

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cellen, dispersie voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Kymriah (tisagenlecleucel) is een genetisch gemodificeerd autoloog celgebaseerd product dat T-cellen bevat die *ex vivo* zijn getransduceerd met behulp van een lentivirale vector waarin een anti-CD19 chimere antigeenreceptor (CAR) tot expressie wordt gebracht, bestaande uit een murien anti-CD19 single-chain variabel fragment (scFv) gekoppeld via een humaan CD8-scharnier en transmembrane regio aan een intracellulaire signaleringsketen van humaan 4-1BB (CD137) co-stimulerend domein en een CD3-zeta signaaldomein.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke patiëntspecifieke infuuszak met Kymriah bevat tisagenlecleucel in een batch-afhankelijke concentratie van autologe T-cellen die genetisch gemodificeerd zijn om een anti-CD19 chimere antigeenreceptor (CAR-positieve levensvatbare T-cellen) tot expressie te brengen. Het geneesmiddel is verpakt in een of meer infuuszakken met in totaal een celdispersie van $1,2 \times 10^6$ tot 6×10^8 CAR-positieve levensvatbare T-cellen, gesuspenderd in een cryopreservatieve oplossing.

De cellulaire samenstelling en het uiteindelijke aantal cellen verschilt tussen individuele patiëntenbatches. Naast T-cellen kunnen ook natural killer (NK)-cellen aanwezig zijn.

Elke infuuszak bevat 10-30 ml of 30-50 ml celdispersie

De kwantitatieve informatie over het geneesmiddel, waaronder het aantal toe te dienen infuuszakken (zie rubriek 6), wordt weergegeven in de batchspecifieke documentatie die met het geneesmiddel wordt meegeleverd.

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 2,43 mg natrium per ml en 24,3 tot 121,5 mg natrium per dosis.
Elke zak bevat 11 mg dextraan 40 en 82,5 mg dimethylsulfoxide (DMSO) per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor infusie

Een kleurloze tot lichtgele dispersie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kymriah is geïndiceerd voor de behandeling van:

- Pediatrische en jongvolwassen patiënten tot en met de leeftijd van 25 jaar met refractaire B-cel acute lymfoblastaire leukemie (ALL), of met een recidief na transplantatie of met een tweede of later recidief van B-cel ALL.
- Volwassen patiënten met een recidief of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie.
- Volwassen patiënten met een recidief of refractair folliculair lymfoom (FL) na twee of meer lijnen systemische therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Kymriah moet in een gekwalificeerd behandelingscentrum worden toegediend. Behandeling moet gestart worden onder leiding en supervisie van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met de behandeling van hematologische maligniteiten en die getraind is in de toediening van het geneesmiddel en de behandeling van patiënten die met het geneesmiddel zijn behandeld.

In het geval van cytokine-release-syndroom (CRS) dient voorafgaand aan de infusie voor elke patiënt ten minste één dosis tocilizumab en noodapparatuur beschikbaar te zijn. Het behandelingscentrum moet binnen 8 uur toegang hebben tot aanvullende doses tocilizumab. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is vanwege een tekort dat is vermeld in de Tekorten Catalogus van het Europees Geneesmiddelenbureau, moeten voorafgaand aan de infusie geschikte alternatieve maatregelen voor tocilizumab voor de behandeling van CRS beschikbaar zijn.

De productie en de vrijgave van Kymriah duurt gewoonlijk 3-4 weken.

Dosering

Kymriah is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik (zie rubriek 4.4)

De behandeling bestaat uit een enkelvoudige dosis voor infusie die een dispersie voor infusie met CAR-positieve levensvatbare T-cellen bevat in één of meerdere infusiezakken.

Dosis bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL

De concentratie CAR-positieve levensvatbare T-cellen is afhankelijk van de indicatie en het lichaamsgewicht van de patiënt.

- Voor patiënten van 50 kg en minder: de dosis ligt binnen een bereik van $0,2$ tot 5×10^6 CAR-positieve levensvatbare T-cellen per kg lichaamsgewicht.
- Voor patiënten van meer dan 50 kg: de dosis ligt binnen een bereik van $0,1$ tot $2,5 \times 10^8$ CAR-positieve levensvatbare T-cellen (niet op gewicht gebaseerd).

Dosis bij volwassen patiënten met DLBCL en FL

- De dosis ligt binnen een bereik van $0,6$ tot 6×10^8 CAR-positieve levensvatbare T-cellen (niet op gewicht gebaseerd).

Zie de begeleidende batchspecifieke documentatie voor aanvullende informatie over de dosering.

Voorbehandeling (lymfodepletie-chemotherapie) (conditionering)

De beschikbaarheid van Kymriah moet bevestigd worden voordat de lymfocytendepletie-therapie wordt gestart. Voor B-cel ALL en DLBCL-indicaties, wordt het aanbevolen om Kymriah 2 tot 14 dagen na afloop van de lymfodepletie-chemotherapie te infunderen. Voor FL wordt het aanbevolen om Kymriah 2 tot 6 dagen na afloop van de lymfodepletie-chemotherapie te infunderen.

Lymfodepletie-chemotherapie hoeft niet gegeven te worden als een patiënt aanzienlijke cytopenie heeft, bijvoorbeeld een WBC-concentratie van ≤ 1.000 cellen/ μl binnen één week voor de infusie.

De patiënt moet opnieuw worden behandeld met lymfodepletie-chemotherapie voordat hij/zij Kymriah krijgt als er meer dan 4 weken liggen tussen het einde van de lymfodepletie-chemotherapie en de infusie en de WBC-concentratie > 1.000 cellen/ μl is.

B-cel ALL

Het aanbevolen lymfodepletie-chemotherapieschema is:

- fludarabine (30 mg/m^2 intraveneus dagelijks gedurende 4 dagen) en cyclofosfamide (500 mg/m^2 intraveneus dagelijks gedurende 2 dagen gelijk beginnend met de eerste dosis fludarabine).

De volgende middelen moeten worden gebruikt als de patiënt eerder hemorragische cystitis graad 4 had met cyclofosfamide, of chemorefractair werd op een schema met cyclofosfamide dat kort voor lymfodepletie-chemotherapie werd toegediend:

- cytarabine (500 mg/m^2 intraveneus dagelijks gedurende 2 dagen) en etoposide (150 mg/m^2 intraveneus dagelijks gedurende 3 dagen gelijk beginnend met de eerste dosis cytarabine).

DLBCL en FL

Het aanbevolen lymfodepletie-chemotherapieschema is:

- fludarabine (25 mg/m^2 intraveneus dagelijks gedurende 3 dagen) en cyclofosfamide (250 mg/m^2 intraveneus dagelijks gedurende 3 dagen gelijk beginnend met de eerste dosis fludarabine).

De volgende middelen moeten worden gebruikt als de patiënt eerder hemorragische cystitis graad 4 had met cyclofosfamide, of chemorefractair werd op een schema met cyclofosfamide dat kort voor lymfodepletie-chemotherapie werd toegediend:

- bendamustine (90 mg/m^2 intraveneus dagelijks gedurende 2 dagen);

Premedicatie

Om potentiële acute infusiereacties te beperken, wordt aanbevolen om patiënten premedicatie met paracetamol en difenhydramine of een ander H1-antihistaminicum toe te dienen binnen ongeveer 30 tot 60 minuten voor infusie van Kymriah. Corticosteroïden mogen op geen enkel moment worden gebruikt, behalve als er sprake is van een levensbedreigende noodsituatie (zie rubriek 4.4).

Klinische beoordeling voorafgaand aan de infusie

Behandeling met Kymriah moet bij sommige risicopatiëntengroepen worden uitgesteld (zie rubriek 4.4).

Controle na infusie

- Patiënten moeten gedurende de eerste 10 dagen na infusie dagelijks gecontroleerd worden op klachten en verschijnselen van mogelijk cytokine-release-syndroom, neurologische voorvallen en andere toxiciteiten. Artsen moeten ziekenhuisopname overwegen gedurende de eerste 10 dagen na de infusie of wanneer de eerste klachten/verschijnselen van cytokine-release-syndroom en/of neurologische bijwerkingen optreden.
- Na de eerste 10 dagen volgend op de infusie moeten patiënten gecontroleerd worden naar inzicht van de arts.
- Patiënten moeten worden geïnstrueerd om in de nabijheid (minder dan 2 uur reisafstand) van een gekwalificeerd behandelingscentrum te blijven gedurende ten minste 4 weken na de infusie.

Speciale populaties

Ouderen

B-cel ALL

De veiligheid en werkzaamheid van Kymriah bij deze patiëntengroep zijn niet vastgesteld.

DLBCL en FL

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

Patiënten seropositief voor hepatitis B-virus (HBV), hepatitis C-virus (HCV) of human immunodeficiency virus (hiv)

Er is geen ervaring met de productie van Kymriah voor patiënten met een positieve test voor hiv-, actieve HBV- of actieve HCV-infectie. Leukaferesemateriaal van deze patiënten kan niet aanvaard worden voor de productie van Kymriah. Screening op HBV, HCV en hiv moet worden uitgevoerd in overeenstemming met klinische richtlijnen voordat cellen worden verzameld voor productie.

Pediatrische patiënten

B-cel ALL

Er is beperkte ervaring met Kymriah bij pediatrische patiënten jonger dan 3 jaar. De momenteel beschikbare gegevens in deze leeftijdsgroep worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1

DLBCL

De veiligheid en werkzaamheid van Kymriah bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

FL

De veiligheid en werkzaamheid van Kymriah bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Kymriah is uitsluitend bedoeld voor intraveneus gebruik.

Vorbereiding van infusie

Kymriah is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik. Vóór toediening moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke patiëntinformatie op de Kymriah infuuszakken en de bijbehorende documentatie. Het totale aantal toe te dienen infuuszakken moet ook worden bevestigd aan de hand van de patiëntspecifieke informatie in de batchspecifieke documentatie (zie rubriek 4.4).

De tijdstippen van ontdooien van Kymriah en infusie moeten worden gecoördineerd (zie rubriek 6.6).

Toediening

Kymriah moet worden toegediend als een intraveneuze infusie via latexvrije infuuslijnen zonder leukocytendepletiefilter, met een snelheid van ongeveer 10 tot 20 ml per minuut onder invloed van zwaartekracht.

Als het toe te dienen volume Kymriah ≤ 20 ml is, kan een intraveneuze bolus worden gebruikt als alternatieve toedieningsmethode.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Contra-indicaties voor lymfodepletie-chemotherapie moeten in overweging worden genomen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Autoloog gebruik

Kymriah is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag in geen geval aan andere patiënten worden toegediend. Kymriah mag niet worden toegediend als de informatie op de productetiketten en op de batchspecifieke documentatie niet overeenkomt met de identiteit van de patiënt.

Redenen om behandeling uit te stellen

Vanwege het risico dat gepaard gaat met de behandeling met tisagenlecleucel, moet de infusie worden uitgesteld indien bij de patiënt sprake is van een van de volgende situaties:

- Onopgeloste ernstige bijwerkingen (in het bijzonder pulmonaire bijwerkingen, cardiale bijwerkingen of hypotensie) van voorgaande chemotherapieën.
- Actieve infectie die niet onder controle is.
- Actieve graft-versus-hostziekte (GVHD).
- Significante klinische verslechtering van leukemie of snelle progressie van lymfoom na lymfodepletie-chemotherapie.

Overdracht van een infectieus agens

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

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

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

Actieve leukemie of actief lymfoom van het centrale zenuwstelsel (CZS)

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Kymriah bij patiënten met actieve CZS-leukemie en actief CZS-lymfoom. Daarom is de risico-batenverhouding van Kymriah niet vastgesteld in deze populaties.

Cytokine-release-syndroom

Cytokine-release-syndroom, waaronder fatale of levensbedreigende voorvallen, is frequent waargenomen na Kymriah-infusie (zie rubriek 4.8). In bijna alle gevallen trad ontwikkeling van cytokine-release-syndroom op tussen 1 en 10 dagen (mediane aanvang 3 dagen) na Kymriah-infusie bij pediatrie en jongvolwassen B-cel ALL-patiënten, tussen 1 en 9 dagen (mediane aanvang 3 dagen) na Kymriah-infusie bij volwassen DLBCL-patiënten en tussen 1 tot 14 dagen (mediane aanvang 4 dagen) na Kymriah-infusie bij volwassen FL-patiënten. De mediane tijd tot herstel van cytokine-release-syndroom was 8 dagen bij B-cel ALL-patiënten, 7 dagen bij DLBCL-patiënten en 4 dagen bij FL-patiënten.

Symptomen van cytokine-release-syndroom zijn onder meer hoge koorts, rigor, myalgie, artralgie, misselijkheid, braken, diarree, diaforese, huiduitslag, anorexie, vermoeidheid, hoofdpijn, hypotensie, dyspneu, tachypneu, hypoxie en tachycardie. Orgaandysfunctie, met inbegrip van hartinsufficiëntie, nierinsufficiëntie en leverletsel gepaard gaand met verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT), verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) of verhoogd totaal bilirubine kunnen waargenomen worden. In sommige gevallen kunnen diffuse intravasale stolling (DIS) met lage fibrinogeenspiegels, capillairleksyndroom (CLS), macrofagenactivatiesyndroom (MAS) en hemofagocytair lymfohistiocytose (HLH) voorkomen als er sprake is van cytokine-release-syndroom. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op klachten of verschijnselen van deze voorvallen, inclusief koorts.

Risicofactoren voor ernstig cytokine-release-syndroom bij pediatrie en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL zijn: hoge tumorlast voorafgaand aan infusie, ongecontroleerde of versnelde tumorgroei na lymfodepletie-chemotherapie, actieve infectie en vroegtijdig optreden van koorts of cytokine-release-syndroom na Kymriah-infusie. Hoge tumorlast voorafgaand aan Kymriah-infusie is geïdentificeerd als een risicofactor voor ontwikkeling van ernstig cytokine-release-syndroom bij volwassen DLBCL-patiënten.

Voorafgaand aan toediening van Kymriah bij pediatrie en jongvolwassen B-cel ALL-patiënten, moet worden geprobeerd om de tumorlast bij de patiënt te verminderen en onder controle te houden.

Bij alle indicaties moet geschikte profylactische en therapeutische behandeling voor infecties worden gegeven en een volledig herstel van enige bestaande infectie moet vastgesteld zijn. Infecties kunnen ook optreden gedurende cytokine-release-syndroom en kunnen het risico op overlijden verhogen.

Behandeling van cytokine-release-syndroom gerelateerd aan Kymriah

Cytokine-release-syndroom moet uitsluitend worden behandeld op basis van klinische presentatie van de patiënt en conform het algoritme voor cytokine-release-syndroombehandeling in tabel 1. Therapie gericht tegen IL-6 zoals tocilizumab is toegediend voor matig of ernstig cytokine-release-syndroom gerelateerd aan Kymriah. Voorafgaand aan Kymriah-infusie moet één dosis tocilizumab per patiënt ter plekke beschikbaar zijn voor toediening. Het behandelingscentrum moet binnen 8 uur toegang hebben tot extra doses tocilizumab. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is vanwege een tekort dat is vermeld in de Tekorten Catalogus van het Europees Geneesmiddelenbureau, moet het behandelcentrum toegang hebben tot alternatieve maatregelen voor tocilizumab om CRS te behandelen.

Corticosteroiden mogen worden toegediend in levensbedreigende noodsituaties. Tisagenlecleucel-expansie en persistentie houdt aan na toediening van tocilizumab en corticosteroiden. Patiënten met een medisch significante hartfunctiestoornis moeten behandeld worden volgens standaarden van intensieve zorg en maatregelen zoals echocardiografie moeten worden overwogen.

Tumornecrosefactorantagonisten (TNF-blokkers) worden niet aanbevolen voor cytokine-release-syndroom gerelateerd aan Kymriah.

