie przekroczyć 90 sekund).
- Jeśli w danym dniu dawkowania wymagane jest użycie więcej niż jednego worka infuzyjnego, należy rozmrozić każdy worek infuzyjny pojedynczo; nie należy wyjmować kolejnych worków z miejsca przechowywania w fazie oparów ciekłego azotu ($\leq -150^\circ\text{C}$) do czasu zakończenia infuzji z poprzedniego worka.
- Pozostawić worek infuzyjny z lekiem Aucatzyl w owijce, rozmrozić w temperaturze 37°C , używając łaźni wodnej lub aparatu do rozmrażania, aż w worku infuzyjnym nie pozostaną widoczne zamrożone grudki. Każdy worek należy delikatnie masować do momentu, gdy komórki rozmrożą się. Rozmrażanie każdego worka infuzyjnego trwa od 2 do 8 minut. Wyjąć z łaźni wodnej lub urządzenia do rozmrażania natychmiast po zakończeniu rozmrażania. Ostrożnie wyjąć worek infuzyjny z opakowania, uważając, aby nie uszkodzić worka i portów.
- Delikatnie wymieszać zawartość worka, aby rozprrowadzić grudki materiału komórkowego i natychmiast podać pacjentowi.
- Nie zamrażać ani nie chłodzić rozmrożonego produktu.

Środki podejmowane w razie przypadkowego narażenia

W razie przypadkowego narażenia należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z materiałem pochodzącym od człowieka. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły być w kontakcie z produktem Aucatzyl, należy odkazić za pomocą odpowiedniego środka do dezynfekcji.

Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Niezużyty produkt leczniczy oraz wszystkie materiały będące w kontakcie z produktem Aucatzyl (odpady płynne i stałe) należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, stosując się do lokalnych przepisów dotyczących materiałów pochodzących od człowieka.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1951/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA
WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Autolus Limited
(The Nucleus)
Marshgate
Stevenage SG1 1FR
Wielka Brytania

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Kluczowe elementy:

Dostępność tocilizumabu i kwalifikacja ośrodka

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że szpitale i powiązane z nimi ośrodki, które wydają lek Aucatzyl, zostaną zakwalifikowane zgodnie z uzgodnionym programem kontrolowanej dystrybucji poprzez:

- zapewnienie natychmiastowego dostępu do tocilizumabu w ośrodku na pacjenta przed wlewem leku Aucatzyl. W wyjątkowych przypadkach, gdy tocilizumab nie jest dostępny, ośrodek leczenia musi mieć dostęp do odpowiednich alternatywnych środków zamiast tocilizumabu w celu leczenia CRS.
- zapewnienie, że pracownicy służby zdrowia (HCP) zaangażowani w leczenie pacjenta ukończyli program edukacyjny.

Narzędzia doradztwa edukacyjnego/bezpieczeństwa

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Aucatzyl do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format materiałów edukacyjnych z właściwym organem krajowym.

Przewodnik dla fachowego personelu medycznego

Podmiot odpowiedzialny dopilnuje, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Aucatzyl jest sprzedawany, wszyscy członkowie fachowego personelu medycznego, którzy będą przepisywać, wydawać i podawać produkt Aucatzyl, otrzymali dokument zawierający wytyczne na temat:

- monitorowania i leczenia CRS oraz neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych;
- monitorowania i leczenia ICANS;
- zapewnienia, że ciężkie działania niepożądane sugerujące CRS lub ICANS są odpowiednio i odpowiednio zgłaszane;
- upewnienia się przed wlewem leku Aucatzyl, że istnieje dwudziestoczterogodzinny natychmiastowy dostęp do tocilizumabu, inhibitora receptora IL-6. W wyjątkowych przypadkach, gdy tocilizumab nie jest dostępny, ośrodek leczenia musi mieć dostęp do odpowiednich alternatywnych środków zamiast tocilizumabu w celu leczenia CRS.
- dostarczenia informacji na temat ryzyka przedawkowania i błędów w podawaniu produktów leczniczych;
- dostarczenia informacji o ryzyku wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego z limfocytów T;
- przekazania informacji na temat bezpieczeństwa i skuteczności w długoterminowych badaniach kontrolnych oraz znaczenia udziału w takich badaniach.

Karta pacjenta

W celu poinformowania pacjentów i wyjaśnienia im:

- zagrożeń związanych z CRS i ICANS związanych z produktem Aucatzyl
- konieczności niezwłocznego zgłoszenia objawów lekarzowi prowadzącemu;
- konieczności pozostania w pobliżu miejsca (w odległości do 2 godzin podróży), w którym podano Aucatzyl przez co najmniej 4 tygodnie po wlewie produktu Aucatzyl;

- że pacjent nie może oddawać narządów ani krwi;
- konieczności noszenia przy sobie karty pacjenta przez cały czas.

• **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
W celu dalszego scharakteryzowania długoterminowej skuteczności stosowania produktu Aucatzyl u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z limfocytów B, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i przedstawi wyniki długoterminowego badania obserwacyjnego obejmującego pacjentów wcześniej leczonych z zastosowaniem obekabtagenu autoleucelu, zgodnie z uzgodnionym protokołem.	30 czerwca 2039 r.
Nieinterwencyjne badanie dotyczące bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu: W celu dalszego scharakteryzowania długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Aucatzyl u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z limfocytów B, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i przedstawi wyniki prospektywnego badania w oparciu o dane z badania rejestrowego.	30 czerwca 2045 r.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Aucatzyl u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z limfocytów B, podmiot odpowiedzialny przekaze ostateczne wyniki badania klinicznego FELIX, prowadzonego metodą otwartej próby, jednoramiennego badania fazy Ib/II dotyczącego stosowania obekabtagenu autoleucelu u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z limfocytów B.	30 czerwca 2029 r.
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Aucatzyl u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, podmiot odpowiedzialny przedstawi wyniki prospektywnego, nieinterwencyjnego badania oceniającego skuteczności bezpieczeństwa w oparciu o dane z tego samego badania rejestrowego, które było wykorzystywane do oceny długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Aucatzyl, na podstawie oceniającego długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z limfocytów B, otrzymujących leczenie produktem Aucatzyl (AUTO1-LT2) w oparciu o dane z badania rejestrowego, na podstawie uzgodnionego protokołu.	31 lipca 2030 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA MODPAK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aucatzyl 410×10^6 komórek, dyspersja do infuzji
obekabtagen autoleucel (żywotne limfocyty T CAR+)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Autologiczne wzbogacone ludzkie limfocyty T transdukowane *ex vivo* wektorem lentiwirusowym w celu uzyskania ekspresji chimerycznego receptora antygenowego anty-CD19 (chimeric antigen receptor, CAR).

Produkt zawiera komórki pochodzenia ludzkiego.

Zawartość: 410×10^6 żywotnych limfocytów T CAR+ w stężeniu zależnym od serii.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: wersenian sodu, diwodorofosforan potasu, chlorek sodu, fosforan sodu, chlorek potasu, woda do wstrzykiwań, dimetylosulfotlenek, roztwór ludzkiej albuminy. Więcej informacji można znaleźć w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji.

Dawka docelowa może być dostarczana w jednym lub dwóch opakowaniach ModPak. Każde opakowanie ModPak może zawierać maksymalnie 4 kasety o różnych konfiguracjach worków.

1/1 opak.

1/2 opak.

2/2 opak.

Przed użyciem należy zapoznać się z certyfikatem zwolnienia do infuzji.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Przed użyciem należy zapoznać się z certyfikatem zwolnienia do infuzji.

Wskazówki dotyczące odpowiedniego schematu dawkowania dla danego pacjenta znajdują się w Planie dawkowania.

Podanie dożylnie.

STOP – Zweryfikować tożsamość pacjenta.

NIE używać filtra leukodeplecyjnego.

NIE naświetlać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Wysłać i przechowywać w fazie oparów ciekłego azotu $\leq -150^{\circ}\text{C}$. Zużyć w ciągu 1 godziny od rozmrożenia. Nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Ten lek zawiera ludzkie komórki. Niewykorzystany lek lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1951/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Aph ID:
COI ID:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

19. INFORMACJE O ŁAŃCUCHU DOSTAW

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POJEMNIK ZEWNĘTRZNY (KASETA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aucatzyl 410×10^6 komórek, dyspersja do infuzji
obekabtagen autoleucel (żywotne limfocyty T CAR+)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Autologiczne wzbogacone ludzkie limfocyty T transdukowane *ex vivo* wektorem lentiwirusowym w celu uzyskania ekspresji chimerycznego receptora antygenowego anty-CD19 (chimeric antigen receptor, CAR).

Ten lek zawiera komórki pochodzenia ludzkiego.

Zawartość:

$\leq 100 \times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+ w stężeniu zależnym od serii.

100×10^6 żywotnych limfocytów T CAR+ w stężeniu zależnym od serii.

$\leq 300 \times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+ w stężeniu zależnym od serii.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: wersenian disodu, diwodorofosforan potasu, chlorek sodu, fosforan disodu, chlorek potasu, woda do wstrzykiwań, dimetylosulfotlenek, roztwór ludzkiej albuminy. Więcej informacji można znaleźć w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji.

Konfiguracja worka 10×10^6 .
10 ml na worek.

Konfiguracja worka 100×10^6 .
10–20 ml na worek.

Dawkę można zawiesić w jednym lub większej liczbie worków infuzyjnych.

Konfiguracja worka 100×10^6 .
30–70 ml na worek.

Konfiguracja worka 300×10^6 .
30–70 ml na worek.

Dawkę można zawiesić w jednym lub większej liczbie worków infuzyjnych.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Pobrać określoną objętość za pomocą strzykawki (Konfiguracja worka 10×10^6)
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Przed użyciem należy zapoznać się z certyfikatem zwolnienia do infuzji.

Wskazówki dotyczące odpowiedniego schematu dawkowania dla danego pacjenta znajdują się w Planie dawkowania.

Podanie dożylnie.

STOP – Zweryfikować tożsamość pacjenta.

NIE używać filtra leukodeplecyjnego.

NIE naświetlać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Wysłać i przechowywać w fazie oparów ciekłego azotu $\leq -150^{\circ}\text{C}$. Zużyć w ciągu 1 godziny od rozmrożenia. Nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Ten lek zawiera ludzkie komórki. Niewykorzystany lek lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1951/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Aph ID:

COI ID:

Identyfikator szpitala:

Imię:
Nazwisko:
Data urodzenia (DOB):
Numer seryjny:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

WOREK INFUZYJNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Aucatzyl 410×10^6 komórek, dyspersja do infuzji
obekabtagen autoleucel (żywotne limfocyty T CAR+)
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODANIA

Pobrać określoną objętość za pomocą strzykawki (konfiguracja worka 10×10^6).

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Przed użyciem należy zapoznać się z certyfikatem zwolnienia do infuzji.
NIE używać filtra leukodeplecyjnego.
NIE naświetlać.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Aph ID:
COI ID:
Identyfikator szpitala:
Imię:
Nazwisko:
Data urodzenia:
Numer seryjny:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Konfiguracja worka 10×10^6 .
10 ml na worek.
Zawartość: $\leq 100 \times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+.

Konfiguracja worka 100×10^6 .
10–20 ml na worek.
Zawartość: $\leq 100 \times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+.
Dawkę można zawiesić w jednym lub większej liczbie worków infuzyjnych.

Konfiguracja worka 100×10^6 .
30–70 ml na worek.
Zawartość: 100×10^6 żywotnych limfocytów T CAR+.

Konfiguracja worka 300×10^6 .

30–70 ml na worek.

Zawartość: $\leq 300 \times 10^6$ żywotnych limfocytów T CAR+.

Dawkę można zawiesić w jednym lub większej liczbie worków infuzyjnych.

6. INNE

STOP – Zweryfikować tożsamość pacjenta.

Tylko do stosowania autologicznego.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE W ŚWIADECTWIE ZWOLNIENIA DO INFUZJI (RfIC)
ZAŁĄCZONYM DO KAŻDEJ WYSYŁKI DLA POJEDYNCZEGO PACJENTA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aucatzyl 410×10^6 komórek, dyspersja do infuzji
obekabtagen autoleucel (żywotne limfocyty T CAR+)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Autologiczne wzbogacone ludzkie limfocyty T transdukowane *ex vivo* wektorem lentiwirusowym w celu uzyskania ekspresji chimerycznego receptora antygenowego anty-CD19 (chimeric antigen receptor, CAR).

3. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK ORAZ DAWKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dawka docelowa	410×10^6 żywotnych limfocytów T CD19 CAR+
-----------------------	--

Konfiguracja worka: 10×10^6 żywotnych limfocytów T CD19 CAR+ (niebieski worek)		
Numer seryjny worka DP		
Liczba worków na dawkę 10×10^6	1	Worek
Objętość na worek	10	ml
Liczba żywotnych limfocytów T CD19 CAR+ w worku		$\times 10^6$
Objętość do podania za pomocą strzykawki w celu podania 10×10^6 żywotnych limfocytów T CD19 CAR+		ml

Konfiguracja worka: 100×10^6 żywotnych limfocytów T CD19 CAR+ (pomarańczowy worek)		
Numer(y) seryjny(-e) worka DP		
Liczba worków wymaganych do podania dawki 100×10^6		Worek(-ki)
Objętość na worek		ml
Liczba żywotnych limfocytów T CD19 CAR+ w każdym worku		$\times 10^6$
Objętość do podania we wlewie	Cały(-e) worek(-ki)	

Konfiguracja worka: 300×10^6 żywotnych limfocytów T CD19 CAR+ (czerwony worek)		
Numer(y) seryjny(-e) worka DP		
Liczba worków wymaganych do podania dawki 300×10^6		Worek(-ki)
Objętość na worek		ml
Liczba żywotnych limfocytów T CD19 CAR+ w każdym worku		$\times 10^6$
Objętość do podania we wlewie	Cały(-e) worek(-ki)	

4. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

STOP – Zweryfikować tożsamość pacjenta.

NIE używać filtra leukodeplecyjnego.

NIE naświetlać.

Wskazówki dotyczące odpowiedniego schematu dawkowania dla danego pacjenta znajdują się w Planie dawkowania.

5. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Należy zachować ten dokument i udostępnić go w trakcie przygotowań do podania produktu Aucatzyl.

Tylko do stosowania autologicznego.

W razie jakichkolwiek pilnych pytań należy skontaktować się z Autolus Patient Scheduling pod numerem 00800 0825 0829

6. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Wysłać i przechowywać w fazie oparów ciekłego azotu ($\leq -150^{\circ}\text{C}$).

Zużyć w ciągu 1 godziny od rozmrożenia.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać rozmrożonego produktu leczniczego.

7. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności produktu:

8. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Lek zawiera komórki ludzkie krwi. Niezużyty produkt leczniczy i odpady należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka.

9. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Identyfikator łańcucha tożsamości (ang. Chain of Identity, CoI): CHG2344

Jednolity kod europejski:

Identyfikator aferezy:

Identyfikator szpitala pacjenta:

Imię pacjenta:

Inicjał drugiego imienia pacjenta:

Nazwisko pacjenta:

Data urodzenia:

10. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Niemcy

11. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1951/001

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Aucatzyl 410 × 10⁶ komórek, dyspersja do infuzji obekabtagen autoleucel (żywotne limfocyty T CAR+)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed podaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wyda pacjentowi kartę pacjenta. Należy uważnie zapoznać się z jej treścią i przestrzegać zawartych tam instrukcji.
- Kartę pacjenta należy zawsze okazywać lekarzowi lub pielęgniarce oraz personelowi szpitala w momencie przyjęcia.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Aucatzyl i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Aucatzyl
3. Jak podawany jest lek Aucatzyl
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Aucatzyl
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Aucatzyl i w jakim celu się go stosuje

Aucatzyl jest produktem terapii genowej zawierającym substancję czynną obekabtagen autoleucel. Lek jest produkowany specjalnie dla pacjenta z jego własnych limfocytów T. Limfocyty T to rodzaj białych krwinek, które są ważne dla prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego (układu obrony organizmu).

Aucatzyl jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym u dorosłych w wieku co najmniej 26 lat w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z limfocytów B (B cell acute lymphoblastic leukaemia, B ALL), rodzaju raka krwi, który wpływa na białe krwinki w szpiku kostnym o nazwie limfoblasty B. Stosowany jest w przypadku nawrotu nowotworu lub braku poprawy po wcześniejszym leczeniu (oporności).

Substancja czynna zawarta w leku Aucatzyl, obekabtagen autoleucel, zawiera własne limfocyty T pacjenta, które zostały zmodyfikowane genetycznie w laboratorium, aby wytwarzały białko zwane chimerycznym receptorem antygenowym (ang. chimeric antigen receptor, CAR). CAR może łączyć się z innym białkiem na powierzchni komórek nowotworowych zwanych CD19. Gdy pacjent otrzymuje wlew (kroplówkę) z lekiem Aucatzyl, zmodyfikowane limfocyty T wiążą się z komórkami nowotworowymi i zabijają je, pomagając w usuwaniu nowotworu z organizmu.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących działania leku Aucatzyl lub powodu przepisania tego leku należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Aucatzyl

Kiedy nie stosować leku Aucatzyl:

- jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek ze składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może mieć uczulenie, powinien poradzić się lekarza.
- jeśli pacjent nie może otrzymać leczenia, zwanego chemioterapią limfodeplecyjną, które jest stosowane w celu zmniejszenia liczby białych krwinek we krwi (patrz również punkt 3, Jak podawać lek Aucatzyl).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek Aucatzyl jest wytwarzany z własnych białych krwinek pacjenta i może być podawany wyłącznie temu pacjentowi (stosowanie autologiczne).

U pacjentów leczonych lekiem Aucatzyl mogą rozwinąć się nowe nowotwory. Istnieją doniesienia o pacjentach, u których po leczeniu podobnymi lekami rozwijały się nowotwory z limfocytów T. Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi jakikolwiek nowy obrzęk gruczołów (węzłów chłonnych) lub zmiany skórne, takie jak nowe wysypki lub grudki.

Testy i badania kontrolne

Informacje ważne przed podaniem leku Aucatzyl

Lekarz przeprowadzi badania kontrolne, aby zdecydować, w jaki sposób należy podawać lek Aucatzyl lub czy potrzebne są dodatkowe leki (patrz również punkt 3, Jak podawać lek Aucatzyl). Na podstawie wyników badań lekarz może opóźnić lub zmienić planowane leczenie lekiem Aucatzyl.

Lekarz przeprowadzi następujące testy i badania:

- Sprawdzenie, czy u pacjenta występują problemy z płucami, sercem, wątrobą lub nerkami.
- Sprawdzenie, czy nie występują objawy zakażenia; pacjent otrzyma leczenie na wszelkie zakażenia przed podaniem leku Aucatzyl.
- Sprawdzenie objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft versus host disease, GvHD) w przypadku przeszczepu komórek macierzystych (procedura, podczas której szpik kostny pacjenta zostaje zastąpiony w celu utworzenia nowego szpiku kostnego) w ciągu ostatnich 3 miesięcy. GvHD występuje, gdy przeszczepione komórki atakują organizm, powodując objawy takie jak wysypka, nudności, wymioty, biegunka i krwawe stolce.
- Sprawdzenie, czy u pacjenta występują lub występowały choroby wpływające na ośrodkowy układ nerwowy. Obejmuje to choroby takie jak padaczka, udar mózgu, poważne urazy mózgu lub choroby psychiczne w ciągu ostatnich 3 miesięcy.
- Sprawdzenie, czy występujący u pacjenta nowotwór się pogarsza. Objawy pogarszającego się nowotworu mogą obejmować gorączkę, uczucie osłabienia, krwawienie z dziąseł i zasinienie.
- Sprawdzenie, czy rak rozprzestrzenił się do mózgu.
- Sprawdzenie, czy we krwi nie występuje kwas moczowy oraz ile komórek nowotworowych znajduje się we krwi. Pokazuje to, czy prawdopodobnie u pacjenta wystąpi schorzenie zwane zespołem rozpadu guza. Pacjent może otrzymać leki zapobiegające temu schorzeniu.
- Badanie pod kątem wirusowego zapalenia wątroby typu B, wirusowego zapalenia wątroby typu C lub zakażenia wirusem HIV. Przed podaniem leku Aucatzyl może być konieczne leczenie tych zakażeń.
- Sprawdzenie, czy w ciągu ostatnich 6 tygodni pacjent otrzymał szczepionkę lub czy planuje ją otrzymać w ciągu kilku kolejnych miesięcy.

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce przed zastosowaniem leku Aucatzyl, jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta lub jeśli pacjent nie jest pewny.

Po podaniu leku Aucatzyl

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza lub pielęgniarkę lub uzyskać pomoc w nagłych wypadkach, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- Gorączka i dreszcze, niskie ciśnienie krwi i niski poziom tlenu we krwi, co może powodować objawy takie jak szybkie lub nierówne bicie serca i duszność. Mogą to być objawy poważnego problemu zwanego zespołem uwalniania cytokin (CRS). Inne objawy CRS podano w punkcie 4.
- Utrata przytomności lub obniżony poziom świadomości, mimowolne drżenie, napady drgawkowe, trudności z mówieniem, niewyraźna mowa i zaburzone rozumienie mowy. Mogą to być objawy poważnych problemów z układem nerwowym zwanych zespołem neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS).
- Uczucie ciepła, gorączka, dreszcze lub dreszcze, ból gardła lub owrzodzenie jamy ustnej. Mogą to być objawy infekcji, która może być spowodowana niskim poziomem białych krwinek zwanych neutrofilami.
- Uczucie silnego zmęczenia, osłabienia i duszności. Mogą to być objawy niskiej liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość).
- Łatwiejsze krwawienie lub zasinienie. Mogą to być objawy niskiego poziomu płytek krwi, składników pomagających w krzepnięciu krwi (małopłytkowość).

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest pewny), należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką.