Tabel 1 Algoritme voor behandeling van cytokine-release-syndroom

Ernst van Cytokine-release-syndroom	Symptomatische behandeling	Tocilizumab	Corticosteroïden
Lichte symptomen die alleen symptomatische behandeling vereisen, bijv. <ul style="list-style-type: none"> - lichte koorts - vermoeidheid - anorexia 	Sluit andere oorzaken uit (bijv. infectie) en behandel specifieke symptomen met, bijvoorbeeld, antipyretica, antiemetica, analgetica, enz. Indien neutropenie optreedt, dien antibiotica toe volgens de lokale richtlijnen	Niet van toepassing	Niet van toepassing
Symptomen die matige interventie vereisen: <ul style="list-style-type: none"> - hoge koorts - hypoxie - lichte hypotensie 	Antipyretica, zuurstof, intraveneuze vloeistoffen en/of lagedosis-vasopressoren naar behoefte. Behandel andere orgaantoxiciteiten volgens de lokale richtlijnen	Als er geen verbetering is na symptomatische behandeling, dien dan tocilizumab intraveneus gedurende 1 uur toe: <ul style="list-style-type: none"> - 8 mg/kg (max. 800 mg) bij lichaamsgewicht ≥ 30 kg - 12 mg/kg bij lichaamsgewicht < 30 kg Als er geen verbetering is, dan elke 8 uur (max. in totaal 4 doses)* herhalen	Als er geen verbetering is binnen 12-18 uur na tocilizumab, dien dan een dagelijkse dosis van 2 mg/kg intraveneus methylprednisolon (of equivalent) toe totdat vasopressor en zuurstof niet langer nodig zijn, bouw dan af*
Symptomen die agressieve interventie vereisen: <ul style="list-style-type: none"> - hypoxie die zuurstofsuppletie met een hoge stroomsnelheid vereist of - hypotensie die een hoge dosis of meerdere vasopressoren vereist 	Zuurstof met een hoge stroomsnelheid Intraveneuze vloeistoffen en hogedosis-vasopressoren. Behandel andere orgaantoxiciteiten volgens de lokale richtlijnen		
Levensbedreigende symptomen: <ul style="list-style-type: none"> - hemodynamische instabiliteit ondanks intraveneuze vloeistoffen en vasopressoren - verergering van ademnood - snelle klinische verslechtering 	Mechanische ventilatie Intraveneuze vloeistoffen en hogedosis-vasopressoren Behandel andere orgaantoxiciteiten volgens de lokale richtlijnen		
* Als er geen verbetering optreedt na tocilizumab en steroïden, overweeg dan andere anticytokine- en anti-T-celtherapieën volgens het institutionele beleid en de gepubliceerde richtlijnen.			

Alternatieve strategieën voor de behandeling van het cytokine-release-syndroom kunnen worden geïmplementeerd op basis van bijpassende institutionele of academische richtlijnen.

Neurologische bijwerkingen

Neurologische bijwerkingen, in het bijzonder encefalopathie, verwarde toestand of delier, treden frequent op na infusie van Kymriah en kunnen ernstig of levensbedreigend zijn (zie rubriek 4.8). Andere klinische manifestaties omvatten verminderd bewustzijn, epileptische insulten, afasie en spraakstoornissen. De meeste neurologische bijwerkingen traden op binnen 8 weken na Kymriah-infusie en waren tijdelijk van aard. De mediane duur tot het optreden van de eerste neurologische bijwerkingen die op enig moment na Kymriah-infusie optraden, was 9 dagen bij B-cel ALL, 6 dagen bij DLBCL en 9 dagen bij FL. De mediane duur tot het verdwijnen ervan was 7 dagen voor B-cel ALL, 13 dagen voor DLBCL en 2 dagen voor FL. Neurologische bijwerkingen kunnen zich gelijktijdig met cytokine-release-syndroom, na verdwijnen van cytokine-release-syndroom of in afwezigheid van cytokine-release-syndroom manifesteren.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op neurologische bijwerkingen. In het geval van neurologische bijwerkingen moet verdere diagnostiek en behandeling plaatsvinden afhankelijk van de onderliggende pathofysiologie en in overeenstemming met lokale standaardzorg.

Infecties en febriële neutropenie

Patiënten met een actieve infectie die niet onder controle is, mogen pas starten met de Kymriah-behandeling als de infectie is verdwenen. Voorafgaand aan Kymriah-infusie moeten voor infectieprofylaxe de standaardrichtlijnen gevolgd worden gebaseerd op de mate van de voorafgaande immunosuppressie.

Ernstige infecties, waaronder levensbedreigende of fatale infecties, in sommige gevallen laat opgetreden, zijn frequent voorgekomen bij patiënten na Kymriah-infusie (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op klachten of verschijnselen van infectie en dienen een geschikte behandeling te krijgen. Indien noodzakelijk moeten profylactische antibiotica worden toegediend en moeten regelmatige controles worden verricht voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Kymriah. Het is bekend dat infecties het verloop en de behandeling van gelijktijdig optredend cytokine-release-syndroom kunnen bemoeilijken. Bij patiënten met neurologische bijwerkingen dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van opportunistische infecties van het centrale zenuwstelsel en moeten passende diagnostische evaluaties worden uitgevoerd.

Febriële neutropenie werd frequent waargenomen bij patiënten na Kymriah-infusie (zie rubriek 4.8) en kan gelijktijdig optreden met cytokine-release-syndroom. In geval van febriële neutropenie moet de infectie worden beoordeeld en adequaat worden behandeld met breedspectrumantibiotica, vocht en andere ondersteunende zorg, zoals medisch aangewezen.

Bij patiënten die een complete remissie bereiken na Kymriah, kunnen de daaruit voortvloeiende lage immuunglobulinespiegels het infectierisico verhogen. Er moet gelet worden op klachten en verschijnselen van infectie op basis van leeftijd en standaard specifieke richtlijnen.

Langdurige cytopenieën

Patiënten kunnen meerdere weken na lymfodepletie-chemotherapie en Kymriah-infusie cytopenieën blijven vertonen en moeten volgens de standaardrichtlijnen worden behandeld. Bij de meeste patiënten die een cytopenie hadden op dag 28 na de behandeling met Kymriah, keerde deze terug naar graad 2 of lager binnen drie maanden na behandeling bij pediatrie ALL- en DLBCL-patiënten, en binnen zes maanden bij FL-patiënten. Langdurige neutropenie is in verband gebracht met een verhoogd infectierisico. Myeloïde groeifactoren, in het bijzonder granulocyt-macrophage-koloniestimulerende factor (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*; GM-CSF), kunnen cytokine-release-syndroomssymptomen verslechteren en worden niet aanbevolen tijdens de eerste 3 weken na Kymriah-infusie of tot cytokine-release-syndroom is verdwenen.

Secundaire maligniteiten

Patiënten die behandeld zijn met Kymriah kunnen secundaire maligniteiten of een recidief van hun kanker ontwikkelen. Zij moeten hun hele leven gecontroleerd worden op secundaire maligniteiten. Wanneer een geval van secundaire maligniteit optreedt, moet contact opgenomen worden met het bedrijf om instructies te verkrijgen over het afnemen van monsters bij de patiënt voor verder onderzoek.

Hypogammaglobulinemie

Hypogammaglobulinemie en agammaglobulinemie kunnen optreden bij patiënten na Kymriah-infusie. Immunoglobulinespiegels moeten worden gecontroleerd na behandeling met Kymriah. Bij patiënten met lage immunoglobulinewaarden, moeten preventieve maatregelen genomen worden, zoals voorzorgen tegen infectie, antibioticaprofylaxe en gebruik van immunoglobulinesuppletie op basis van leeftijd en standaard richtlijnen.

Tumorlyssyndroom (TLS)

TLS, dat ernstig kan zijn, is soms waargenomen. Om het risico op TLS te minimaliseren, moeten patiënten met verhoogd urinezuur of hoge tumorlast allopurinol, of een alternatieve profylaxe, krijgen voorafgaand aan Kymriah-infusie. Er moet worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van TLS en deze moeten volgens de standaard richtlijnen worden behandeld.

Gelijktijdige aandoeningen

Patiënten met een voorgeschiedenis van actieve CZS-aandoeningen of ontoereikende renale, hepatische, pulmonaire of cardiale functie, werden uitgesloten van de onderzoeken. Deze patiënten lijken meer kwetsbaar te zijn voor de gevolgen van de bijwerkingen die hieronder beschreven worden en vereisen speciale aandacht.

Eerdere stamceltransplantatie

Het wordt niet aanbevolen om patiënten Kymriah te geven binnen 4 maanden na een allogene stamceltransplantatie (SCT) vanwege het mogelijke risico dat Kymriah GVHD kan verergeren. Leukaferese voor de productie van Kymriah moet ten minste 12 weken na allogene SCT worden uitgevoerd.

Serologische testen

Er is op dit ogenblik geen ervaring met de productie van Kymriah voor patiënten die positief testen op HBV, HCV en HIV.

Screening op HBV, HCV en HIV moet worden uitgevoerd in overeenstemming met de klinische richtlijnen voordat er cellen worden verzameld voor productie van Kymriah. Reactivatie van hepatitis B-virus (HBV) kan voorkomen bij patiënten behandeld met geneesmiddelen die gericht zijn tegen B-cellen en dit kan leiden tot fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden.

Eerdere behandeling met anti-CD19-therapie

Er is beperkte ervaring met Kymriah bij patiënten die eerder werden blootgesteld aan therapie gericht tegen CD19. Hoewel er activiteit van tisagenlecleucel is waargenomen, zijn de gegevens momenteel te beperkt om een adequate beoordeling van het baten-risicoprofiel bij deze patiënten te kunnen maken. Kymriah is niet aanbevolen als de patiënt een recidief heeft met CD19-negatieve leukemie na eerdere anti-CD19-therapie.

Interferentie met virologische testen

Omdat de genetische informatie van de lentivirale vector gebruikt voor het maken van Kymriah en de genetische informatie van hiv voor een beperkt en kort deel identiek is, kunnen sommige commercieel verkrijgbare nucleïnezuurtesten (*nucleic acid tests*; NAT) voor hiv een foutpositieve uitslag geven.

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, kunnen het gevolg zijn van dimethylsulfoxide (DMSO) en dextraan 40 in Kymriah. Alle patiënten moeten tijdens de infusieperiode nauwlettend worden geobserveerd.

Follow-up op lange termijn

Patiënten zullen naar verwachting worden opgenomen in een register om meer inzicht te krijgen in de veiligheid en werkzaamheid van Kymriah op lange termijn.

Natrium- en kaliumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 24,3 tot 121,5 mg natrium per dosis, overeenkomend met 1 tot 6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit middel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen ‘kaliumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar farmacokinetische of farmacodynamische interacties met tisagenlecleucel uitgevoerd bij pediatrische of volwassen patiënten. Het gelijktijdig toedienen van stoffen waarvan bekend is dat ze de T-celfunctie inhiberen is niet formeel onderzocht. De toediening van lagedosis-steroiden volgens het behandelingsalgoritme voor cytokine-release-syndroom heeft geen impact op de expansie en persistentie van CAR-T-cellen. Het gelijktijdig toedienen van stoffen waarvan bekend is dat ze de T-celfunctie stimuleren is niet onderzocht en de effecten zijn onbekend.

Levende vaccins

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Een eventuele zwangerschap bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, moet worden uitgesloten voordat de behandeling met Kymriah wordt gestart.

Raadpleeg de productinformatie van de lymfodepletie-chemotherapie voor informatie over de noodzaak van effectieve anticonceptie bij patiënten die lymfodepletie-chemotherapie ontvangen.

Er zijn onvoldoende blootstellingsgegevens beschikbaar om een aanbeveling te doen met betrekking tot de duur van anticonceptie na behandeling met Kymriah.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tisagenlecleucel bij zwangere vrouwen. Er is geen dieronderzoek uitgevoerd met tisagenlecleucel om te beoordelen of het foetale schade kan veroorzaken wanneer het toegediend wordt aan zwangere vrouwen (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of tisagenlecleucel overgedragen kan worden op de foetus via de placenta en foetale toxiciteit, zoals B-cel lymfocytopenie, kan veroorzaken. Kymriah wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Zwangere vrouwen moeten worden voorgelicht over de mogelijke risico's voor de foetus. Zwangerschap na Kymriah-therapie moet besproken worden met de behandelend arts. Zwangere vrouwen die Kymriah hebben gekregen, kunnen hypogammaglobulinemie hebben. Bepaling van de immuunglobulinespiegels is geïndiceerd voor pasgeboren baby's van moeders die zijn behandeld met Kymriah.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tisagenlecleucel-cellen in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor baby's die borstvoeding krijgen kan niet worden uitgesloten. Vrouwen die borstvoeding geven moeten voorgelicht worden over het mogelijke risico voor de zuigeling.

Na toediening van Kymriah, moet borstvoeding worden besproken met de behandelend arts.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Kymriah op de vruchtbaarheid. Effecten van Kymriah op de fertiliteit van mannen en vrouwen werd niet onderzocht in dierstudies.

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

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

Vanwege de kans op neurologische bijwerkingen, zoals verandering in de psychische gesteldheid of epileptische insulden, hebben patiënten die Kymriah krijgen een risico op gewijzigd of verminderd bewustzijn of gewijzigde of verminderde coördinatie en moeten ze gedurende 8 weken na Kymriah infusie afzien van autorijden of het bedienen van zware of potentieel gevaarlijke machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsbeoordeling was gebaseerd op een totaal van 424 patiënten (met pediatrie en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL, DLBCL en FL) die Kymriah ontvingen in drie pivotale klinische onderzoeken in meerdere centra.

B-cel ALL

De bijwerkingen die in deze rubriek worden beschreven, werden gekenmerkt bij 212 patiënten die Kymriah geïnfundeerde hebben gekregen in het pivotale klinisch onderzoek CCTL019B2202 en in de ondersteunende onderzoeken CCTL019B2205J en CCTL019B2001X.

De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen waren cytokine-release-syndroom (75%), infecties (70%), hypogammaglobulinemie (49%), pyrexie (43%) en verminderde eetlust (28%).

De meest voorkomende hematologische laboratoriumafwijkingen waren verlaagd aantal witte bloedcellen (100%), verlaagd hemoglobinegehalte (99%), verlaagd aantal neutrofielen (98%), verlaagd aantal lymfocyten (98%) en verlaagd aantal bloedplaatjes (95%).

Bij 86% van de patiënten werden bijwerkingen van graad 3 en 4 gemeld. De meest voorkomende niet-hematologische bijwerking van graad 3 en 4 was cytokine-release-syndroom (37%).

De meest voorkomende hematologische laboratoriumafwijkingen van graad 3 en 4 waren verlaagd aantal witte bloedcellen (97%), verlaagd aantal lymfocyten (94%), verlaagd aantal neutrofielen (96%), verlaagd aantal bloedplaatjes (70%) en verlaagd hemoglobinegehalte (46%).

Bijwerkingen van graad 3 en 4 werden vaker waargenomen in de eerste 8 weken post-infusie (78% van de patiënten) dan na 8 weken post-infusie (49% van de patiënten).

DLBCL

De bijwerkingen die in deze rubriek worden beschreven, zijn gekarakteriseerd bij 115 patiënten die Kymriah geïnfundeerd hebben gekregen in een wereldwijd, internationaal klinisch onderzoek in meerdere centra, te weten het lopende pivotale onderzoek CCTL019C2201.

De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen waren cytokine-release-syndroom (57%), infecties (58%), pyrexie (35%), diarree (31%), misselijkheid (29%), vermoeidheid (27%) en hypotensie (25%).

De meest voorkomende hematologische laboratoriumafwijkingen waren verlaagd aantal lymfocyten (100%), verlaagd aantal witte bloedcellen (99%), verlaagd hemoglobinegehalte (99%), verlaagd aantal neutrofielen (97%) en verlaagd aantal bloedplaatjes (95%).

Bij 88% van de patiënten werden bijwerkingen van graad 3 en 4 gemeld. De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen van graad 3 en 4 waren infecties (34%) en cytokine-release-syndroom (23%).

De meest voorkomende (>25%) hematologische laboratoriumafwijkingen van graad 3 en 4 waren verlaagd aantal lymfocyten (95%), verlaagd aantal neutrofielen (82%), verlaagd aantal witte bloedcellen (78%), verlaagd hemoglobinegehalte (59%) en verlaagd aantal bloedplaatjes (56%).

Bijwerkingen van graad 3 en 4 werden vaker waargenomen in de eerste 8 weken post-infusie (82%) dan na 8 weken post-infusie (48%).

FL

De bijwerkingen die in deze rubriek worden beschreven, zijn bepaald in 97 patiënten die Kymriah kregen toegediend binnen één wereldwijd multicenter internationaal onderzoek, het lopende pivotale klinisch onderzoek CCTL019E2202.

De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen (>25%) waren cytokine-release-syndroom (50%), infecties (50%) en hoofdpijn (26%).

De meest voorkomende hematologische laboratoriumafwijkingen waren verlaagd hemoglobine (94%), verlaagd aantal lymfocyten (92%), verlaagd aantal witte bloedcellen (91%), verlaagd aantal neutrofielen (89%) en verlaagd aantal bloedplaatjes (89%).

Bijwerkingen van graad 3 en 4 werden gemeld bij 75% van de patiënten. De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen van graad 3 en 4 waren infecties (16%).

De meest voorkomende (>25%) hematologische laboratoriumafwijkingen van graad 3 en 4 waren verlaagd aantal lymfocyten (87%), verlaagd aantal witte bloedcellen (74%), verlaagd aantal neutrofielen (71%), verlaagd aantal bloedplaatjes (26%) en afname van hemoglobine (25%).

Bijwerkingen van graad 3 en 4 werden vaker waargenomen binnen de eerste 8 weken na infusie (70%) dan na 8 weken na infusie (40%).

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die in deze rubriek beschreven worden, werden geïdentificeerd bij 79, 115 en 97 patiënten in de lopende pivotale onderzoeken in meerdere onderzoekscentra (CCTL019B2202, CCTL019C2201 en CCTL019E2202), alsook 64 en 69 patiënten in de ondersteunende onderzoeken (CCTL019B2205J en CCTL019B2001X). Bijwerkingen uit deze klinische onderzoeken (tabel 2) staan per MedDRA-systeem/orgaanklasse vermeld. Binnen elk(e) systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met de meest frequente bijwerkingen eerst, gebruik makend van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken

Infecties en parasitaire aandoeningen¹⁾	
Zeer vaak:	Infecties - pathogeen niet-gespecificeerd, virale infecties, bacteriële infecties
Vaak:	Schimmelinfecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Anemie, febrile neutropenie, neutropenie, trombocytopenie
Vaak:	Leukopenie, pancytopenie, coagulopathie, lymfopenie
Soms:	B-celaplasie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer vaak:	Cytokine-release-syndroom, hypogammaglobulinemie ²⁾
Vaak:	Infusiegerelateerde reactie, graft-versus-hostziekte ³⁾ , hemofagocytair lymfocytose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypofosfatemie
Vaak:	Hypomagnesiëmie, hypoalbuminemie ⁴⁾ , hyperglykemie, hyponatriëmie, hyperurikemie ⁵⁾ , hypercalciëmie, tumorlysisyndroom, hyperkaliëmie, hyperfosfatemie ⁶⁾ , hypernatriëmie, hyperferritinemie ⁷⁾ , hypocalciëmie
Soms:	Hypermagnesiëmie
Psychische stoornissen	
Vaak:	Angst, delier ⁸⁾ , slaapprobleem ⁹⁾
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn ¹⁰⁾ , encefalopathie ¹¹⁾
Vaak:	Duizeligheid ¹²⁾ , perifere neuropathie ¹³⁾ , tremor ¹⁴⁾ , motorische disfunctie ¹⁵⁾ , epileptisch insult ¹⁶⁾ , spraakstoornissen ¹⁷⁾ , neuralgie ¹⁸⁾
Soms:	Ischemisch cerebraal infarct, ataxie ¹⁹⁾ , immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom**
Oogaandoeningen	
Vaak:	Verminderd gezichtsvermogen ²⁰⁾
Hartaandoeningen	
Zeer vaak:	Tachycardie ²¹⁾
Vaak:	Hartfalen ²²⁾ , hartstilstand, atriumfibrillatie
Soms:	Ventriculaire extrasystoles
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak:	Hemorragie ²³⁾ , hypotensie ²⁴⁾ , hypertensie
Vaak:	Trombose ²⁵⁾ , capillairleksyndroom
Soms:	Overmatig blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoesten ²⁶⁾ , dyspneu ²⁷⁾ , hypoxie
Vaak:	Orofaryngeale pijn ²⁸⁾ , pulmonaal oedeem ²⁹⁾ , neusverstopping, pleurale effusie, tachypneu
Soms:	'Acute respiratory distress'-syndroom, longinfiltratie

Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Diarree, misselijkheid, braken, obstipatie, buikpijn ³⁰⁾
Vaak:	Stomatitis, opgezette buik, droge mond, ascites
Lever- en galaandoeningen	
Vaak:	Hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Huiduitslag ³¹⁾
Vaak:	Pruritus, erytheem, hyperhidrose, nachtelijk zweten
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Zeer vaak:	Artralgie, skeletspierstelselpijn ³²⁾
Vaak:	Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zeer vaak:	Acute nierschade ³³⁾
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Pyrexie, vermoeidheid ³⁴⁾ , oedeem ³⁵⁾ , pijn ³⁶⁾
Vaak:	Griepachtige ziekte, asthenie, multiorgaanfalen, koude rillingen
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Verlaagd aantal lymfocyten*, verlaagd aantal witte bloedcellen*, verlaagd hemoglobine*, verlaagd aantal neutrofielen*, verlaagd aantal bloedplaatjes*, leverenzymen verhoogd ³⁷⁾
Vaak:	Verhoogd bilirubine in bloed, gewichtsverlies, verlaagd bloedfibrinogeen, verhoogde INR (<i>international normalized ratio</i>), verhoogd fibrine-D-dimeer, verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd, verlengde protrombinetijd
1)	Infecties en parasitaire aandoeningen zijn termen van een groep van het hoogste niveau.
2)	Hypogammaglobulinemie omvat verlaagd bloedimmuunglobuline A, verlaagd bloedimmuunglobuline G, verlaagd bloedimmuunglobuline M, hypogammaglobulinemie, immunodeficiëntie, immunodeficiëntie common-variable en immuunglobulines verlaagd.
3)	Graft-versus-Hostziekte (GvHD) omvat GvHD, GvHD in het maag-darmkanaal, GvHD in de huid.
4)	Hypoalbuminemie omvat verlaagd bloedalbumine, hypoalbuminemie.
5)	Hyperurikemie omvat bloedurinezuur verhoogd, hyperurikemie.
6)	Hyperfosfatemie omvat bloedfosfor verhoogd, hyperfosfatemie.
7)	Hyperferritinemie omvat hyperferritinemie, serumferritine verhoogd.
8)	Delier omvat agitatie, delier, hallucinaties, visuele hallucinaties, prikkelbaarheid en rusteloosheid.
9)	Slaapstoornis omvat slapeloosheid, nachtmerries en slaapstoornis.
10)	Hoofdpijn omvat hoofdpijn en migraine.
11)	Encefalopathie omvat verlaagd automatisme, cognitieve aandoening, verwarde toestand, bewustzijnsniveau verminderd, aandachtsstoornissen, encefalopathie, lethargie, geheugenvermindering, psychische toestandsverandering, metabole encefalopathie, somnolentie en abnormaal denken. Encefalopathie is een dominant kenmerk van immuuneffectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS), samen met andere symptomen.
12)	Duizeligheid omvat duizeligheid, presyncope en syncope.
13)	Perifere neuropathie omvat dysesthesie, hyperesthesie, hypo-esthesie, neuropathie perifeer, paresthesie en perifere sensorische neuropathie.
14)	Tremor omvat dyskinesie en tremor.
15)	Motorische disfunctie omvat spierspasmen, spiertrekkingen, myoclonus en myopathie.
16)	Epileptisch insult omvat gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen, insult en status epilepticus.
17)	Spraakstoornissen omvatten afasie, dysartrie en spraakstoornissen.
18)	Neuralgie omvat neuralgie en ischias.
19)	Ataxie omvat ataxie en dysmetrie.
20)	Verminderd gezichtsvermogen omvat wazig zien en verminderd gezichtsvermogen.
21)	Tachycardie omvat sinustachycardie, supraventriculaire tachycardie, tachycardie.

- 22) Hartfalen omvat hartfalen, congestief hartfalen, linkerventrikeldisfunctie en rechterventrikeldisfunctie.
- 23) Hemorragie omvat anale hemorragie, bloedblaar, bloed urine aanwezig, bloeding op de katheterplaats, cerebrale bloeding, conjunctiva hemorragie, kneuzing, bloederige cystitis, gedissemineerde intravasale bloedstolling, duodenumulcus bloeding, ecchymose, bloedneus, oogkneuzing, gastro-intestinale bloeding, gingiva-bloeding, hemartrose, hematemes, bloederige faeces, hematoom, hematurie, haemoptysis, zware menstruele bloeding, injectieplaats-hematoom, intermenstruele bloeding, dikkedarmbloeding, lipbloeding, melaena, mondbleeding, slijmvliesbloeding, bloedblaar in de mond, periorbitaal hematoom, peritoneaal hematoom, petechiae, farynxbloeding, postprocedurele bloeding, longbloeding, purpura, rectale hemorragie, retinabloeding, hemorragie op stomaplaats, subcutaan hematoom, subduraal hematoom, subdurale hemorragie, tandkas hemorragie, luchtpijpbloeding, traumatisch hematoom, tumorbloeding, bloeding van bovenste deel van maag-darmkanaal, vaginale bloeding.
- 24) Hypotensie omvat hypotensie en orthostatische hypotensie.
- 25) Trombose omvat diepe veneuze trombose, embolie, pulmonaire embolie, trombose, vena-cavatumtrombose en veneuze trombose.
- 26) Hoesten omvat hoesten, productieve hoest en bovensteluchtweg-hoestsyndroom.
- 27) Dyspneu omvat acuut ademhalingsfalen, dyspneu, inspanningsdyspneu, ademnood en ademhalingsfalen.
- 28) Orofaryngeale pijn omvat orale pijn en orofaryngeale pijn.
- 29) Pulmonaal oedeem omvat acuut pulmonaal oedeem en pulmonaal oedeem.
- 30) Buikpijn omvat abdominaal ongemak, buikpijn, pijn laag in de onderbuik, bovenbuikpijn en gastro-intestinale pijn.
- 31) Huiduitslag omvat dermatitis, acneïforme dermatitis, contactdermatitis, huiduitslag, maculopapuleuze huiduitslag, papuleuze huiduitslag en jeukende huiduitslag.
- 32) Skeletspierstelselpijn omvat rugpijn, botpijn, flankpijn, musculoskeletale pijn op de borst, musculoskeletale pijn, nekpijn, niet-cardiale pijn op de borst.
- 33) Acute nierschade omvat acute nierschade, anurie, azotemie, abnormaal bloedcreatinine, verhoogd creatinine in het bloed, bloedureum verhoogd, nierfalen, renale tubulusdisfunctie en renale tubulusnecrose.
- 34) Vermoeidheid omvat vermoeidheid en malaise.
- 35) Oedeem omvat gezichtsoedeem, vochtretentie, gegeneraliseerd oedeem, hypervolemie, gelokaliseerd oedeem, oedeem perifeer, periorbitaal oedeem en perifere zwelling.
- 36) Pijn omvat pijn en pijn in de ledematen.
- 37) Leverenzymen verhoogd omvat alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, bloed alkalische fosfatase verhoogd, leverenzym verhoogd, transaminasen verhoogd.
- * De frequentie is gebaseerd op laboratoriumwaarden. Alleen de ergste graad die na de uitgangssituatie is waargenomen bij een patiënt wordt meegeteld.
- ** Afgekort als ICANS. Klachten of verschijnselen kunnen progressief zijn en kunnen bestaan uit afasie, veranderd bewustzijnsniveau, verminderde cognitieve vaardigheden, motorische zwakte, epileptische insulten en hersenoedeem.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cytokine-release-syndroom

In klinisch onderzoek met pediatrie en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL (N=212) werd cytokine-release-syndroom gemeld bij 75% van de patiënten (37% met graad 3 of 4; 0,5% [1 patiënt] met dodelijke afloop).

In het lopende klinische onderzoek met DLBCL (N=115) werd cytokine-release-syndroom gemeld bij 57% van de patiënten (23% met graad 3 of 4).

In het lopende klinische onderzoek met FL (N=97) werd cytokine-release-syndroom gemeld bij 50% van de patiënten. Er werden geen graad 3 of 4 bijwerkingen gemeld.

Cytokine-release-syndroom werd als volgt ingeschaald aan de hand van de Penn-criteria in de pediatrie en jongvolwassen B-cel ALL- en DLBCL-onderzoeken: graad 1: lichte reacties, reacties die ondersteunende zorg vereisen; graad 2: matige reacties, reacties die intraveneuze therapie vereisen; graad 3: ernstige reacties, reacties die lagedosis-vasopressoren of aanvullende zuurstof vereisen; graad 4: levensbedreigende reacties, reacties die hogedosis-vasopressoren of intubatie vereisen; graad 5: overlijden.

Cytokine-release-syndroom werd als volgt ingeschaald aan de hand van de Lee-criteria in het FL-onderzoek: graad 1: lichte algemene symptomen die symptomatische behandeling vereisen; graad 2: symptomen die matige interventie vereisen, zoals aanvullende zuurstof met lage stroomsnelheid of lagedosis-vasopressoren; graad 3: symptomen die agressieve interventie vereisen, zoals aanvullende zuurstof met hoge stroomsnelheid en hogedosis-vasopressoren; graad 4: levensbedreigende symptomen die intubatie vereisen; graad 5: overlijden.

Voor klinische behandeling van cytokine-release-syndroom, zie rubriek 4.4 en tabel 1.

Infecties en febriële neutropenie

Bij patiënten met B-cel ALL kwamen ernstige infecties (graad 3 en hoger), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, voor bij 36% van de patiënten na Kymriah-infusie. De totale incidentie (alle graden) was 70% (niet-gespecificeerd 55%, viraal 31%, bacterieel 24% en schimmel 12%) (zie rubriek 4.4). 41% van de patiënten had een infectie (ongeacht welk type) in de 8 weken na Kymriah-infusie.

Bij DLBCL-patiënten kwamen ernstige infecties (graad 3 en hoger), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, voor bij 37% van de patiënten. De totale incidentie (alle graden) was 58% (niet-gespecificeerd 48%, bacterieel 15%, schimmel 11% en viraal 11%) (zie rubriek 4.4). 34% van de patiënten had een infectie (ongeacht welk type) binnen 8 weken.

Bij FL-patiënten kwamen ernstige infecties (graad 3 of 4) voor bij 16% van de patiënten. De totale incidentie (alle graden) was 50% (niet-gespecificeerd 36%, viraal 17%, bacterieel 6% en schimmel 2%) (zie rubriek 4.4). 19% van de patiënten had een infectie, ongeacht welk type, binnen 8 weken.

Ernstige febriële neutropenie (graad 3 of 4) werd waargenomen bij 26% van de pediatrie en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL, bij 17% van de DLBCL-patiënten en bij 12% van de FL-patiënten. Zie rubriek 4.4 voor de behandeling van febriële neutropenie voor en na Kymriah-infusie.

Langdurige cytopenieën

Cytopenieën komen zeer vaak voor op basis van eerdere chemotherapieën en bij Kymriah-therapie.

Alle pediatrie en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL hadden op een bepaald ogenblik na Kymriah-infusie graad 3 of 4 cytopenie. Cytopenieën van graad 3 en 4 die niet verdwenen waren op dag 28 na Kymriah-infusie gebaseerd op laboratoriumbevindingen omvatten een verlaagd aantal witte bloedcellen (50%), neutrofielen (56%), lymfocyten (43%) en trombocyten (32%) en een verlaagd hemoglobinegehalte (11%).

Alle volwassen DLBCL-patiënten hadden op een bepaald ogenblik na Kymriah-infusie graad 3 of 4 cytopenie. Cytopenieën van graad 3 en 4 die niet verdwenen waren op dag 28 na Kymriah-infusie gebaseerd op laboratoriumbevindingen omvatten verlaagd aantal trombocyten (39%), lymfocyten (29%), neutrofielen (25%), en witte bloedcellen (21%) en een verlaagd hemoglobinegehalte (14%).

Bij volwassen patiënten met FL had 99% graad 3 of 4 cytopenie op een bepaald ogenblik na Kymriah-infusie. Cytopenieën van graad 3 en 4 die niet verdwenen waren op dag 28 na Kymriah-infusie gebaseerd op laboratoriumbevindingen omvatten een verlaagd aantal lymfocyten (23%), trombocyten (17%), neutrofielen (16%), witte bloedcellen (13%), en een verlaagd hemoglobinegehalte (3%).

Neurologische bijwerkingen

De meeste neurotoxische bijwerkingen traden op binnen 8 weken na infusie en waren tijdelijk van aard.

Bij pediatrie en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL traden ernstige neurologische bijwerkingen, waaronder manifestaties van encefalopathie en/of delier op bij 32% van de patiënten (10% was graad 3 of 4) binnen 8 weken na Kymriah-infusie. Bij DLBCL-patiënten traden manifestaties van encefalopathie en/of delier op bij 20% van de patiënten (11% was graad 3 of 4) binnen 8 weken na Kymriah-infusie. Bij FL-patiënten traden deze op bij 9% van de patiënten (1% graad 3 of 4) binnen 8 weken na Kymriah-infusie. Van de neurotoxische voorvallen bij FL-patiënten trad immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) op bij 4% van de patiënten (1% graad 3 of 4), allemaal binnen 8 weken na Kymriah-infusie.