Aby zminimalizować powyższe zagrożenia, przez 14 dni po pierwszym wlewie pacjent będzie codziennie monitorowany pod kątem działań niepożądanych. Lekarz zdecyduje, jak często pacjent będzie monitorowany po pierwszych 14 dniach, a następnie będzie kontynuował monitorowanie przez co najmniej 4 tygodnie. Lekarz może podać dodatkowe leki w celu kontrolowania działań niepożądanych, np. glikokortykosteroidy, tocilizumab i/lub antybiotyki.

Lekarz będzie regularnie sprawdzać liczbę krwinek, ponieważ liczba krwinek może się zmniejszyć lub, jeśli liczba krwinek już jest na niskim poziomie, niski poziom może się utrzymywać.

Należy pozostać w pobliżu ośrodka leczniczego (w odległości do 2 godzin podróży), w którym podawano Aucatzyl przez co najmniej 4 tygodnie. Patrz punkt 3.

Pacjent zostanie poproszony o wzięcie udziału w długoterminowym badaniu kontrolnym lub badaniu rejestrowym, aby lepiej zrozumieć długoterminowe skutki stosowania leku Aucatzyl.

Nie należy oddawać krwi, narządów, tkanek ani komórek do przeszczepu.

Dzieci i młodzież

Leku Aucatzyl nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Aucatzyl a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę przed zastosowaniem leku Aucatzyl, jeśli:

- pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki osłabiające układ odpornościowy, takie jak kortykosteroidy, ponieważ leki te mogą zakłócać działanie leku Aucatzyl;
- pacjent wcześniej otrzymywał leczenie ukierunkowane na białko CD19.

Szczepienia

Pacjentowi nie wolno przyjmować pewnych szczepionek zwanych szczepionkami żywymi:

- W ciągu 6 tygodni przed otrzymaniem krótkiego cyklu chemioterapii (zwanej chemioterapią limfodeplecyjną) w celu przygotowania organizmu do przyjmowania leku Aucatzyl.
- W trakcie leczenia lekiem Aucatzyl.
- Po leczeniu, gdy układ odpornościowy powraca do normy.

W razie konieczności podania jakichkolwiek szczepionek należy porozmawiać z lekarzem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Wynika to z faktu, że wpływ leku Aucatzyl na kobiety w ciąży lub karmiące piersią nie jest znany i może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku lub dziecku karmionemu piersią.

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentki zostanie wykonany test ciążowy. Lek Aucatzyl należy podawać tylko wtedy, gdy wynik wskazuje, że pacjentka nie jest w ciąży. Podczas leczenia lekiem Aucatzyl należy stosować antykoncepcję. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży po leczeniu lekiem Aucatzyl, powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie narzędzi i maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać narzędzi ani maszyn ani wykonywać czynności wymagających zachowania czujności przez co najmniej 8 tygodni po wlewie. Lek Aucatzyl może powodować takie problemy, jak zaburzenia lub osłabienie świadomości, splątanie i drgawki (napady drgawkowe). Patrz punkt 4, Możliwe działania niepożądane.

Lek Aucatzyl zawiera sód, potas i dimetylosulfotlenek (DMSO)

Ten lek zawiera 1 131 mg sodu (główny składnik soli kuchennej/stołowej) w całkowitej dawce. Odpowiada to 57% zalecanego dziennego spożycia sodu przez osobę dorosłą.

Ten lek zawiera 39 mg potasu na dawkę, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.

Lek Aucatzyl zawiera również DMSO, który może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

3. Jak podawany jest lek Aucatzyl

Oddanie własnych krwinek w celu wytworzenia leku Aucatzyl

Lek Aucatzyl jest wytwarzany z własnych białych krwinek.

- Lekarz pobierze trochę krwi za pomocą rurki (cewnika) umieszczonej w żyłę.
- Niektóre z białych krwinek pacjenta zostaną oddzielone od krwi, a reszta krwi zostanie zwrócona do organizmu pacjenta. Nazywa się to „leukaferezą” i może trwać od 3 do 6 godzin.
- Krwinki białe pacjenta są wykorzystywane do wytwarzania leku Aucatzyl specjalnie dla pacjenta. Może to potrwać około 21 dni.

Inne leki, które będą podawane przed podaniem leku Aucatzyl

- Od dnia 6 do dnia 3 przed przyjęciem leku Aucatzyl pacjent będzie otrzymywał rodzaj leczenia zwany chemioterapią limfodeplecyjną. Pozwoli to zmodyfikowanym limfocytom T w leku

Aucatzyl na namnażanie się w organizmie po podaniu leku Aucatzyl. Możliwe jest opóźnienie leczenia lekiem Aucatzyl w zależności od reakcji na chemioterapię.

- Przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej wymagana jest ocena szpiku kostnego w celu określenia ilości leku Aucatzyl, jaką należy podać w pierwszym i drugim wlewie.
- Około 30 minut przed podaniem leku Aucatzyl pacjent otrzyma paracetamol i difenhydraminę (lek przeciwalergiczny). Ma to na celu zapobieganie reakcjom na wlew i gorączce.

Jak podawany jest lek Aucatzyl

Lek Aucatzyl będzie podawany przez lekarza w zakwalifikowanym ośrodku leczniczym, mającego doświadczenie w zakresie stosowania tego leku.

- Lekarz sprawdzi, czy lek Aucatzyl został przygotowany z krwi pacjenta, sprawdzając, czy informacje identyfikacyjne pacjenta na worku infuzyjnym z lekiem Aucatzyl są zgodne z danymi pacjenta.
- Lek Aucatzyl jest podawany w postaci wlewu (kroplówki) do żyły.
- Lek Aucatzyl będzie podawany w 2 wlewach, które zostaną przeprowadzone w odstępie około 9 dni w celu osiągnięcia całkowitej dawki docelowej. Pierwszy wlew potrwa nie więcej niż 10 minut. W przypadku zauważenia jakichkolwiek działań niepożądanych należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi. Drugi wlew zazwyczaj potrwa mniej niż godzinę.
- Ilość leku Aucatzyl podana w pierwszym i drugim wlewie będzie zależeć od stopnia zaawansowania białaczki. Dawka obekabtagenu autoleucelu podawana w pierwszym i drugim wlewie jest dostosowywana w zależności od nasilenia białaczki. Jednak całkowita dawka docelowa pozostaje niezmienną bez względu na stopień zaawansowania białaczki.

W razie wątpliwości dotyczących sposobu podawania leku Aucatzyl należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Po podaniu pierwszej dawki leku Aucatzyl

- Należy pozostać w pobliżu ośrodka (w odległości do 2 godzin podróży) przez co najmniej 4 tygodnie.
- Pacjent będzie codziennie monitorowany przez 14 dni po pierwszym wlewie, aby lekarz mógł sprawdzić, czy leczenie działa i w razie potrzeby pomóc pacjentowi w przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, takich jak CRS, ICANS lub zakażenia (patrz punkt 2, Ostrzeżenia i środki ostrożności).
- Lekarz oceni, czy druga dawka leku Aucatzyl zostanie podana zgodnie z planem. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek poważnych objawów może być konieczne opóźnienie podania drugiej dawki lub przerwanie leczenia. Po podaniu drugiej dawki należy również codziennie przez 14 dni po podaniu wlewu monitorować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane, tak jak przy pierwszym wlewie.