Hypogammaglobulinemie

Hypogammaglobulinemie werd gemeld bij 49% van de patiënten behandeld met Kymriah voor r/r ALL, bij 17% van de patiënten met r/r DLBCL en bij 17% van de patiënten met r/r-FL.

Zwangere vrouwen die Kymriah hebben gekregen kunnen hypogammaglobulinemie hebben. Bij pasgeborenen van moeders die met Kymriah zijn behandeld, moeten de immunoglobulinespiegels worden beoordeeld.

Immunogeniciteit

In klinische onderzoeken werd de humorale immunogeniciteit van tisagenlecleucel gemeten door bepaling van antimuriene CAR19-antilichamen (anti-mCAR19) in serum voor en na toediening. De meeste patiënten testten vóór toediening positief op anti-mCAR19-antilichamen bij pediatrie en jongvolwassen patiënten met ALL (B2202, B2205J, B2001X, 84,0%), bij volwassen patiënten met DLBCL (C2201, 93,9%) en bij volwassen patiënten met FL (E2202, 66,0%).

Behandeling-geïnduceerde anti-mCAR19-antilichamen werden gevonden bij 40,5% van de pediatrie en jongvolwassen patiënten met ALL (B2202), bij 8,7% van de volwassen DLBCL-patiënten en bij 28,7% van de volwassen FL-patiënten. De reeds aanwezige en behandeling-geïnduceerde antilichamen leken geen invloed te hebben op de klinische respons en ze hadden ook geen invloed op de expansie en persistentie van tisagenlecleucel. Er is geen bewijs dat de aanwezigheid van reeds aanwezige en behandeling-geïnduceerde anti-mCAR19-antilichamen de veiligheid of de werkzaamheid van Kymriah beïnvloedt.

T-cel-immunogeniciteitsresponsen werden niet waargenomen bij pediatrie en jongvolwassen B-cel ALL-patiënten, bij volwassen r/r DLBCL-patiënten en volwassen FL-patiënten.

Pediatrie patiënten

De veiligheid van tisagenlecleucel bij pediatrie patiënten met r/r B-cel ALL van 3 jaar en ouder werd beoordeeld bij 212 patiënten in het pivotale onderzoek B2202 en de ondersteunende onderzoeken B2205J en B2001X waarin de meerderheid van de patiënten (81%) jonger was dan 18 jaar (65/79 in B2202, 54/64 in B2205J en 52/69 in B2001X). De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij pediatrie patiënten zijn weergegeven in de “Samenvatting van het veiligheidsprofiel” en in tabel 2 hierboven.

De veiligheid van tisagenlecleucel bij pediatrie patiënten met r/r B-cel ALL jonger dan 3 jaar werd beoordeeld in het observationeel onderzoek B2401 (n=43), waar de algemene veiligheidservaring over het algemeen overeenkwam met het bekende veiligheidsprofiel van tisagenlecleucel.

Postmarketingervaring

De volgende bijwerkingen zijn afgeleid van postmarketingervaring met Kymriah via spontane casusrapporten, casussen uit de literatuur, expanded access-programma's en klinische onderzoeken naast de wereldwijde registratiestudies. Omdat deze reacties vrijwillig worden gemeld in een populatie van onbekende grootte, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting van de frequentie ervan of een oorzakelijk verband met de blootstelling aan tisagenlecleucel vast te stellen.

Frequentie niet bekend: Anafylactische reactie/infusiegerelateerde reactie, neurotoxiciteit.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Overdosering is niet gemeld.

In geval van overdosering is het potentiële risico een verhoogde kans op het ontwikkelen van CRS, waaronder ernstig CRS. Voor nauwgezette controle, zie rubriek 4.2; voor verschijnselen en behandeling van CRS zie rubriek 4.4

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, overige antineoplastische middelen, ATC-code: L01XL04.

Werkingsmechanisme

Tisagenlecleucel is een autologe, immunocellulaire kankertherapie waarbij de eigen T-cellen van een patiënt worden geherprogrammeerd met een transgen dat codeert voor een chimere antigeenreceptor (CAR) om cellen die CD19 tot expressie brengen te identificeren en te elimineren. De CAR bestaat uit een murien antilichaamfragment met één keten die CD19 herkent en gefuseerd is met intracellulaire signaleringsdomeinen van 4-1BB (CD137) en CD3 zèta. De component CD3 zèta is cruciaal voor het initiëren van T-celactivatie en antitumoractiviteit, terwijl 4-1BB de expansie en persistentie van tisagenlecleucel versterkt. Na binding aan cellen die CD19 tot expressie brengen geeft de CAR een signaal af dat de expansie van T-cellen en de persistentie van tisagenlecleucel bevordert.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Acute lymfoblastaire leukemie (ALL)

De veiligheid en werkzaamheid van Kymriah-behandeling bij pediatrische en jongvolwassen patiënten tot en met de leeftijd van 25 jaar, met recidiverende of refractaire (r/r) B-cel ALL werden geëvalueerd bij in totaal 203 patiënten in één pivotaal (B2202, n=79) en twee ondersteunende (B2205J, N=64, en B2101J, N=60) open-label, enkelarmige fase I/II-onderzoeken. Bij alle patiënten werd materiaal via leukaferese afgenomen en gecryopreserveerd voor of tijdens inclusie in het onderzoek.

Het pivotale onderzoek B2202 (ELIANA) is een multicenter, enkelarmig fase II-onderzoek met pediatrische en jongvolwassen patiënten met r/r B-cel ALL. Van de 97 geïncludeerde patiënten, kregen er 79 een infusie met Kymriah; voor 8 patiënten (8%) kon Kymriah niet geproduceerd worden; redenen voor het stoppen van de behandeling vóór Kymriah-infusie omvatten overlijden (n=7, 7%) of bijwerkingen (n=3, 3%) tijdens het wachten op productie van Kymriah in het klinisch onderzoek. De mediane duur van de follow-up van het onderzoek, gedefinieerd als de tijd vanaf de Kymriah-infusie tot de datum van voltooiing of stopzetting van de follow-up voorafgaand aan de data cut-off-datum, was 16,0 maanden (bereik: 0,4-34,4). De mediane tijd tussen de Kymriah-infusie en de data cut-off-datum was 24,2 maanden (bereik: 4,5-35,1). Het onderzoek loopt nog.

Belangrijke informatie over de uitgangssituatie voor geïncludeerde en geïnfundeerde patiënten is weergegeven in tabel 3. De meerderheid van de patiënten (69/79, 87%) kreeg overbruggingsmedicatie in afwachting van Kymriah. In totaal kregen 76 van de 79 patiënten (96%) die de Kymriah-infusie ontvingen ook lymfodepletie-chemotherapie na inclusie en voor infusie van een enkele dosis Kymriah (zie rubriek 4.2 voor de voorwaarde voor lymfodepletie-chemotherapie).

Tabel 3 Onderzoek B2202: Informatie over de uitgangssituatie in de geïncludeerde en geïnfundeerde patiëntenpopulatie

	Geïncludeerd N=97 n (%)	Geïnfundeerd N=79 n (%)
Leeftijd (jaar)		
Gemiddelde (standaarddeviatie)	12 (5,48)	12 (5,38)
Mediaan (minimum – maximum)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
Leeftijdscategorie (jaar) - n (%)		
<10 jaar	40 (41,2)	32 (40,5)
≥10 jaar en <18 jaar	40 (41,2)	33 (41,8)
≥18 jaar	17 (17,5)	14 (17,7)
Geslacht - n (%)		
Man	54 (55,7)	45 (57,0)
Vrouw	43 (44,3)	34 (43)
Ziektestatus - n (%)		
Primair refractair ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
Recidiverende ziekte ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Eerdere stamceltransplantatie - n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ Primair refractair: nooit een morfologische complete remissie (CR) gehad voorafgaand aan het onderzoek;		
² Recidiverende ziekte: had ten minste één recidief voorafgaand aan het onderzoek.		

De werkzaamheid werd vastgesteld aan de hand van het primaire eindpunt, namelijk het algehele-remissiepercentage (*overall remission rate*; ORR), dat de beste algehele respons als complete remissie (CR) of complete remissie met onvolledig herstel van het bloedbeeld (*CR with incomplete blood count recovery*; CRi) binnen 3 maanden post-infusie omvat, vastgesteld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee*; IRC), evenals aan de hand van secundaire eindpunten, die de duur van remissie (*duration of remission*; DOR) en het aantal patiënten dat CR of CRi bereikte met minimale restziekte (*minimal residual disease*; MRD) <0,01%, bepaald via flowcytometrie (MRD-negatief), omvatten. Zie tabel 4 voor de werkzaamheidsresultaten van dit onderzoek. ORR was vergelijkbaar in alle subgroepen. Acht patiënten (10,1%) die CR/CRi bereikten na Kymriah-infusie, ondergingen hematopoëtische stamceltransplantatie tijdens remissie waarvan 6 patiënten (7,6%) in remissie binnen de eerste 6 maanden na de infusie tot transplantatie overgingen. Kymriah werd toegediend in een centrum gekwalificeerd voor de toediening van Kymriah bij zowel gehospitaliseerde als ambulante patiënten.

Tabel 4 Onderzoek B2202: werkzaamheidsresultaten bij pediatrie en jongvolwassen patiënten met recidiverende/refractaire B-cel acute lymfoblastaire leukemie (ALL)

Primair eindpunt	Geïnccludeerde patiënten N=97	Geïnfundeerde patiënten N=79
Algehele-remissiepercentage (ORR)^{1,2}, n (%) 95%-BI	65 (67,0) (56,7; 76,2) p<0,0001	65 (82,3) (72,1; 90,0) p <0,0001
CR ³ , n (%)	49 (90,5)	49 (62,0)
CRi ⁴ , n (%)	16 (16,5)	16 (20,3)
Belangrijkst secundair eindpunt	N=97	N=79
CR of CRi met MRD-negatief beenmerg ^{5,6} , n (%) 95%-BI	64 (66,0) (55,7; 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6; 89,0) p <0,0001
Duur van remissie (DOR)⁷	N=65	N=65
% kans op 'event free' op 12 maanden	66,3	66,3
% kans op 'event free' op 18 maanden	66,3	66,3
Mediaan (maanden) (95%-BI)	Niet bereikt (20,0; NE ⁹)	Niet bereikt (20,0; NE)
Ander secundair eindpunt	N=97	N=79
Algehele overleving (OS) ⁸		
% overlevingskans op 12 maanden	69,8	76,4
% overlevingskans op 24 maanden	56,9	66,3
Mediaan (maanden) (95%-BI)	Niet bereikt (19,4; NE)	Niet bereikt (28,2; NE)
¹	Vereist dat remissiestaat ten minste 28 dagen aanhoudt zonder klinische aanwijzingen voor recidief.	
²	Nominale eenzijdige exacte p-waarde gebaseerd op H0: ORR ≤20% vs. Ha: ORR >20%	
³	CR (complete remissie) werd gedefinieerd als <5% blasten in het beenmerg, circulerende blasten in het bloed moet <1% zijn, geen bewijs van extramedullaire ziekte, en volledig herstel van het perifere bloedbeeld (bloedplaatjes >100.000/μl en absoluut aantal neutrofielen [<i>absolute neutrophil count</i> ; ANC] >1.000/μl) zonder bloedtransfusie.	
⁴	CRi (complete remissie met onvolledig herstel van het bloedbeeld) werd gedefinieerd als <5% blasten in het beenmerg, aantal circulerende blasten in het bloed moet <1% zijn, geen bewijs van extramedullaire ziekte, en zonder volledig herstel van het perifere bloedbeeld met of zonder bloedtransfusie.	
⁵	MRD (minimale restziekte) negatief werd gedefinieerd als MRD aan de hand van flowcytometrie <0,01%.	
⁶	Nominale eenzijdige exacte p-waarde gebaseerd op H0: percentage MRD-negatieve remissie ≤15% vs. Ha: >15%.	
⁷	DOR werd gedefinieerd als de tijd vanaf het begin van CR of CRi tot recidief of overlijden als gevolg van onderliggende indicatie, wat zich het eerst voordoet (N=65).	
⁸	OS werd gedefinieerd als de tijd vanaf de dag van de Kymriah-infusie tot de dag van overlijden ongeacht de oorzaak voor geïnfundeerde patiënten en de tijd vanaf de dag van inclusie tot de dag van overlijden ongeacht de oorzaak voor geïnccludeerde patiënten.	
⁹	Niet te schatten (<i>not estimable</i> ; NE)	

De gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (*health-related quality of life*; HRQoL) werd geëvalueerd aan de hand van PedsQL- en EQ-5D-vragenlijsten die werden ingevuld door patiënten van 8 jaar en ouder (n=61). Bij de patiënten die de vragenlijsten hadden ingevuld (n=51), was de gemiddelde (SD) verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de totaalscore van PedsQL 13,1 (13,45) in maand 3; 15,4 (16,81) in maand 6 en 25,0 (19,09) in maand 12. De gemiddelde (SD) verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de VAS-score van de EQ-5D was 16,0 (16,45) in maand 3, 15,3 (18,33) in maand 6 en 21,7 (17,14) in maand 12. Dit duidt op een algehele klinisch relevante verbetering in HRQoL na Kymriah-infusie.

Het ondersteunende onderzoek B2205J (ENSIGN) was een multicenter, enkelarmig fase II-onderzoek bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met r/r B-cel ALL. De onderzoekspopulatie en de geïncludeerde patiëntenpopulaties waren vergelijkbaar met die van het pivotale onderzoek B2202. Het belangrijkste verschil tussen de twee onderzoeken was de definitie van het primaire werkzaamheidseindpunt ORR, dat werd gemeten binnen 6 maanden na Kymriah-infusie in onderzoek B2205J tegenover 3 maanden in het pivotale onderzoek. Van de 75 deelnemende patiënten kregen er 64 een infuus met Kymriah; voor 5 patiënten (6,7%) kon Kymriah niet geproduceerd worden en 6 patiënten (8,0%) stierven voordat Kymriah-infusie kon plaatsvinden. De mediane duur van de follow-up van het onderzoek, gedefinieerd als de tijd vanaf de Kymriah-infusie tot de datum van voltooiing of stopzetting van de follow-up voorafgaand aan de data cut-off-datum in de uiteindelijke analyses, was 12,2 maanden (bereik: 0,4-49,3). De mediane tijd tussen de Kymriah-infusie en de data cut-off-datum was 31,7 maanden (spreiding: 17,6-56,0).

De mediane leeftijd van de geïncludeerde patiënten was 12,5 jaar (bereik: 3 tot 25), er waren 34 (53,1%) vrouwelijke- en 30 (46,9%) mannelijke patiënten, 10,9% van de patiënten had een primaire refractaire ziekte, 89,1% had een recidiverende ziekte en 43,8% had ten minste één eerdere hematopoëtische stamceltransplantatie gehad. De ziektekenmerken bij baseline waren bij de geïncludeerde patiënten vergelijkbaar met betrekking tot leeftijd (mediane leeftijd 13,0 jaar, bereik: 3 tot 25), geslacht (46,7% vrouwelijk en 53,3% mannelijk), primaire ongevoeligheid (10,7%) en eerdere transplantatievoorgeschiedenis (42,7%). De meerderheid van de geïncludeerde patiënten (57/64, 89,1%) kreeg overbruggende chemotherapie in afwachting van Kymriah. In totaal kregen 60 van de 64 patiënten (93,8%) die een Kymriah-infusie kregen ook lymfodepletie-chemotherapie na opname en voorafgaand aan de infusie van een enkele dosis Kymriah.

De werkzaamheid werd vastgesteld aan de hand van het primaire eindpunt van het ORR, inclusief de beste algehele respons als CR of CRi die ten minste 28 dagen standhielden binnen 6 maanden post-infusie, zoals vastgesteld door IRC-beoordeling, evenals aan de hand van secundaire eindpunten waaronder DOR, het percentage patiënten dat CR of CRi bereikte met MRD-negatieve ziektestatus en OS. Bij de geïncludeerde patiënten werd ORR aangetoond bij 45 patiënten (70,3%; 59,4% CR en 10,9% CRi). CR/CRi met MRD-negatief beenmerg werd gemeld bij 43 patiënten (67,2%). De mediane DOR werd niet bereikt en na 12 maanden was de kans zonder voorvallen te zijn 70,5%. De overlevingskans na 24 maanden was 54,7%, en de mediane OS werd geschat op 29,9 maanden (95%-BI: 15,1; 42,4). De OS-resultaten werden bevestigd in een geüpdatete OS-analyse (d.w.z. mediane OS 29,9 maanden [95%-BI: 15,2, NE] met 57,6% overlevingskans na 24 maanden; met een mediane follow-up voor OS van 25,9 maanden), met inbegrip van patiënten die naar een afzonderlijk langlopend follow-uponderzoek overgingen. Bij zeven patiënten (10,9%) die CR/CRi bereikten na Kymriah-infusie werd tijdens het onderzoek tot hematopoëtische stamceltransplantatie overgegaan terwijl ze in remissie waren; bij 5 van hen (7,8%) werd binnen de eerste 6 maanden na infusie tot transplantatie overgegaan. Gemelde werkzaamheidsresultaten voor de geïncludeerde patiënten (n = 75) tonen een ORR aan van 60,0% (50,7% CR en 9,3% CRi; 57,3% met MRD-negatief beenmerg). De gerapporteerde totale overleving in de geïncludeerde populatie is in overeenstemming met die in de geïncludeerde populatie.