Pominięcie wizyty

W przypadku pominięcia wizyty należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub szpitalem, aby umówić się na kolejną wizytę.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Lek Aucatzyl może powodować działania niepożądane, które mogą być poważne lub zagrażające życiu. Należy **niezwłocznie powiedzieć lekarzowi** w przypadku wystąpienia któregoś z następujących działań niepożądanych po wlewie aucatzylu:

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- Gorączka i dreszcze, niskie ciśnienie krwi, niski poziom tlenu we krwi, co może powodować objawy takie jak szybkie lub nierówne bicie serca i duszność. Mogą to być objawy poważnego problemu zwanego zespołem uwalniania cytokin (CRS). Inne objawy zespołu uwalniania cytokin to nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie, ból mięśni, ból stawów, obrzęk, ból głowy, serce, niewydolność płuc i nerek oraz uszkodzenie wątroby.
- Utrata przytomności lub obniżony poziom świadomości, mimowolne drżenie, napady drgawkowe, trudności z mówieniem, niewyraźna mowa i zaburzone rozumienie mowy. Mogą to być objawy poważnych problemów z układem nerwowym zwanych zespołem neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS).
- Uczucie ciepła, gorączka, dreszcze lub drżenie, owrzodzenie jamy ustnej lub ból gardła. Mogą to być objawy zakażenia.
- Uczucie silnego zmęczenia, osłabienia i duszności. Mogą to być objawy niskiej liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość).
- Nieprawidłowo niski poziom neutrofili, rodzaju białych krwinek (neutropenia), co może zwiększać ryzyko zakażenia.
- Łatwiejsze krwawienie lub zasinienie. Mogą to być objawy niskiego poziomu płytek krwi, składników pomagających w krzepnięciu krwi (małopłytkowość).

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z powyższych działań niepożądanych po podaniu leku Aucatzyl należy **zwrócić się o pilną pomoc medyczną**.

Inne możliwe działania niepożądane

Inne działania niepożądane wymieniono poniżej. Jeśli te działania niepożądane staną się ciężkie lub poważne, lub jeśli pacjent będzie nimi zaniepokojony, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- niska liczba białych krwinek (leukopenia);
- niski poziom limfocytów, rodzaju białych krwinek (limfopenia);
- neutropenia z gorączką (gorączka neutropeniczna);
- mdłości (nudności);
- zaparcia;
- biegunka;
- ból brzucha;
- wymioty;
- ból głowy;
- nieprawidłowa czynność mózgu (encefalopatia);
- zawroty głowy;
- gorączka;
- przyspieszone bicie serca (tachykardia);
- niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie tętnicze);
- krwawienie (krwotok);
- ból;
- zmęczenie (męczliwość);
- opuchlizna (obrzęk);
- kaszel;
- zmniejszony apetyt;
- ból stawów (ból mięśniowo-szkieletowy);
- wysypka;
- zakażenie grzybicze;

- utrata masy ciała;
- problemy z krzepnięciem krwi (koagulopatia);
- wysokie stężenie ferrytyny w surowicy, białka, które przechowuje żelazo w organizmie (hiperferrytynemia);
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych obserwowane w badaniach krwi.

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

- dreszcze;
- gromadzenie się białych krwinek, uszkodzanie narządów, w tym szpiku kostnego, wątroby i śledziony oraz niszczenie innych komórek krwi (limfohistiocytoza hemofagocytarna);
- niski poziom immunoglobulin (przeciwciał) we krwi, co prowadzi do wysokiego ryzyka zakażenia (hipogammaglobulinemia);
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej);
- nieregularne bicie serca (arytmia);
- niewydolność serca;
- reakcja związana z infuzją, w tym objawy takie jak gorączka, dreszcze, wysypka lub trudności z oddychaniem;
- niekontrolowane drżenie lub trzęsienie się w jednej lub większej liczbie części ciała (drżenie);
- splątanie (majaczenie).

U pacjentów stosujących inne leki CAR T zgłaszano rozwój nowych rodzajów nowotworów, rozpoczynających się w limfocytach T (wtórny nowotwór z limfocytów T).

Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych powyżej działań niepożądanych. Jeśli te działania niepożądane staną się ciężkie lub poważne, lub jeśli pacjent będzie nimi zaniepokojony, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Aucatzyl

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla lekarzy.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie worka infuzyjnego po EXP.

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym w fazie oparów ciekłego azotu $\leq -150^{\circ}\text{C}$. Nie rozmrażać produktu, dopóki nie będzie gotowy do użycia. Okres ważności po rozmrożeniu: 1 godzina.

Nie zamrażać ponownie.

Nie stosować tego leku, jeśli worek infuzyjny jest uszkodzony lub przecieka.

Należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego w przypadku nieużytego leku lub odpadów.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Aucatzyl

Substancją czynną leku jest obekabtagen autoleucel. Lek jest pakowany do 3 lub większej liczby worków infuzyjnych zawierających łącznie 410×10^6 żywotnych limfocytów T anty-CD19 CAR+, aby umożliwić dawkowanie w schemacie z dawką podzieloną.

Pozostałe składniki to: wersenian disodu, dimetylosulfotlenek (DMSO), roztwór albuminy ludzkiej i sól fizjologiczna buforowana fosforanem (PBS), zawierająca diwodorofosforan potasu, chlorek sodu, fosforan disodu, chlorek potasu i wodę do wstrzykiwań. Patrz punkt 2, Aucatzyl zawiera sól, potas i dimetylosulfotlenek (DMSO).

Lek ten zawiera modyfikowane genetycznie ludzkie komórki krwi.

Jak wygląda lek Aucatzyl i co zawiera opakowanie

Aucatzyl to bezbarwna do bladożółtej, bardzo opalizująca dyspersja do infuzji. Dostarczany jest w 3 lub większej liczbie worków infuzyjnych pakowanych pojedynczo w owijce w metalowej kasecie. Kasety metalowe są pakowane w opakowanie ModPak, które jest transportowane w kriopojemniku.

Podmiot odpowiedzialny

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Niemcy

Tel.: 00800 0825 0829 (bezpłatny, ten numer działa we wszystkich krajach UE)

Wytwórca

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Niemcy

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu.

Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego (patrz punkt 6.6 ChPL):

Aucatzyl jest przeznaczony do stosowania autologicznego.

Leczenie polega na podzieleniu dawki do infuzji zawierającej dyspersję żywotnych limfocytów T CD19 CAR+ w 3 lub większej liczbie worków infuzyjnych.

Docelowa dawka produktu Aucatzyl wynosi 410×10^6 limfocytów T CD19 z ekspresją receptora CAR, dostarczanych w 3 lub większej liczbie worków infuzyjnych.

Schemat leczenia składa się z dawki podzielonej do infuzji, którą należy podać w dniu 1 i dniu 10 (± 2 dni).

- Schemat dawkowania zostanie określony na podstawie obciążenia nowotworem ocenianego na podstawie odsetka blastów w szpiku kostnym (BM) z próbki pobranej w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem limfodeplekcji (patrz punkt poniżej – „Ocena szpiku kostnego”).
- Ponadto należy zapoznać się z certyfikatem zwolnienia do infuzji (RfIC) i Planem dawkowania, aby uzyskać informacje na temat rzeczywistej liczby komórek i objętości do podania we wlewie oraz wybrać odpowiedni schemat dawkowania.

Przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej należy potwierdzić dostępność leku Aucatzyl (patrz punkt 4.4 ChPL). Czas produkcji (czas od otrzymania leukaferazy do certyfikacji produktu) wynosi około 20 dni (zakres: 17–43 dni).

Przed podaniem chemioterapii limfodeplecyjnej i leku Aucatzyl pacjentowi powinni zostać poddani ponownej ocenie klinicznej, aby upewnić się, że pacjent kwalifikuje się do leczenia.

Odbiór i przechowywanie produktu Aucatzyl:

- Lek Aucatzyl jest dostarczany bezpośrednio do laboratorium terapii komórkowej powiązanego z ośrodkiem infuzyjnym w kriopojemniku transportowym z fazą oparów ciekłego azotu ($\leq -150^\circ\text{C}$).
- Tożsamość pacjenta musi odpowiadać identyfikatorom pacjenta w RfIC dla leku Aucatzyl i na etykiecie worka infuzyjnego.
- **Potwierdzić tożsamość pacjenta na workach infuzyjnych, porównując je z identyfikatorami pacjenta na kriopojemniku transportowym, patrz Rysunek 1.** W przypadku jakichkolwiek rozbieżności pomiędzy etykietami a identyfikatorami pacjenta należy skontaktować się z firmą Autolus pod numerem 00800 0825 0829.
- Worek infuzyjny (worki infuzyjne) należy przechowywać w metalowej kasecie (kasetach), należy przenieść lek Aucatzyl do znajdującego się w ośrodku miejsca z kontrolowanym dostępem, ze środowiskiem oparów ciekłego azotu w celu przechowywania w temperaturze $\leq -150^\circ\text{C}$ (do czasu rozmrożenia i podania).
- **W celu uniknięcia przedwczesnego rozmrożenia produktu należy ograniczyć czas poza fazą oparów ciekłego azotu do absolutnego minimum (zaleca się, aby nie przekroczyć 90 sekund).**

Podawanie

Należy ściśle przestrzegać instrukcji podawania, aby zminimalizować błędy w dawkowaniu.

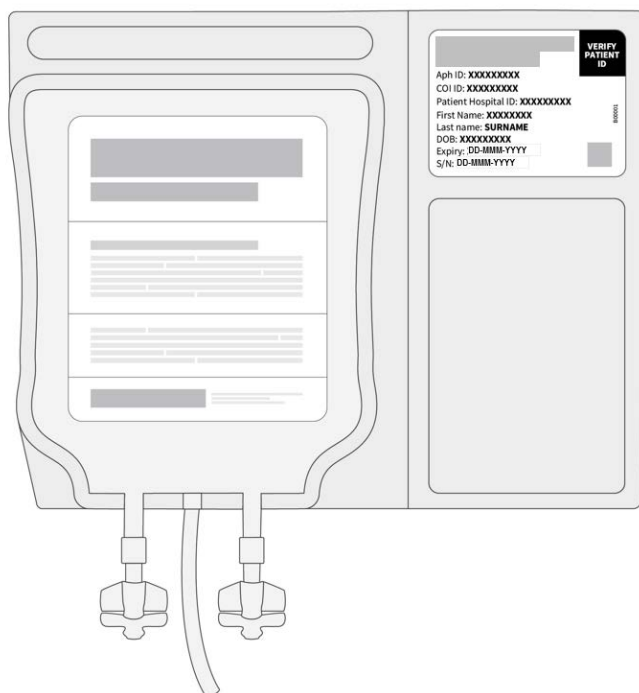
Aucatzyl jest przeznaczony tylko do stosowania autologicznego. Tożsamość pacjenta musi odpowiadać identyfikatorom pacjenta na worku infuzyjnym z lekiem Aucatzyl. Nie należy podawać infuzji leku Aucatzyl, jeśli informacje na etykiecie dotyczące pacjenta nie są zgodne z danymi pacjenta.

Przygotowanie pacjenta do infuzji leku Aucatzyl

Ocena szpiku kostnego

Ocena szpiku kostnego musi być dostępna z próbki biopsyjnej i/lub aspiracyjnej pobranej w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Ocena szpiku kostnego zostanie wykorzystana do określenia schematu dawkowania produktu leczniczego Aucatzyl: Schemat dla dużego obciążenia nowotworem, jeśli odsetek blastów wynosi $> 20\%$ lub schemat dla małego obciążenia nowotworem, jeśli odsetek blastów wynosi $\leq 20\%$, patrz Rysunek 2.

Rysunek 1: Identyfikatory specyficzne dla pacjenta



Identyfikator pacjenta:

Identyfikator aferezy
Identyfikator łańcucha tożsamości
Identyfikator szpitala pacjenta
Imię i nazwisko pacjenta
Data urodzenia pacjenta

Jeśli wyniki oceny szpiku kostnego są niejednoznaczne:

- Powtórzyć biopsję lub aspirację (ale tylko raz). UWAGA: powtórna biopsję lub aspirację należy pobrać tylko przed chemioterapią limfodeplecyjną.
- Jeśli wyniki pozostaną niejednoznaczne, należy przejść do schematu dla dużego obciążenia nowotworem (tj. podania dawki 10×10^6 w dniu 1) zgodnie ze schematem dawkowania z dawką podzieloną skorygowaną na podstawie obciążenia nowotworem.

Rysunek 2: Schemat dawkowania z dawką podzieloną skorygowaną na podstawie obciążenia nowotworem

Schemat dawkowania dla dużego obciążenia nowotworem

(Blasty w szpiku kostnym $> 20\%$ lub niejednoznaczny)

Dzień 1	Dzień 10 (± 2 dni)
Dawka 10×10^6 podawana za pomocą strzykawki*	Dawka 100×10^6 podawana we <i>wlewie z worka</i> ⁺ oraz Dawka 300×10^6 podawana we <i>wlewie z worka</i> ⁺

Schemat dawkowania dla małego obciążenia nowotworem (Blasty w szpiku kostnym $\leq 20\%$)

Dzień 1		Dzień 10 (± 2 dni)
Dawka 100×10^6 podawana we <i>wlewie z worka</i> ⁺		Dawka 10×10^6 podawana za pomocą <i>strzykawki</i> [*] oraz Dawka 300×10^6 podawana we <i>wlewie z worka</i> ⁺

* Dokładne informacje na temat objętości do podania za pomocą strzykawki podano w dokumencie RfIC. Konfiguracja worka zawierającego 10×10^6 żywotnych limfocytów T CD19 CAR+ zwykle zawiera nadmiar i dlatego ważne jest pobranie tylko określonej objętości.

+ Dawki 100×10^6 i 300×10^6 zostaną zawieszone w jednym lub większej liczbie worków infuzyjnych.

Terapia pomostowa

W celu zmniejszenia obciążenia nowotworem lub stabilizacji choroby przed wlewem można rozważyć terapię pomostową zgodnie z wyborem lekarza przepisującego lek.

Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna)

- Przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej należy potwierdzić dostępność produktu Aucatzyl. Czas produkcji (czas od otrzymania leukaferazy do certyfikacji produktu) wynosi około 20 dni (zakres: 17–43 dni).
- Przed wlewem produktu Aucatzyl należy podać chemioterapię limfodeplecyjną: fludarabinę (FLU) $30 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ dożylnie i cyklofosfamid (CY) $500 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ dożylnie. FLU i CY będą podawane razem przez 2 dni i tylko fludarabina w trzecim i czwartym dniu (łączna dawka: FLU 120 mg/m^2 ; CY $1\,000 \text{ mg/m}^2$). Informacje na temat modyfikacji dawki cyklofosfamidu i fludarabiny można znaleźć w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego dla cyklofosfamidu i fludarabiny.
- Ponowne leczenie chemioterapią limfodeplecyjną pacjentów, którzy nie mogli otrzymać dawki leku Aucatzyl w dniu 1 zgodnie z planem, może zostać rozważone, jeśli nastąpi opóźnienie dawki leku Aucatzyl o ponad 10 dni. Chemioterapii limfodeplecyjnej nie należy powtarzać po podaniu pierwszej dawki leku Aucatzyl. Wlew leku Aucatzyl należy przeprowadzić po 3 dniach (± 1 dzień) po zakończeniu chemioterapii limfodeplecyjnej (dzień 1.), uwzględniając co najmniej 48-godzinny okres wypłukiwania.