Speciale populaties

Er werd geen verschil in werkzaamheid of veiligheid waargenomen tussen patiënten uit verschillende leeftijdssubgroepen.

Patiënten met actieve CZS-leukemie

Van vier patiënten met actieve CZS-leukemie (i.e. CNS-3), geïncludeerd in onderzoek B2101J, kregen drie patiënten cytokine-release-syndroom (graad 2-4) en voorbijgaande neurologische abnormaliteiten (graad 1-3) die verdwenen binnen 1-3 maanden na infusie. Eén patiënt overleed ten gevolge van progressie van de ziekte en de overige drie patiënten bereikten een CR of CRi en zijn 1,5-2 jaar na infusie nog in leven.

Diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL)

De veiligheid en werkzaamheid van Kymriah-behandeling bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), die ≥ 2 lijnen van chemotherapie hebben ontvangen, waaronder rituximab en een anthracycline, of die recidiveerden na autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT), werden beoordeeld in een open-label, enkelarmig hoofdonderzoek. Patiënten met T-celrijk/histiocytenrijk grootcellig B-cellymfoom (THRBCL), primair cutaan grootcellig B-cellymfoom, primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL), EBV-positief DLBCL bij ouderen, Richter's transformatie, en Burkitt-lymfoom werden niet geïncludeerd in onderzoek C2201.

Het pivotale onderzoek C2201 (JULIET) is een multicenter, enkelarmig fase II-onderzoek bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair DLBCL. Van de 167 geïncludeerde patiënten kregen 115 patiënten de infusie met Kymriah. Ongeveer 31% van de patiënten stopte met deelname aan het onderzoek vóór toediening van Kymriah. Voor 13 patiënten (8%) kon Kymriah niet geproduceerd worden. Andere redenen voor het stoppen van de behandeling vóór Kymriah-infusie omvatten overlijden (n=16; 10%), beslissing van de arts/progressie van de primaire aandoening (n=16; 10%), beslissing van de patiënt (n=2; 1%), protocoldeviatie (n=1; 1%) of bijwerkingen (n=4; 2%) tijdens het wachten op productie van Kymriah in het klinische onderzoek. De mediane duur van de follow-up van het onderzoek, gedefinieerd als de tijd vanaf de Kymriah-infusie tot de datum van voltooiing of stopzetting van de follow-up voorafgaand aan de data cut-off-datum, was 7,7 maanden (bereik: 0,4-50,0). De mediane tijd vanaf de Kymriah-infusie tot de data cut-off-datum was 40,3 maanden (bereik: 24,0-52,6). Het onderzoek loopt nog.

Belangrijke informatie over de uitgangssituatie voor geïncludeerde en geïnfundeerde patiënten is weergegeven in tabel 5. Bij alle patiënten werd startmateriaal via leukaferese afgenomen en gecryopreserveerd voor of tijdens inclusie in het onderzoek. De meeste patiënten (103/115, 90%) kregen overbruggingsmedicatie voor het stabiliseren van de aandoening. De behandelend arts besliste over het type en de duur van de overbruggingsmedicatie. 107/115 patiënten (93%) kregen lymfodepletie-chemotherapie voorafgaand aan de infusie met Kymriah. Kymriah werd gegeven als een enkelvoudige dosis ($0,6-6,0 \times 10^8$ CAR-positieve levensvatbare T-cellen) via intraveneuze infusie in een gekwalificeerd centrum voor de behandeling met Kymriah aan zowel gehospitaliseerde als ambulante patiënten.

Tabel 5 Onderzoek C2201: Informatie over de uitgangssituatie in de geïncludeerde en geïnfundeerde patiëntenpopulatie

	Geïncludeerd N=167 n (%)	Geïnfundeerd N=115 n (%)
Leeftijd (jaar)		
Gemiddelde (standaarddeviatie)	56 (12,9)	54 (13,1)
Mediaan (minimum – maximum)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Leeftijdscategorie (jaar) - n (%)		
<65 jaar	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 jaar	47 (28,1)	26 (22,6)
Geslacht - n (%)		
Man	105 (62,9)	71 (61,7)
Vrouw	62 (37,1)	44 (38,3)
Eerdere hematopoëtische stamceltransplantatie (SCT) - n (%)		
Nee	93 (55,7)	59 (51,3)
Ja	74 (44,3)	56 (48,7)
Stadium-III/IV ziekte bij start van het onderzoek - n (%)		
Nee	36 (21,6)	27 (23,5)
Ja	131 (78,4)	88 (76,5)
Aantal eerdere lijnen van antineoplastische therapie – n (%)		
1	6 (3,6)	5 (4,3)
2	73 (43,7)	51 (44,3)
3	52 (31,1)	36 (31,3)
≥4	36 (21,6)	23 (20,0)
Ziektestatus - n (%)		
Refractair op de laatste lijn van therapie	98 (58,7)	63 (54,8)
Recidief op de laatste lijn van therapie	69 (41,3)	52 (45,2)

De werkzaamheid van Kymriah werd beoordeeld aan de hand van het primaire eindpunt, het beste algehele-responspercentage (*overall response rate*; ORR), dat bestaat uit complete respons (CR) en partiële respons (PR) vastgesteld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC) evenals secundaire eindpunten zoals duur van de respons (tabel 6).

Tabel 6 Onderzoek C2201: werkzaamheidsresultaten bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-celmyeloom (DLBCL) na twee of meer lijnen van systemische therapie

	Geïnccludeerde patiënten N=167	Geïnfundeerde patiënten N=115
Primair eindpunt¹	N=147	N=99
Algehele-responspercentage (ORR) (CR+PR)², n (%), 95%-BI	54 (36,7) (28,9; 45,1)	54 (54,5) (44,2; 64,6)
CR, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
PR, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Respons op maand 3	N=147	N=99
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Respons op maand 6	N=147	N=99
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Duur van de respons (DOR)³	N=54	N=54
Mediaan (maanden) (95%-BI)	Niet bereikt (10,0; NE ⁵)	Niet bereikt (10,0; NE ⁵)
% kans op recidiefvrij op 12 maanden	63,4	63,4
% kans op recidiefvrij op 18 maanden	63,4	63,4
% kans op recidiefvrij op 24 maanden	60,8	60,8
% kans op recidiefvrij op 30 maanden	60,8	60,8
Andere secundaire eindpunten	N=167	N=115
Algehele overleving (OS)⁴		
% overlevingskans op 12 maanden	41,0	48,2
% overlevingskans op 24 maanden	33,3	40,4
% overlevingskans op 36 maanden	29,0	36,2
Mediaan (maanden) (95%-BI)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)
¹	Het primaire eindpunt werd geanalyseerd bij alle patiënten voor wie Kymriah werd vervaardigd in de productiefaciliteit van Novartis in de Verenigde Staten.	
²	ORR is het percentage patiënten met als beste algehele respons (<i>best overall response</i> ; BOR) een CR of PR op basis van de Lugano-responscriteria (Cheson 2014); aan patiënten die geen infusie ontvingen werd BOR=onbekend toegekend (d.w.z. non-responders).	
³	DOR werd gedefinieerd als het moment dat CR of PR tot recidief of overlijden als gevolg van DLBCL werd bereikt, wat zich het eerst voordeed.	
⁴	OS werd gedefinieerd als de tijd vanaf de dag van de Kymriah-infusie tot de dag van overlijden ongeacht de oorzaak (N=115) en tijd vanaf de dag van inclusie tot de dag van overlijden ongeacht de oorzaak voor geïnccludeerde patiënten (N=167).	
⁵	Niet te schatten (<i>not estimable</i> ; NE).	

Van de 41 patiënten die CR bereikten, hadden 16 patiënten aanvankelijk een algehele ziekterespons van PR die na verloop van tijd verbeterde tot CR; de meeste patiënten (13/16) bereikten conversie van PR naar CR binnen 6 maanden na tisagenlecleucelinfusie. ORR was consistent in alle subgroepen.

Folliculair lymfoom (FL)

De veiligheid en werkzaamheid van de behandeling met Kymriah bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) folliculair lymfoom (FL) werden beoordeeld in een open label, multicenter, eenarmig, fase II-onderzoek (E2202, N=97).

Het pivotale onderzoek E2202 (ELARA) omvatte patiënten die ongevoelig waren voor of recidiveerden binnen 6 maanden na afloop van een tweede of latere lijn van systemische therapie (inclusief een anti-CD20-antilichaam en een alkylarend middel), recidiveerden tijdens of binnen 6 maanden na afloop van anti-CD20-antilichaamonderhoudstherapie na ten minste twee therapielijnen, of recidiveerden na autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT). Het onderzoek sloot patiënten uit met actieve of ernstige infecties, getransformeerd lymfoom of andere agressieve lymfomen, inclusief patiënten met FL graad 3b, patiënten die eerder allogene HSCT hadden gekregen of ziekte hadden met actieve CZS-betrokkenheid.

Van de 98 patiënten die waren geïncludeerd en leukaferese ondergingen, kregen 97 patiënten infusie met Kymriah. Eén patiënt bereikte een volledige respons voor de infusie, wat werd toegeschreven aan de voorafgaande laatste behandellijn en werd vervolgens uitgesloten van het onderzoek op besluit van de arts voordat de infusie plaatsvond. Bij alle patiënten werden leukafereseproducten verzameld en gecryopreserveerd voorafgaand aan of tijdens inclusie in het onderzoek. Kymriah werd geleverd voor alle geïncludeerde patiënten. De mediane duur van onderzoeksfollow-up, gedefinieerd als de tijd vanaf de Kymriah-infusie tot de datum van afloop of stopzetting van de follow-up op het moment van gegevensverzameling, was 18,6 maanden (bereik: 1,8-29,9). De mediane tijd vanaf Kymriah-infusie tot het moment van gegevensverzameling was 20,8 maanden (bereik: 14,4-29,9). Het onderzoek loopt nog.

Van de 97 patiënten die Kymriah kregen toegediend, hadden 94 patiënten meetbare ziekte op baseline volgens de Independent Review Committee (IRC) en werden opgenomen in de werkzaamheidsanalyse (EAS).

De belangrijkste baseline-informatie voor de geïncludeerde set en EAS wordt weergegeven in Tabel 7. Ongeveer de helft van de patiënten (44/94; 47%) ontving overbruggingstherapie voor ziektestabilisatie tussen leukaferese en toediening van Kymriah en alle patiënten kregen lymfodepletie-therapie. Voor alle geïncludeerde patiënten werd Kymriah toegediend als eenmalige dosis intraveneuze infusie in een gekwalificeerd behandelcentrum in klinische of poliklinische setting (18%).

Tabel 7 Onderzoek E2202: Baseline-informatie over de geïncludeerde en EAS-patiëntenpopulaties

	Geïncludeerd N=98 n (%)	EAS* N=94 n (%)
Leeftijd (jaar)		
Gemiddelde (standaarddeviatie)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Mediaan (minimum – maximum)	57,5 (29-73)	57,0 (29-73)
Leeftijdscategorie (jaar) – n (%)		
<65 jaar	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 jaar	24 (24,5)	24 (25,5)
Geslacht – n (%)		
Man	65 (66,3)	64 (68,1)
Vrouw	33 (33,7)	30 (31,9)
Stadium-III/IV ziekte bij aanvang onderzoek – n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Hoge FLIPI score¹ – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Hoge tumorlast op baseline² – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Aantal eerdere lijnen van antineoplastische therapie – n (%)		
2	24 (24,5)	24 (25,5)
3	21 (21,4)	19 (20,2)
4	25 (25,5)	24 (25,5)
≥5	28 (28,6)	27 (28,7)
Mediaan (minimum – maximum)	4,0 (2,0 - 13,0)	4,0 (2,0 - 13,0)
Ziektestatus – n (%)		
Ongevoelig voor de laatste therapielijijn	76 (77,6)	74 (78,7)
Terugval naar de laatste therapielijijn	17 (17,3)	17 (18,1)
Dubbel refractair³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Progressie van de ziekte binnen 24 maanden (POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Eerdere hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Eerdere PI3K-remmer – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)
* Geïnfundeerde patiënten die meetbare ziekte hadden op baseline volgens de onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC) en zijn opgenomen in de werkzaamheidsanalyseset.		
¹ FLIPI bevat 5 gelabelde prognostische factoren; FLIPI = som (waarbij prognostische factor = 'Ja'); Laag: aan 0-1 criteria voldaan; intermediair: aan 2 criteria voldaan; hoog: 3 aan of meer voldaan.		
² Hoge tumorlast gedefinieerd door IRC als een nodale of extranodale tumormassa met een diameter van >7 cm of betrokkenheid van ten minste 3 nodale plaatsen, elk met een diameter >3 cm bepaald met radiologie.		
³ Dubbel refractair wordt gedefinieerd als patiënten die niet reageerden of recidiveerden binnen 6 maanden na behandeling met anti-CD20 en alkylerende middelen, ongeacht welk regime.		
⁴ POD24: proefpersonen met primaire refractaire ziekte of ziekteprogressie binnen 24 maanden na aanvang van een eerstelijns anti-CD20-mAb-bevattende behandeling.		

De werkzaamheid werd beoordeeld aan de hand van het primaire eindpunt van het complete responspercentage (CRR), geregistreerd vanaf infusie tot progressieve ziekte of start van nieuwe therapie. CRR werd bepaald door IRC op basis van de Lugano classificatiecriteria (Cheson 2014). Secundaire eindpunten waren onder meer het totale responspercentage (ORR), de duur van de respons (DOR), de progressievrije overleving (PFS) en de totale overleving (OS). De mediane tijd van inclusie tot infusie was 46 dagen (bereik: 23 tot 127). De eerste beoordeling van de ziekte stond gepland op maand 3 na de infusie.

Tabel 8 Onderzoek E2202: werkzaamheidsresultaten bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair folliculair lymfoom (FL) na twee of meer lijnen van therapie

	Geïnccludeerde patiënten N=98	EAS-patiënten* N=94
Complete responspercentage (CRR)¹, volgens IRC n (%) 95%-BI	67 (68,4) (58,2; 77,4)	65 (69,1) (58,8; 78,3)
Algehele responspercentage (ORR)², volgens IRC n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Duur van de respons (DOR)³, volgens IRC	N=84	N=81
Mediaan (maanden) (95%-BI)	NE (20,9; NE)	NE (15,6; NE)
% kans op recidiefvrij op 9 maanden (95%-BI)	75,9 (64,8; 83,9)	76,2 (64,9; 84,3)
BI=Betrouwbaarheidsinterval, NE=Niet in te schatten		
* Geïncfundeerde patiënten die meetbare ziekte hadden bij baseline volgens de onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC) zijn opgenomen in de werkzaamheidsanalyse.		
¹ Het primaire eindpunt was CRR volgens IRC op basis van de Lugano-responscriteria (Cheson 2014) en was gedefinieerd als het percentage patiënten met een complete respons (CR) als beste algehele respons (BOR). De niet-geïncfundeerde patiënt werd behandeld als een non-responder.		
² ORR werd gedefinieerd als het percentage patiënten met een BOR van CR of partiële respons (PR). De niet-geïncfundeerde patiënt werd behandeld als een non-responder.		
³ DOR werd gedefinieerd als de tijd vanaf het bereiken van CR of PR tot recidief of overlijden als gevolg van FL, wat zich het eerst voordoet.		

Alle responders bereikten hun eerste respons (CR of PR) bij de eerste beoordeling van de ziekte na de infusie, op 3 maanden. Van de 65 patiënten die uiteindelijk een CR bereikten, hadden 15 patiënten (16%) aanvankelijk een PR. De meerderheid van de patiënten converteerden binnen 6 maanden na de infusie van PR naar CR. Geen enkele patiënt die Kymriah-infusie ontving, onderging een transplantatie terwijl deze een respons had (CR of PR).

De kans dat een patiënt ≥ 9 maanden in respons blijft (DOR) was 76% (95%-BI: 64,9; 84,3), terwijl de kans voor patiënten die CR bereikten, ≥ 9 maanden respons te behouden, 87% was (95%-BI: 75,6; 93,3).