W niektórych grupach pacjentów narażonych na ryzyko należy opóźnić leczenie produktem Aucatzyl. Ponowne leczenie chemioterapią limfodeplecyjną pacjentów, którzy nie mogli otrzymać dawki leku Aucatzyl w dniu 1 zgodnie z planem, może zostać rozważone, jeśli nastąpi opóźnienie dawki leku Aucatzyl o ponad 10 dni. Może być konieczne opóźnienie podania drugiej dawki podzielonej ze względu na postępowanie związane z toksycznością.

Premedykacja

- Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia reakcji na wlew, przed wlewem leku Aucatzyl należy wstępnie podać paracetamol ($1\,000 \text{ mg}$ doustnie) i difenhydraminę w dawce od $12,5$ do 25 mg dożylnie lub doustnie (lub równoważnych produktów leczniczych). Nie zaleca się profilaktycznego stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych.

Przygotowanie leku Aucatzyl

Przed podaniem należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta odpowiada unikalnym informacjom o pacjencie na worku infuzyjnym z lekiem Aucatzyl i w dokumencie RfIC przedstawionym na portalu Autolus Scheduling Portal, dokument RfIC zostanie również dostarczony w kriopojemniku

transportowym Łączna liczba worków infuzyjnych z lekiem Aucatzyl do podania musi również zostać potwierdzona przez porównanie z danymi pacjenta w dokumencie RfIC.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt Aucatzyl musi być transportowany w obrębie placówki w zamkniętym, szczelnym, szczelnym pojemniku.

Ten produkt leczniczy zawiera modyfikowane genetycznie ludzkie komórki krwi. Pracownicy opieki zdrowotnej przygotowujący produkt Aucatzyl muszą więc stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice, odzież ochronną i okulary ochronne), w celu uniknięcia potencjalnej transmisji chorób zakaźnych.

Przygotowanie przed podaniem

- Worek infuzyjny (worki infuzyjne) należy przechowywać w metalowej kasce (kasetach), należy przenieść lek Aucatzyl do znajdującego się w ośrodku miejsca z kontrolowanym dostępem, z fazą oparów ciekłego azotu w celu przechowywania w temperaturze $\leq -150^{\circ}\text{C}$ (do czasu rozmrożenia i podania).
- **W celu uniknięcia przedwczesnego rozmrożenia produktu należy ograniczyć czas poza fazą oparów ciekłego azotu do absolutnego minimum (zaleca się, aby nie przekroczyć 90 sekund).**

Planowanie przed przygotowaniem leku Aucatzyl

Informacje na temat dokumentu RfIC i Planu dawkowania dla poszczególnych pacjentów zostaną dostarczone w kriopojemniku transportowym i za pośrednictwem portalu Scheduling Portal. Należy potwierdzić, że identyfikatory pacjenta w formularzu RfIC i na workach infuzyjnych są zgodne, Rysunek

1. Upewnić się, że dostępne są wyniki oceny szpiku kostnego pacjenta (patrz punkt 4.2 ChPL, Ocena szpiku kostnego).

UWAGA: Wyniki oceny blastów w szpiku kostnym pacjenta zostaną wykorzystane do wybrania odpowiedniego schematu dawkowania: Schemat dawkowania dla dużego obciążenia nowotworem, jeśli odsetek blastów wynosi $> 20\%$ lub jest niejednoznaczny lub schemat dawkowania dla małego obciążenia nowotworem, jeśli odsetek blastów wynosi $\leq 20\%$, patrz Rysunek 1.

2. Plan dawkowania leku Aucatzyl, dostarczony wraz z RfIC, pomaga ustalić odpowiedni schemat dawkowania do podania w dniu 1 (3 dni $[\pm 1 \text{ dzień}]$ po zakończeniu chemioterapii limfodeplecyjnej) i w dniu 10 (± 2 dni). Należy zapisać następujące informacje w Planie dawkowania:
 - a. Odsetek blastów z oceny BM pacjenta.
 - b. Numer(y) seryjny(-e) worka produktu Aucatzyl; liczba rodzajów worków wymaganych dla każdej dawki; oraz określona objętość do podania za pomocą strzykawki (dla dawki 10×10^6) przepisana z RfIC.
3. Wypełnienie Planu dawkowania leku Aucatzyl dostarczy lekarzowi prowadzącemu leczenie wskazówek dotyczących liczby worków i wymaganej dawki oraz przygotowania produktu Aucatzyl dla dawki w dniu 1 i dniu 10 (± 2 dni). Dokument RfIC zawiera więcej informacji i znajduje się wewnątrz pokrywy kriopojemnika transportowego.

Przenoszenie i rozmrażanie

- Korzystając z wypełnionego Planu dawkowania, przenieść TYLKO kasetę(-y) / worek(-ki) infuzyjny(-e) wymagany(-e) w danym dniu dawkowania z miejsca przechowywania w

środowisku oparów ciekłego azotu do odpowiedniego naczynia transferowego (tj. kriopojemnika transportowego z fazą oparów ciekłego azotu, utrzymując temperaturę $\leq -150^{\circ}\text{C}$) w celu transportu do miejsca rozmrażania worka.

- Przenosić pojedynczo wymagane kasety, potwierdzając numery seryjne worka z lekiem Aucatzyl i identyfikatory pacjenta na etykiecie każdego worka infuzyjnego, patrz Rysunek 1.
- **W celu uniknięcia przedwczesnego rozmrożenia produktu należy ograniczyć czas poza fazą oparów ciekłego azotu do absolutnego minimum (zaleca się, aby nie przekroczyć 90 sekund).**
- Jeśli w danym dniu podania dawki wymagane jest użycie więcej niż jednego worka infuzyjnego, należy rozmrażać jeden worek infuzyjny na raz. NIE wyjmować kolejnych worków z pojemnika z fazą oparów ciekłego azotu ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) do czasu zakończenia infuzji z poprzedniego worka.
- Pozostawić worek infuzyjny z lekiem Aucatzyl w owijce, rozmrozić w temperaturze 37°C , używając łaźni wodnej lub metody rozmrażania na sucho, aż w worku nie pozostaną widoczne zamrożone grudki. Każdy worek należy delikatnie masować do momentu, gdy komórki rozmrożą się. Rozmrozić każdy worek infuzyjny w czasie od 2 do 8 minut. Wyjąć z łaźni wodnej lub urządzenia do rozmrażania natychmiast po zakończeniu rozmrażania. Ostrożnie wyjąć worek infuzyjny z opakowania, uważając, aby nie uszkodzić worka i portów.
- Delikatnie wymieszać zawartość worka, aby rozprzecznić grudki materiału komórkowego i natychmiast podać pacjentowi.
- Nie zamrażać ani nie chłodzić rozmrożonego produktu.

Instrukcje dotyczące infuzji

Aucatzyl jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i dożylnego. Informacje na temat premedykacji i dostępności tocilizumabu lub odpowiedniej alternatywnej terapii anty-IL-6 (np. syltuksymab), patrz punkt 4.2 ChPL.