Subgroepanalyses lieten een over het algemeen consistente CRR zien in alle subgroepen, inclusief de volgende prognostische subgroepen met hoog risico: hoge FLIPI-score (CRR van 63%), eerdere HSCT (CRR van 66%), POD24 (CRR van 59%) en dubbel refractair zijn (CRR van 66%).

Speciale populaties

Er zijn onvoldoende gegevens om te beoordelen of er verschillen zijn in werkzaamheid of veiligheid tussen patiënten uit verschillende leeftijdssubgroepen, ook al is de ervaring van klinische werkzaamheid en veiligheid bij ouderen met DLBCL en FL boven een leeftijd van 65 jaar (23% en 24,7% van de onderzoekspopulatie voor respectievelijk DLBCL en FL) vergelijkbaar met die van de hele populatie.

Pediatrische patiënten

Onderzoek B2401

Er is een observationeel onderzoek (B2401) uitgevoerd om langetermijngegevens over de veiligheid en werkzaamheid te verzamelen bij patiënten die geïnfundeerd werden met tisagenlecleucel uit de registers van het Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) en de European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Het onderzoek omvatte 617 (CIBMTR: 570; EBMT: 47) pediatrische en jonge volwassen patiënten met r/r B-cel ALL op het moment van de data cut-off. De productie van Kymriah was haalbaar voor patiënten jonger dan 3 jaar en met een laag gewicht; 43 patiënten (CIBMTR: 40, EBMT: 3) waren jonger dan 3 jaar op het moment van infusie. De mediane tijd van Kymriah-infusie tot de datum van data cut-off van de pediatrische en jonge volwassen patiënten met r/r B-cel ALL was 11,8 maanden voor CIBMTR en 9,0 maanden voor EBMT.

Bij de patiënten jonger dan 3 jaar die in de werkzaamheidsset waren opgenomen (n=33), werd CR (inclusief CRi) als BOR gemeld voor 26 patiënten (78,8%) (95%-BI: 61,1; 91,0) en alle 15 patiënten in CR (inclusief CRi) en met gerapporteerde MRD-gegevens waren MRD-negatief tijdens de follow-up. Het geschatte DOR percentage op maand 12 was 62,7% (95%-BI: 35,0; 81,3).

De algemene veiligheidservaring bij patiënten jonger dan 3 jaar met r/r B-cel ALL was over het algemeen consistent met het bekende veiligheidsprofiel van tisagenlecleucel.

Onderzoek C2202

Een fase II-onderzoek van tisagenlecleucel (C2202, BIANCA) werd uitgevoerd bij 33 geïnfundeerde patiënten met recidiverend of refractair rijp B-cel-lymfoom (NHL) bij kinderen en adolescenten. Van de 33 patiënten die met tisagenlecleucel waren geïnfundeerd, hadden 28 patiënten (24 patiënten in de leeftijd van 3-17 jaar en 4 patiënten in de leeftijd van 20-22 jaar) vóór de infusie een meetbare ziekte en zijn ze opgenomen in de EAS (*efficacy analysis set*).

De EAS omvatte patiënten met Burkitt-lymfoom (n=15), diffuus grootcellig B-cellymfoom (n=8), primair mediastinaal B-cellymfoom (n=3), grijszonelymfoom (n=1) en hooggradig lymfoom met MYC en BCL2 herschikkingen (n=1). Bij deze patiënten was de mediane leeftijd 14,0 jaar (spreiding: 3 tot 22), 9 (32,1%) waren vrouwen en 19 (67,9%) waren mannen. Het mediane aantal eerdere behandelingslijnen was 1 (spreiding:1-3), 17,9% van de patiënten had één eerdere hematopoëtische stamceltransplantatie. Op één na kregen alle patiënten (96,4%) overbruggingschemotherapie in afwachting van tisagenlecleucel. Patiënten kregen de goedgekeurde dosis tisagenlecleucel voor de pediatrische ALL-indicatie.

Resultaten in de EAS lieten een ORR zien van 32,1% (95%-BI: 15,9; 52,4), met een CR van 7,1%. Subgroepanalyse toonde een lagere ORR aan bij patiënten met Burkitt-lymfoom (20%, 95%-BI 4,3; 48,1) in vergelijking met patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (37,5%, 95%-BI: 8,5; 75,5) of andere diagnoses in het onderzoek (60,0%, 95%-BI: 14,7; 94,7).

De algemene veiligheidservaring bij pediatrische en jonge volwassen patiënten met CD19+ r/r rijpere B-cel NHL, geïnfundeerd met tisagenlecleucel in onderzoek C2202, was consistent met het bekende veiligheidsprofiel van tisagenlecleucel. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen waargenomen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Kymriah in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten onder de behandeling van B-cel lymfoblataire lymfomen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na infusie van Kymriah bij pediatrie en jongvolwassen patiënten met r/r B-cel ALL, r/r DLBCL- en r/r FL-patiënten, vertoonde tisagenlecleucel gewoonlijk een eerste snelle expansie gevolgd door een tragere bi-exponentiële afname. Voor alle indicaties wordt een hoge interindividuele variabiliteit gezien voor de *in-vivo*-blootstellingsparameters (AUC_{0-28d} en C_{max}).

Cellulaire kinetiek bij pediatrie en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL

In tabel 9 hieronder wordt een samenvatting van de cellulaire kinetische parameters van tisagenlecleucel bij pediatrie en jongvolwassen B-cel ALL-patiënten gegeven. De maximale expansie (C_{max}) was ongeveer 1,6 maal hoger bij CR/CRi-patiënten (n=103) vergeleken met niet-responderende (NR) patiënten (n=10) gemeten door middel van qPCR. Vertraagde en lagere expansie werd waargenomen bij NR-patiënten (n=12) vergeleken met CR/Cri-patiënten (n=105).

Tabel 9 Cellulaire kinetische parameters van tisagenlecleucel bij pediatrie en jongvolwassen patiënten met r/r B-cel ALL (onderzoek B2202 en B2205J)

Parameter	Samenvattende statistieken	Responderende patiënten (CR/CRi) N=105	Niet-responderende patiënten (NR) N=12
C_{max} (kopieën/ μ g)	Geometrisch gemiddelde (CV%), n	35.300 (154,0), 103	21.900 (80,7), 10
T_{max}^{\ddagger} (dag)	Mediaan [min; max], n	9,83 [5,70;27,8], 103	20,1 [12,6;62,7], 10
AUC_{0-28d} (kopieën/ μ g*dag)	Geometrisch gemiddelde (CV%), n	309.000 (178,1), 103	232.000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (dag)	Geometrisch gemiddelde (CV%), n	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
T_{last}	Mediaan [min; max], n	166 [20,9; 916], 103	28,8 [26,7; 742], 9

Cellulaire kinetiek bij volwassen DLBCL-patiënten

In tabel 10 hieronder wordt een samenvatting van de cellulaire kinetische parameters van tisagenlecleucel bij DLBCL-patiënten gegeven.

Tabel 10 Cellulaire kinetische parameters van tisagenlecleucel bij r/r DLBCL-patiënten

Parameter	Samenvattende statistieken	Responderende patiënten (CR en PR) N=43	Niet-responderende patiënten (SD/PD/onbekend) N=72
C_{max} (kopieën/ μ g)	Geometrisch gemiddelde (CV%), n	5.840 (254,3), 43	5.460 (326,89), 65
T_{max} (dag)	Mediaan [min; max], n	9,00 [5,78; 19,8], 35	8,84 [3,04; 27,7], 65
AUC_{0-28d} (kopieën/ μ g*dag)	Geometrisch gemiddelde (CV%), n	61.200 (177,7), 40	67.000 (275,2), 56
$T_{1/2}$ (dag)	Geometrisch gemiddelde (CV%), n	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
T_{last}	Mediaan [min; max], n	551 [17,1; 1030], 43	61,4 [19,8; 685], 56

Cellulaire kinetiek bij FL-patiënten

Een samenvatting van de cellulaire kinetische parameters van tisagenlecleucel bij FL-patiënten per BOR wordt gegeven in Tabel 11 hieronder.

De geometrisch gemiddelde AUC_{0-28d} -waarde van responders was 2,9 maal hoger dan voor non-responders, terwijl de geometrisch gemiddelde C_{max} -waarde 2,1 maal hoger was bij responders in vergelijking met non-responders.

Tabel 11 Cellulaire kinetische parameters van tisagenlecleucel bij r/r FL-patiënten

Parameter	Samenvattende statistieken	Responderende patiënten (CR en PR) N=81	Niet-responderende patiënten (SD/PD) N=12
C_{max} (kopieën/microgram)	Geometrisch gemiddelde (CV%), n	6280 (331), 67	3000 (1190), 8
T_{max} (dag)	Mediaan [min; max], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
AUC_{0-28d} (kopieën/microgram*dag)	Geometrisch gemiddelde (CV%), n	57500 (261), 66	20100 (18100), 7
$T_{1/2}$ (dag)	Geometrisch gemiddelde (CV%), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
T_{last} (dag)	Mediaan [min; max], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

Biodistributie

Bij pediatrie en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL is aanwezigheid van tisagenlecleucel in het bloed en het beenmerg na 2 jaar aangetoond. De opname van tisagenlecleucel van bloed naar beenmerg was 47,2% op dag 28 terwijl op maand 3 en 6 de distributie van bloed naar beenmerg respectievelijk 68,3% en 69% was (Onderzoeken B2202 en B2205J). Tisagenlecleucel verplaatst zich ook naar cerebrospinaal vocht, waar het bij pediatrie en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL tot 1 jaar aanwezig blijft (onderzoek B2101J).

Bij volwassen DLBCL-patiënten (onderzoek C2201) is tisagenlecleucel tot 3 jaar teruggevonden in perifeer bloed en tot maand 9 in beenmerg bij patiënten met een complete respons. De opname van bloed naar beenmerg was bijna 70% op dag 28 en 50% op maand 3 bij patiënten met en zonder een respons.

Bij volwassen FL-patiënten (onderzoek E2202) is tisagenlecleucel gedurende tot 18 maanden teruggevonden in perifeer bloed en tot maand 3 in beenmerg bij patiënten met een complete respons. De verdeling van bloed ten opzichte van beenmerg was in beenmerg bijna 54% van dat aanwezig in bloed op maand 3 bij zowel patiënten met als zonder respons.

Eliminatie

Het eliminatieprofiel van Kymriah vertoont een bi-exponentiële afname in perifeer bloed en beenmerg.

Lineariteit/non-lineariteit

Er is geen duidelijke relatie tussen de dosis en AUC_{0-28d} of C_{max} .

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

De spreidingsdiagrammen van cellulaire kinetische parameters versus leeftijd (22 tot 76 jaar bij DLBCL-patiënten en 29 tot 73 jaar bij FL-patiënten) lieten geen relevant verband zien tussen cellulaire kinetische parameters (AUC_{0-28d} en C_{max}) en leeftijd.

Geslacht

Geslacht is niet geïdentificeerd als belangrijke factor die de expansie van tisagenlecleucel bij patiënten met B-cel ALL, DLBCL en FL beïnvloedt. In onderzoek B2202 waren er 43% vrouwelijke en 57% mannelijke patiënten die Kymriah kregen, in onderzoek C2201 kregen 38% vrouwelijke en 62% mannelijke patiënten Kymriah en in onderzoek E2202 waren er 34% vrouwelijke en 66% mannelijke patiënten die Kymriah kregen. Verder werd in onderzoek E2202 aangetoond dat de geometrische gemiddelden van de blootstellingsparameters (C_{max} en AUC_{0-28d}) respectievelijk 111% en 106% hoger waren bij vrouwelijke patiënten dan bij mannelijke patiënten. Echter, de interpretatie van expansie in relatie tot geslacht is lastig vanwege overlappende bereiken en hoge variabiliteit tussen proefpersonen.

Ras/ethniciteit

Er zijn beperkte gegevens dat ras/ethniciteit invloed zou hebben op de expansie van Kymriah bij pediatrie en jongvolwassen patiënten met ALL, DLBCL en FL. In onderzoek B2202 was 73,4% van de patiënten blank, 12,7% Aziatisch en 3,9% van andere etnische afkomst. In onderzoek C2201 was 85% van de patiënten blank, 9% Aziatisch, 4% zwart of Afro-Amerikaans en waren er 3 patiënten (3%) van wie het ras niet bekend was. In onderzoek E2202 waren er 75% Kaukasische, 13% Aziatische, 1% Afrikaanse patiënten en 10% van onbekend ras.

Lichaamsgewicht

Bij ALL-, DLBCL- en FL-patiënten lieten spreidingsdiagrammen van qPCR-parameters voor cellulaire kinetiek versus gewicht binnen alle gewichtsgroepen (ALL; 14,4 tot 137kg; DLBCL: 38,4 tot 186,7 kg; FL: 44,3 tot 127,7 kg) geen duidelijk verband zien tussen cellulaire kinetische parameters en gewicht.

Eerdere transplantatie

Eerdere transplantatie had geen invloed op de expansie/persistentie van Kymriah bij pediatrie en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL, volwassen DLBCL- of volwassen FL-patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De niet-klinische veiligheidsbeoordelingen van Kymriah betroffen de veiligheidsrisico's inzake potentiële ongecontroleerde celgroei van getransduceerde T-cellen *in vitro* en *in vivo* evenals dosisgerelateerde toxiciteit, biodistributie en persistentie. Op basis van deze onderzoeken werden dergelijke risico's niet geïdentificeerd.

Carcinogeniciteit en mutageniciteit

Genotoxiciteitsassays en carcinogeniteitsonderzoeken bij knaagdieren zijn niet geschikt voor het beoordelen van het risico op insertiemutagenese voor genetisch gemodificeerde celtherapieën. Er zijn geen alternatieve toereikende diermodellen beschikbaar.

In-vitro-expansie-onderzoeken met CAR-positieve T-cellen (Kymriah) van gezonde donoren en patiënten toonden geen bewijs voor transformatie en/of immortalisatie van T-cellen.

In-vivo-onderzoeken met immuungecompromitteerde muizen toonden geen verschijnselen van abnormale celgroei of verschijnselen van klonale celexpansie gedurende maximaal 7 maanden, wat de langste relevante observatieperiode voor modellen met immuungecompromitteerde muizen is. Een analyse van genomische insertielocaties van de lentivirale vector werd uitgevoerd op Kymriah-producten van 14 afzonderlijke donoren (12 patiënten en 2 gezonde vrijwilligers). Er waren geen aanwijzingen voor preferentiële integratie vlakbij belangrijke genen of preferentiële uitgroei van cellen die belangrijke integratielocaties bevatten.

Reproductietoxiciteit

Er werden geen niet-klinische veiligheidsonderzoeken uitgevoerd naar reproductietoxiciteit omdat er geen toereikend diermodel beschikbaar is.

Onderzoeken met juveniele dieren

Er werden geen toxiciteitsonderzoeken met juveniele dieren uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glucose
Natriumchloride
Humane albumineoplossing
Dextraan 40 voor injectie
Dimethylsulfoxide
Natriumgluconaat
Natriumacetaat
Kaliumchloride
Magnesiumchloride
Natrium-N-acetyltryptofanaat
Natriumcaprylaat
Aluminium
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

9 maanden

Het geneesmiddel moet onmiddellijk na ontdooien toegediend worden. Na ontdooien moet het product bij kamertemperatuur bewaard worden (20°C-25°C) en binnen 30 minuten geïnfundeed worden, inclusief eventuele onderbrekingen tijdens infusie, om de maximale levensvatbaarheid van het product te behouden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Kymriah moet worden bewaard en getransporteerd $\leq -120^{\circ}\text{C}$, bijvoorbeeld in een container voor cryogene opslag, in de dampfase van vloeibare stikstof en moet bevroren blijven totdat de patiënt klaar is voor de behandeling om ervoor te zorgen dat er levensvatbare cellen beschikbaar zijn voor toediening aan de patiënt. Ontdooid geneesmiddel mag niet opnieuw worden ingevroren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ontdooien, zie rubriek 6.3.

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

Infuuszak van ethyleenvinylacetaat (EVA) met polyvinylchloride (PVC) infuuslijnen en een luer-tussenstuk met spike die wordt afgesloten met een luer-lock afsluitdop en die ofwel 10–30 ml (infuuszakken van 50 ml) ofwel 30–50 ml (infuuszakken van 250 ml) celdispersie bevat.

Elke infuuszak wordt in een beschermende laag geplaatst.

Een individuele behandelingsdosis bestaat uit 1 of meer infuuszakken.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

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

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

Vorbereiding voorafgaand aan toediening

Vóór toediening moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke patiëntinformatie op de Kymriah infuuszakken en de bijbehorende documentatie. Het totale aantal toe te dienen infuuszakken moet ook worden bevestigd aan de hand van de patiëntspecifieke informatie op de batchspecifieke documentatie.