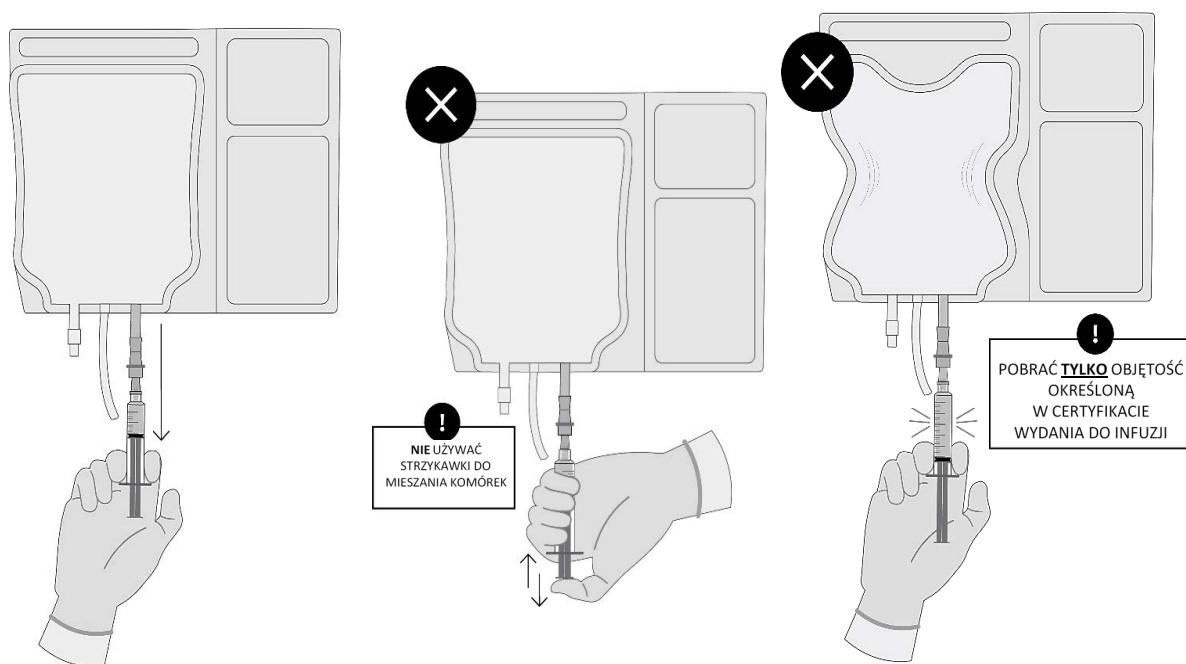
Tożsamość pacjenta musi odpowiadać identyfikatorom pacjenta znajdującym się na certyfikacie zwolnienia leku Aucatzyl do infuzji (RfIC) i worku infuzyjnym.

Podanie dawki w przypadku 10×10^6 żywotnych limfocytów T CD19 CAR+ (wlew za pomocą strzykawki)

Dawka 10×10^6 komórek powinna być podawana za pomocą strzykawki, ponieważ jest to jedyny sposób na podanie objętości określonej w RfIC. Pobranie dawki 10×10^6 komórek do strzykawki należy przeprowadzić w następujący sposób:

- Przygotować i podać lek Aucatzyl, stosując technikę aseptyczną.
- Delikatnie wymieszać zawartość worka, aby rozprzecznić grudki materiału komórkowego.
- **Objętość do podania dla dawki 10×10^6 jest określona w RfIC.**
- Użyć najmniejszej strzykawki z końcówką Luer-lock (1, 3, 5 lub 10 ml) z kolcem worka Luer-lock (lub jego odpowiednikiem), aby **pobrać objętość określoną w dokumencie RfIC.**
 - o NIE używać filtra leukodeplecyjnego.
 - o NIE używać strzykawki do mieszania komórek, **patrz Rysunek 3.**

Rysunek 3: Wskazówki dotyczące infuzji za pomocą strzykawki dla dawki 10×10^6



- Przed infuzją napełnić dren roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- Po pobraniu leku Aucatzyl do strzykawki należy sprawdzić objętość i podać go w postaci wlewu dożylnego (powolnego podania około 0,5 ml/minutę) przez centralny cewnik żylny (lub duży cewnik dożylny do naczyń obwodowych odpowiedni dla produktów krwiopochodnych).
- Zakończyć infuzję w temperaturze pokojowej w ciągu 60 minut od rozmrożenia i przepłukać linię drenu 60 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- Wyrzucić niewykorzystaną część leku Aucatzyl (zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi bezpieczeństwa biologicznego).

Podanie dawki dla 100×10^6 i/lub 300×10^6 żywotnych limfocytów T CD19 CAR+

- W celu uzyskania następujących informacji należy zapoznać się z dokumentem RfIC i Planem dawkowania:
 - o Objętość i łączna liczba żywotnych limfocytów T CD19 CAR+ zawarta w każdym worku infuzyjnym.
 - o Dawka, która ma zostać podana w danym dniu dawkowania, oraz liczba worków wymaganych do podania określonej dawki żywotnych limfocytów T CD19 CAR+.
 - o Jeśli potrzebny jest więcej niż jeden worek, kolejny worek należy rozmrozić dopiero po całkowitym podaniu poprzedniego worka.
- Przed infuzją napełnić dren roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- Aucatzyl należy podawać we wlewie dożylnym wspomagany grawitacją lub pompą perystaltyczną przez centralny cewnik żylny (lub duży cewnik dożylny do naczyń obwodowych odpowiedni do produktów krwiopochodnych).
 - o **NIE** używać filtra leukodeplecyjnego.
 - o Podczas wykonywania nakłucia żyły, wkłucia do portów i procesu podawania komórek należy stosować techniki aseptyczne.
 - o Delikatnie wymieszać zawartość worka podczas wlewu produktu Aucatzyl, aby rozproszyc zlepkę komórek.
 - o Całą zawartość worka infuzyjnego z produktem Aucatzyl należy podać w temperaturze pokojowej w ciągu 60 minut od rozmrożenia, używając pompy grawitacyjnej lub perystaltycznej. Po podaniu całej zawartości worka infuzyjnego przepłukać worek 30 ml

- roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, a następnie przepłukać dren 60 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- o Powtórzyć kroki od 1 do 3 dla wszelkich dodatkowych worków infuzyjnych wymaganych w danym dniu dawkowania. **Nie** należy rozpoczynać rozmrażania następnego worka do czasu zakończenia infuzji poprzedniego worka.

Monitorowanie

- Pacjentów należy monitorować codziennie przez 14 dni po pierwszym wlewie pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnego CRS, ICANS i innych toksyczności.
- Monitorowanie po pierwszych 14 dniach powinno być prowadzone z częstotliwością zależną od uznania lekarza i powinno być kontynuowane przez co najmniej 4 tygodnie po wlewie.
- Należy poinstruować pacjentów, aby pozostali w pobliżu zakwalifikowanego ośrodka leczniczego (w odległości do 2 godzin podróży) przez co najmniej 4 tygodnie po pierwszym wlewie.

Środki podejmowane w razie przypadkowego narażenia

W razie przypadkowego narażenia należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z materiałem pochodzącym od człowieka. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły być w kontakcie z produktem Aucatzyl, należy odkazić za pomocą odpowiedniego środka do dezynfekcji.

Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Niezużyty produkt leczniczy oraz wszystkie materiały będące w kontakcie z produktem Aucatzyl (odpady płynne i stałe) należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, stosując się do lokalnych przepisów dotyczących materiałów pochodzących od człowieka.

ANEKS IV

WNIOSKI DOTYCZĄCE PRZYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE WARUNKOWEGO DOPUSZCZENIA DO OBROTU I PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.