De tijdstippen van ontdooien van Kymriah en infusie moeten worden gecoördineerd. Het starttijdstip van infusie moet vooraf worden bevestigd, en de starttijd van ontdooien wordt daaraan aangepast zodat Kymriah beschikbaar is voor infusie wanneer de ontvanger klaar is. Zodra Kymriah is ontdooid en op kamertemperatuur (20°C-25°C) is, moet het binnen 30 minuten worden geïnfundeerd, inclusief eventuele onderbrekingen tijdens infusie, om de maximale levensvatbaarheid van het product te behouden.

Inspectie en ontdooien van de infuuszak(ken)

Het product niet ontdooien tot gebruik.

De infuuszak moet in een tweede, steriele zak geplaatst worden gedurende het ontdooien om de insteekopeningen te beschermen tegen contaminatie en om verlies te vermijden in het onwaarschijnlijke geval van een lekkende infuuszak. Kymriah moet ontdooid worden bij 37°C, gebruik makend van een waterbad of een droge ontdooimethode tot er geen ijs meer zichtbaar is in de infuuszak. De zak moet dan onmiddellijk uit het ontdooiapparaat gehaald worden en op kamertemperatuur (20°C-25°C) bewaard worden tot het moment van de infusie. Als meer dan één infuuszak ontvangen is voor de behandeldosis (raadpleeg het batchcertificaat voor het aantal infuuszakken dat één dosis vormt), dan mag de volgende infuuszak pas ontdooid worden nadat de inhoud van de vorige zak geïnfundeerd is.

Kymriah mag niet gemanipuleerd worden. Kymriah mag bijvoorbeeld niet gewassen worden (afgedraaid en geresuspendeerd worden in nieuwe media) vóór de infusie.

De infuuszak(ken) moeten vóór het ontdooien worden gecontroleerd op scheuren of barsten. Als de infuuszak beschadigd lijkt of lekt, mag de inhoud niet geïnfundeerd worden en moeten ze verwijderd worden in overeenstemming met de lokale procedures voor het hanteren van biologisch afval.

Toediening

Kymriah intraveneuze infusie moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met de behandeling van immuungecompromitteerde patiënten en anafylaxie. In het geval van cytokine-release-syndroom (CRS), verzeker u ervan dat er ten minste één dosis tocilizumab per patiënt en noodapparatuur beschikbaar zijn voorafgaand aan infusie. Ziekenhuizen moeten binnen 8 uur toegang hebben tot extra doses tocilizumab. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is vanwege een tekort dat is vermeld in de Tekorten Catalogus van het Europees Geneesmiddelenbureau, moet u ervoor zorgen dat er ter plaatse geschikte alternatieve maatregelen voor de behandeling van cytokine-release-syndroom beschikbaar zijn.

De identiteit van de patiënt moet worden vergeleken en overeenkomen met de identificatiekenmerken van de patiënt op de infuuszak. Kymriah is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag in geen geval aan andere patiënten worden toegediend.

Kymriah moet worden toegediend als een intraveneuze infusie via latexvrije infuuslijnen zonder leukocytendepletiefilter, met een snelheid van ongeveer 10 tot 20 ml per minuut onder invloed van zwaartekracht. De volledige inhoud van de infuuszak(ken) moet geïnfundeerd worden. Er moet gebruik worden gemaakt van een steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie om de lijnen te vullen voorafgaand aan infusie en om ze na infusie te spoelen. Wanneer de volledige hoeveelheid Kymriah is geïnfundeerd, moet de infuuszak met 10 tot 30 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie worden teruggespoeld om er zeker van te zijn dat de patiënt zoveel mogelijk cellen toegediend krijgt.

Als het toe te dienen volume Kymriah ≤ 20 ml is, kan een intraveneuze bolus worden gebruikt als alternatieve toedieningsmethode.

Te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling

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

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

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

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

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

EU/1/18/1297/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 augustus 2018

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Novartis Pharmaceutical Corporation
220 East Hanover Avenue
Morris Plains
New Jersey
NJ07950
Verenigde Staten

Novartis Pharma Stein AG
Novartis Technical Operations Schweiz
Stein Cell and Gene Therapy,
Schaffhauserstrasse
4332 Stein
Zwitserland

CELLFORCURE
ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Frankrijk

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Duitsland

CELLFORCURE
ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Frankrijk

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Kernelementen

Beschikbaarheid van tocilizumab en centrumkwalificatie

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat ziekenhuizen en de bijbehorende centra die KYMRIA H afleveren specifiek gekwalificeerd zijn in overeenstemming met het overeengekomen gecontroleerde distributieprogramma door:

- te zorgen voor onmiddellijke, on-site toegang tot één dosis tocilizumab per patiënt voorafgaand aan de infusie van KYMRIA H. Het behandelcentrum moet binnen 8 uur na elke voorgaande dosis toegang hebben tot een extra dosis tocilizumab. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is vanwege een tekort dat is vermeld in de Tekorten Catalogus van het Europees Geneesmiddelenbureau, zal de vergunninghouder ervoor zorgen dat er ter plaatse alternatieve maatregelen voor tocilizumab voor de behandeling van CRS beschikbaar zijn.
- Ervoor te zorgen dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg betrokken bij de behandeling van een patiënt de training van het educatieve programma hebben voltooid.

Educatief programma

Voordat KYMRIA® op de markt komt in iedere lidstaat, moet de vergunninghouder overeenstemming bereiken over de inhoud en opmaak van de educatieve materialen met de nationale bevoegde instantie.

Educatief programma voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De vergunninghouder zorgt ervoor dat, in iedere lidstaat waar KYMRIA® op de markt is, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg van wie verwacht wordt dat ze KYMRIA® voorschrijven, afleveren en toedienen, voorzien worden van een document als leidraad om:

- te faciliteren bij het identificeren van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen
- te faciliteren bij het behandelen van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen
- adequate monitoring van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen te garanderen
- te faciliteren bij het verschaffen van alle relevante informatie aan patiënten
- ervoor te zorgen dat bijwerkingen adequaat en op gepaste wijze worden gemeld
- ervoor te zorgen dat er gedetailleerde instructies worden verstrekt m.b.t. het proces van ontdoeien
- ervoor te zorgen dat tocilizumab beschikbaar is in het centrum alvorens een patiënt behandeld wordt: zorg ervoor dat er ter plaatse geschikte alternatieve maatregelen voor de behandeling van CRS beschikbaar zijn in het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is vanwege een tekort dat is vermeld in de Tekorten Catalogus van het Europees Geneesmiddelenbureau.

Educatief programma voor patiënten

Om patiënten te informeren en uitleg te geven over:

- de risico's van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen geassocieerd met KYMRIA®
- de noodzaak om symptomen onmiddellijk aan hun behandelend arts te melden
- de noodzaak om gedurende ten minste 4 weken na de infusie met KYMRIA® in de nabijheid te blijven van de locatie waar KYMRIA® is toegediend
- de noodzaak om altijd de patiëntenkaart bij zich te dragen

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

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

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): om de veiligheid - inclusief de langtermijnveiligheid – van KYMRIA H verder te karakteriseren moet de aanvrager een studie uitvoeren en indienen op basis van gegevens van een ziekteregister bij ALL- en DLBCL-patiënten.	Tussentijdse verslagen: Jaarlijks veiligheidsverslag en 5-jaarlijkse tussentijdse verslagen. Finaal studieverslag: december 2038
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): om de langetermijnwerkzaamheid- en veiligheid van KYMRIA H verder te karakteriseren bij recidief/refractair DLBCL, moet de aanvrager de gegevens indienen van het finale studieverslag met inbegrip van de gegevens van 5 jaar follow-up van studie C2201.	Finaal studieverslag: augustus 2023
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): om de langetermijnwerkzaamheid- en veiligheid van KYMRIA H verder te karakteriseren bij recidief/refractair DLBCL, moet de aanvrager de finale algehele overlevingsresultaten indienen van studie CCTL019H2301 – open-label, fase III-studie van KYMRIA H versus standaardzorg bij volwassen patiënten met recidief of refractaire agressieve B-cel non-Hodgkin lymfomen.	Maart 2027

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INFUUSZAKETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cellen, dispersie voor infusie
tisagenlecleucel (CAR+ levensvatbare T-cellen)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Autologe humane T-cellen die *ex vivo* genetisch gemodificeerd zijn door gebruik te maken van een lentivirale vector die voor een anti-CD19 chimere antigeenreceptor (CAR) codeert.
Bevat $1,2 \times 10^6$ tot 6×10^8 CAR+ levensvatbare T-cellen.

Bevat cellen van menselijke oorsprong.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: glucose, natriumchloride, humane albumineoplossing, dextraan 40 voor injectie, dimethylsulfoxide, natriumgluconaat, natriumacetaat, kaliumchloride, magnesiumchloride, natrium-N-acetyltryptofanaat, natriumcaprylaat, aluminium, water voor injectie. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie
10 ml - 50 ml per infuuszak.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik
Gebruik geen leukocytendepletiefilter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren en transporteren $\leq -120^{\circ}\text{C}$; product niet ontdooien tot gebruik.

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

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

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

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

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Naam:
Geboortedatum:
Aph ID/DIN:
Lot:
Infuuszak

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt of verzorger

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cellen, dispersie voor infusie tisagenlecleucel (CAR+ levensvatbare T-cellen)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat aan u (of uw kind) dit geneesmiddel wordt gegeven want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar de bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Uw arts zal u een waarschuwingskaart voor de patiënt geven. Lees deze zorgvuldig door en volg de instructies op.
- Laat de waarschuwingskaart voor de patiënt altijd zien aan de arts of verpleegkundige wanneer u deze ziet of als u naar het ziekenhuis gaat.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.
- De informatie in deze bijsluiter is voor u of uw kind – maar in deze bijsluiter staat alleen “u”.

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Wat is Kymriah en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Kymriah?

Kymriah, ook bekend als tisagenlecleucel, wordt gemaakt van bepaalde witte bloedcellen uit uw eigen lichaam, T-cellen genaamd. T-cellen zijn belangrijk om uw afweersysteem (de verdediging van uw lichaam) goed te laten werken.

Hoe werkt dit middel?

De T-cellen worden uit uw bloed gehaald en er wordt een nieuw gen in de T-cellen gestopt, zodat die zich tegen de kankercellen in uw lichaam kunnen richten. Nadat Kymriah via een infuus in uw bloed is ingebracht, hechten de gemodificeerde T-cellen aan de kankercellen en dan doden ze die kankercellen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Kymriah wordt gebruikt voor de behandeling van:

- **B-cel acute lymfoblastaire leukemie (B-cel acute lymfatische leukemie; B-cel ALL)** - een vorm van kanker die bepaalde andere soorten witte bloedcellen aantast. Het geneesmiddel kan worden gebruikt bij kinderen en jongvolwassenen tot en met 25 jaar met deze vorm van kanker wanneer deze niet reageert op eerdere behandeling, twee of meer keren is teruggekomen, of is teruggekomen na een transplantatie van stamcellen.
- **Diffuus grootcellig B-cellymfoom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma; DLBCL)** - een vorm van kanker die bepaalde soorten witte bloedcellen aantast, vooral in de lymfeklieren. Het geneesmiddel kan worden gebruikt bij volwassenen (18 jaar of ouder) met deze vorm van kanker wanneer deze is teruggekomen of niet reageert na twee of meer eerdere behandelingen.
- **Folliculair lymfoom (FL)** – een vorm van kanker die bepaalde soorten witte bloedcellen, lymfocyten genaamd, aantast, meestal in de lymfeklieren. Het geneesmiddel kan worden gebruikt bij volwassenen (18 jaar of ouder) met deze vorm van kanker wanneer deze is teruggekomen of niet reageert na twee of meer eerdere behandelingen.

Als u vragen heeft over hoe Kymriah werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, neem dan contact op met uw arts.

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

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u denkt dat u misschien allergisch bent, vraag uw arts dan om advies.
- Als u geen behandeling kunt krijgen, lymfodepletie-chemotherapie genaamd, die het aantal witte bloedcellen in uw bloed vermindert.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Kymriah wordt gemaakt van uw eigen witte bloedcellen en mag alleen aan u worden gegeven.

U zal gevraagd worden om gedurende minstens 15 jaar te worden ingeschreven in een register om de langetermijneffecten van Kymriah beter te begrijpen.

Neem contact op met uw arts voordat u Kymriah krijgt als:

- U in de afgelopen 4 maanden een stamceltransplantatie heeft gehad. Uw arts zal controleren of er sprake is van ‘graft-versus-hostziekte’. Dit treedt op als getransplanteerde cellen uw lichaam aanvallen, wat klachten kan veroorzaken zoals huiduitslag, misselijkheid, overgeven, diarree en bloed in de ontlasting.
- U problemen heeft met uw longen, hart of bloeddruk (verlaagd of verhoogd).
- U merkt dat de klachten van uw kanker erger worden. Als u leukemie heeft, kunnen dit koorts, zich slap voelen, bloedend tandvlees of blauwe plekken zijn. Als u lymfoom heeft, kan dit onverklaarbare koorts, zich slap voelen, nachtelijk zweten of plotseling gewichtsverlies zijn.
- U een infectie heeft. Deze infectie wordt behandeld voordat u de Kymriah-infusie krijgt.
- U hepatitis B, hepatitis C of een hiv-infectie (*Human Immunodeficiency Virus*) heeft gehad.
- U zwanger bent, denkt dat u zwanger bent of als u zwanger wilt worden (zie de rubrieken “Zwangerschap en borstvoeding” en “Anticonceptie voor vrouwen en mannen” hieronder).
- U een vaccinatie heeft gehad in de afgelopen 6 weken of als u van plan bent deze te krijgen in de komende maanden.

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is (of als u twijfelt), bespreek dit dan met uw arts voordat u Kymriah krijgt.

Onderzoeken en controles

Voordat u Kymriah krijgt, zal uw arts:

- Uw longen, hart en bloeddruk controleren.
- U controleren op verschijnselen van infectie. Infecties moeten behandeld worden voordat u Kymriah krijgt.
- Controleren of uw lymfoom of leukemie verergert.
- U controleren op verschijnselen van 'graft-versus-hostziekte'. Deze ziekte kan optreden na een transplantatie.
- Uw bloed controleren op urinezuur en op het aantal kankercellen in uw bloed. Dit laat zien hoe groot de kans is dat u een aandoening krijgt die tumorlyssyndroom heet. U kan medicatie krijgen om dit te helpen voorkomen.
- U controleren op infecties van hepatitis B, hepatitis C of hiv.

Nadat u dit middel heeft gekregen

Praat direct met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende verschijnselen heeft:

- Koorts, wat een klacht kan zijn van een infectie. Uw arts controleert regelmatig uw bloed, omdat de hoeveelheid bloedcellen en andere bloedwaarden kunnen dalen.
- Neem na de behandeling met Kymriah twee keer per dag uw temperatuur op gedurende 3-4 weken. Als uw temperatuur verhoogd is, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- Extreme vermoeidheid, zich slap voelen en ademtekort, wat klachten kunnen zijn van een tekort aan rode bloedcellen.
- Sneller last hebben van bloedingen of het krijgen van blauwe plekken, wat klachten kunnen zijn van een laag aantal van bepaalde bloedcellen, de zogenaamde bloedplaatjes.

De resultaten van sommige hiv-testen kunnen worden beïnvloed – uw arts kan u hier meer over vertellen.

Uw arts zal uw bloedwaarden regelmatig controleren nadat u dit middel heeft gekregen, omdat u mogelijk een vermindering van het aantal bloedcellen en andere bestanddelen in het bloed kan ondervinden.

Doneer geen bloed, organen, weefsels, sperma, eicellen of cellen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

- Er is weinig ervaring met Kymriah bij kinderen jonger dan 3 jaar.
- Kymriah mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar voor de behandeling van DLBCL. Dit komt omdat er weinig ervaring is in de behandeling van non-Hodgkin lymfoom in deze leeftijdsgroep.
- Kymriah mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar voor de behandeling van FL. Dit komt omdat Kymriah niet is onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Kymriah nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt verkrijgen. Dat is omdat sommige andere geneesmiddelen de werking van Kymriah kunnen beïnvloeden.

U mag met name bepaalde vaccins, genaamd levende vaccins, niet krijgen:

- in de 6 weken voordat u de korte chemokuur krijgt (zogenoemde lymfodepletie-chemotherapie) die nodig is om uw lichaam voor te bereiden op de Kymriah-cellen.
- tijdens de Kymriah-behandeling.
- na de behandeling, wanneer het afweersysteem nog aan het herstellen is.

Raadpleeg uw arts als u vaccinaties nodig heeft.

Vertel het aan uw arts of verpleegkundige, voordat u Kymriah krijgt, als u geneesmiddelen gebruikt die uw immuunsysteem verzwakken, zoals corticosteroiden, omdat deze geneesmiddelen invloed kunnen hebben op de werkzaamheid van Kymriah.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt. Dit is belangrijk omdat de effecten van Kymriah bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven niet bekend zijn. Het middel kan schadelijk zijn voor uw ongeboren of pasgeboren baby of zuigeling.

- Indien u zwanger wordt of denkt dat u misschien zwanger bent na behandeling met Kymriah, meld dit dan direct aan uw arts.
- Er wordt een zwangerschapstest bij u gedaan voordat de behandeling begint. Kymriah mag alleen worden gegeven als de test aantoont dat u niet zwanger bent.

Anticonceptie voor vrouwen en mannen

Bespreek zwangerschap met uw arts als u Kymriah gekregen heeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige mensen kunnen zich verward voelen, problemen hebben zoals een veranderd of verminderd bewustzijn, verwardheid en epileptische aanvallen hebben na toediening van Kymriah. Bestuur daarom geen auto, bedien geen machines en neem ook niet deel aan activiteiten waarbij u alert moet zijn in de 8 weken na infusie.

Kymriah bevat natrium, dimethylsulfoxide (DMSO), dextraan 40 en kalium

Dit middel bevat 24,3 tot 121,5 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per dosis. Dit komt overeen met 1 tot 6% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Dit middel bevat dextraan 40 en DMSO (stoffen die gebruikt worden om bevroren cellen te bewaren), die beide soms allergische reacties kunnen veroorzaken. U moet nauwkeurig geobserveerd worden gedurende de infusieperiode.

Dit middel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Kymriah wordt altijd door een arts toegediend in een gekwalificeerd behandelcentrum.

Bloed geven om Kymriah te maken

Kymriah wordt gemaakt van uw eigen witte bloedcellen.

- Uw arts zal wat bloed bij u afnemen met een slangetje dat in uw ader wordt ingebracht (deze procedure wordt leukafereze genoemd). Sommige witte bloedcellen van u worden uit het bloed gehaald en de rest van uw bloed gaat terug in uw ader. Dit kan 3 tot 6 uur duren en moet misschien herhaald worden.
- Uw witte bloedcellen worden ingevroren en opgestuurd voor het maken van Kymriah. Het duurt meestal ongeveer 3 tot 4 weken om Kymriah te maken, maar de tijd kan variëren.
- Dit middel is een behandeling die speciaal voor u geproduceerd is.
- Voordat u Kymriah krijgt, geeft uw arts u misschien gedurende een paar dagen een bepaalde chemotherapie (zogenoemde lymfodepletie-chemotherapie) om uw lichaam voor te bereiden.

Behandeling van de kanker terwijl dit middel geproduceerd wordt

Gedurende de periode waarin dit middel geproduceerd wordt, kan uw lymfoom of leukemie verergeren waardoor uw arts kan beslissen om een bijkomende behandeling toe te dienen (bekend als ‘overbruggingsmedicatie’) om zo uw kanker te stabiliseren door het stoppen van de ontwikkeling van nieuwe kankercellen. Dit kan leiden tot bijwerkingen die ernstig of zelfs levensbedreigend zijn. Uw dokter zal u informeren over de mogelijke bijwerkingen van deze behandeling.

Andere geneesmiddelen die onmiddellijk vóór de Kymriah-behandeling worden gegeven

In de 30 tot 60 minuten voordat u Kymriah krijgt, krijgt u misschien nog andere geneesmiddelen. Deze helpen om infusiereacties en koorts te voorkomen. Deze andere geneesmiddelen kunnen zijn:

- Paracetamol
- Een middel dat allergische reacties tegengaat (antihistaminicum) zoals difenhydramine.

Hoe krijgt u Kymriah toegediend?

- Uw arts controleert of de identificatiekenmerken van de individuele patiënt op de Kymriah-infuuszak bij u horen.
- Uw arts geeft u Kymriah via infuus, wat betekent dat het via een slangetje in uw ader wordt gedruppeld. Dit duurt meestal minder dan 1 uur. Tijdens de infusie zal uw arts controleren of u moeite heeft met ademen of duizeligheid (mogelijke symptomen van een allergische reactie).
- Kymriah is een eenmalige behandeling.

Nadat Kymriah bij u is toegediend

- Nadat u Kymriah heeft gekregen, moet u gedurende ten minste 4 weken binnen 2 uur reisafstand blijven van het ziekenhuis waar u behandeld bent. Uw arts zal u aanraden om dagelijks naar het ziekenhuis terug te komen gedurende ten minste 10 dagen en zal overwegen of u in het ziekenhuis opgenomen moet worden gedurende de eerste 10 dagen na de infusie. Op die manier kan uw arts controleren of uw behandeling werkt en u helpen als u bijwerkingen heeft.

Heeft u een afspraak gemist?

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

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u een van de volgende bijwerkingen krijgt na de Kymriah-infusie. Deze treden meestal op in de eerste 8 weken na de infusie, maar ze kunnen ook later optreden:

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

- hoge koorts en koude rillingen. Dit kunnen klachten zijn van een ernstige aandoening, genaamd cytokine-release-syndroom, die levensbedreigend of dodelijk kan zijn, ook wel cytokinestorm genoemd. Andere klachten van cytokine-release-syndroom zijn moeite met ademen, misselijkheid, braken, diarree, verlies van eetlust, vermoeidheid, spierpijn, gewrichtspijn, zwelling, lage bloeddruk, versnelde hartslag, hoofdpijn, hart-, long- en nierfalen en leverletsel. Deze klachten treden bijna altijd op in de eerste 14 dagen na de infusie.
- problemen zoals veranderd denkvermogen of verminderd bewustzijn, verlies van contact met de realiteit, verwardheid, opwindings, epileptische aanvallen, moeite met praten en gesproken taal begrijpen, moeite met lopen. Dit kunnen symptomen zijn van een aandoening die immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) wordt genoemd.
- het warm hebben, koorts, koude rillingen of rillerigheid, keelpijn of mondzweren – kunnen verschijnselen zijn van een infectie. Sommige infecties kunnen levensbedreigend of dodelijk zijn.

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

- Snelle afbraak van tumorcellen waardoor hun inhoud in de bloedbaan terecht komt. Dit kan de werking van verschillende organen beïnvloeden, vooral de nieren, het hart en het zenuwstelsel (tumorlyssyndroom).

Andere mogelijke bijwerkingen

Andere bijwerkingen zijn hieronder vermeld. Als deze bijwerkingen ernstig worden, vertel het dan onmiddellijk aan uw arts.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Bleke huid, zich slap voelen, benauwdheid door een laag aantal rode bloedcellen of een laag hemoglobinegehalte
- Overmatige of aanhoudende bloeding of blauwe plekken door een laag aantal bloedplaatjes
- Koorts met een gevaarlijk laag aantal witte bloedcellen
- Verhoogd risico op infectie door abnormaal laag aantal witte bloedcellen
- Vaak en aanhoudende infecties door verminderd aantal antilichamen in uw bloed
- Zwakheid, abnormale hartritmes door abnormaal laag gehalte aan zouten in het bloed zoals fosfaat, kalium
- Hoog gehalte aan leverenzymen, of creatinine in het bloed die aantonen dat uw lever of nieren niet normaal werken
- Hoge bloeddruk
- Kortademigheid, zware ademhaling, snelle ademhaling
- Hoesten
- Buikpijn, verstopping (obstipatie)
- Bot- en rugpijn
- Huiduitslag
- Gezwollen enkels, ledematen en gezicht

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Koorts, algeheel ziek gevoel, vergrote lever, gele kleuring van uw huid of ogen, lage aantallen bloedcellen door ernstige immunosuppressie.
- Duizeligheid of flauwvallen, blozen, uitslag, jeuk, koorts, kortademigheid of braken, buikpijn, diarree door reactie op de infusie
- Uitslag, misselijkheid, braken, diarree inclusief bloederige ontlasting (mogelijke verschijnselen van ‘graft-versus-host’ ziekte wanneer de getransplanteerde cellen uw cellen aanvallen)
- Pijn in de gewrichten door hoog urinezuurgehalte
- Afwijkende uitslagen van bloedonderzoeken (hoog gehalte aan: fosfaat, kalium, calcium en natrium, fibrine-D-dimeer, serumferritine; laag gehalte aan: een eiwit in het bloed genaamd albumine, natrium, magnesium)
- Stuiptrekkingen, epileptische aanvallen
- Spierspasmen/krampen als gevolg van een abnormaal laag gehalte aan bloedzouten, waaronder calcium
- Onvrijwillig of oncontroleerbare bewegingen
- Onwillekeurig trillen van het lichaam, moeite met schrijven, moeite met het verbaal uiten van gedachten, verminderde aandacht, slaperigheid
- Tintelend of verdoofd gevoel, moeite met bewegen door zenuwbeschadiging
- Verminderd zicht
- Dorst, lage urineproductie, donkere urine, droge blozende huid, prikkelbaarheid (mogelijke verschijnselen van een hoog suikergehalte in het bloed)
- Gewichtsverlies
- Zenuwpijn
- Angst, prikkelbaarheid
- Ernstige staat van verwardheid
- Moeite met slapen
- Moeite met ademen, ademhalingsproblemen tijdens het liggen, zwelling van de voeten of benen (mogelijke verschijnselen van hartfalen), snelle of onregelmatige hartslag, hartstilstand
- Zwelling en pijn door bloedproppen
- Zwelling als gevolg van vloeistoffen die uit bloedvaten in het omliggende weefsel lekken
- Opgeblazen gevoel en ongemak, door ophoping van vocht in de buik
- Droge mond, pijn in de mond, bloedingen in de mond
- Gele huid en ogen door een abnormaal hoog bilirubinegehalte in het bloed
- Jeuk
- Overmatig zweten, nachtelijk zweten
- Griepachtige klachten
- Uitval van meerdere organen
- Vocht in de longen
- Verstopte neus
- Defect in bloedstolling (coagulopathie, verhoogde internationale genormaliseerde verhouding (*international normalised ratio*, INR), verlengde protrombinetijd, verlaagd bloedfibrinogeen, verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Abnormale uitslagen van bloedonderzoeken (hoog gehalte aan magnesium)
- Zwakte of verlamming van de ledematen of het gezicht, spraakproblemen (mogelijke verschijnselen van een beroerte door verminderde bloedtoevoer)
- Warme of snel rode huid
- Hoest met slijm of soms bloed, koorts, kortademigheid of ademhalingsproblemen
- Moeite met het beheersen van beweging

Niet bekend (frequentie kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)

- Ademhalingsmoeilijkheden of duizeligheid (mogelijke symptomen van een allergische reactie)
- Zwakte of gevoelloosheid in de armen of benen, verslechtering of verlies van het gezichtsvermogen, vaste en irrationele gedachten die niet worden gedeeld door anderen, hoofdpijn, verminderd geheugen of denken, ongewoon gedrag

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Bewaren en transporteren bij temperaturen $\leq -120^{\circ}\text{C}$. Het product niet ontdooien tot gebruik.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is tisagenlecleucel. Elke infuuszak met Kymriah bevat tisagenlecleucel-celdispersie met een batch-afhankelijke concentratie aan autologe (lichaamseigen) T-cellen die zodanig genetisch gemodificeerd zijn dat ze een anti-CD19 chimere antigeenreceptor tot expressie brengen (CAR-positieve levensvatbare T-cellen). 1 of meer infuuszakken bevatten in totaal $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ CAR+ levensvatbare T-cellen.
- De andere stoffen in dit middel zijn glucose, natriumchloride, humane albumineoplossing, dextraan 40 voor injectie, dimethylsulfoxide, natriumgluconaat, natriumacetaat, kaliumchloride, magnesiumchloride, natrium-N-acetyltryptofanaat, natriumcaprylaat, aluminium en water voor injecties. Zie rubriek 2, “Kymriah bevat natrium, dimethylsulfoxide (DMSO), dextraan 40 en kalium”.

Dit geneesmiddel bevat cellen van menselijke oorsprong.

Hoe ziet Kymriah eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Kymriah is een celdispersie voor infusie. Het wordt geleverd als een infuuszak met daarin een troebele tot heldere, kleurloze tot lichtgele dispersie van cellen. Elke infuuszak bevat 10 ml tot 50 ml dispersie.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Neurenberg
Duitsland

CELLFORCURE

ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

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

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

Vorbereiding voorafgaand aan toediening

Vóór toediening moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke patiëntinformatie op de Kymriah infuuszakken en de bijbehorende documentatie. Het totale aantal toe te dienen infuuszakken moet ook worden bevestigd aan de hand van de patiëntspecifieke informatie op de batchspecifieke documentatie die bij het geneesmiddel hoort.

De tijdstippen van ontdooien van Kymriah en infusie moeten worden gecoördineerd. Het starttijdstip van infusie moet vooraf worden bevestigd, en de starttijd van ontdooien wordt daaraan aangepast zodat Kymriah beschikbaar is voor infusie wanneer de ontvanger klaar is. Zodra Kymriah is ontdooid en op kamertemperatuur (20°C-25°C) is, moet het binnen 30 minuten worden geïnfundeerd, inclusief eventuele onderbrekingen tijdens infusie, om de maximale levensvatbaarheid van het product te behouden.

Inspectie en ontdooien van de infusiezak(ken)

Het product niet ontdooien tot gebruik.

De infuuszak moet in een tweede steriele zak worden geplaatst gedurende het ontdooien om de insteekopeningen te beschermen tegen contaminatie en om verlies te vermijden in het onwaarschijnlijke geval van een lekkende infuuszak. Kymriah moet ontdooid worden bij 37°C gebruikmakend van een waterbad of een droge ontdooimethode tot er geen ijs meer zichtbaar is in de infuuszak. De zak moet dan onmiddellijk uit het ontdooiapparaat gehaald worden en op kamertemperatuur (20°C-25°C) bewaard worden tot het moment van infusie. Als meer dan één infuuszak ontvangen is voor de behandeldosis (raadpleeg het batchcertificaat voor het aantal infuuszakken dat één dosis vormt), dan mag de volgende infuuszak pas ontdooid worden nadat de inhoud van de vorige zak geïnfundeerd is.

Kymriah mag niet gemanipuleerd worden. Kymriah mag bijvoorbeeld niet gewassen worden (afgedraaid en geresuspendeerd in nieuwe media) vóór de infusie.

De infuuszak(ken) moeten vóór het ontdooien worden gecontroleerd op scheuren of barsten. Als de infuuszak beschadigd lijkt of lekt, mag de inhoud niet geïnfundeerd worden en moet deze verwijderd worden volgens de lokale procedures voor het hanteren van biologisch afval.

Toediening

Kymriah intraveneuze infusie moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met de behandeling van immuungecompromitteerde patiënten en anafylaxie. In het geval van cytokine-release-syndroom (CRS), verzeker u ervan dat er ten minste één dosis tocilizumab per patiënt en noodapparatuur beschikbaar zijn voorafgaand aan infusie. Ziekenhuizen moeten binnen 8 uur toegang hebben tot extra doses tocilizumab. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is vanwege een tekort dat is vermeld in de Tekorten Catalogus van het Europees Geneesmiddelenbureau, moet u ervoor zorgen dat er ter plaatse geschikte alternatieve maatregelen voor de behandeling van het cytokine-release-syndroom beschikbaar zijn.

De identiteit van de patiënt moet worden vergeleken en overeenkomen met de identificatiekenmerken van de patiënt op de infuuszak. Kymriah is uitsluitend voor autoloog gebruik en mag in geen geval aan andere patiënten worden toegediend.

Kymriah moet worden toegediend als een intraveneuze infusie via latexvrije infuuslijnen zonder leukocytendepletiefilter, met een snelheid van ongeveer 10 tot 20 ml per minuut onder invloed van zwaartekracht. De volledige inhoud van de infuuszak(ken) moet geïnfundeed worden. Er moet gebruik worden gemaakt van een steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie om de lijnen te vullen voorafgaand aan infusie en om ze na infusie te spoelen. Wanneer de volledige hoeveelheid Kymriah is geïnfundeed, moet de infuuszak met 10 tot 30 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie worden teruggespoeld om er zeker van te zijn dat de patiënt zoveel mogelijk cellen toegediend krijgt.

Als het toe te dienen volume Kymriah ≤ 20 ml is, kan een intraveneuze bolus worden gebruikt als alternatieve toedieningsmethode.

Te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling

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

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

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