

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tecartus 0,4 – 2×10^8 cellen dispersie voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Tecartus (brexucabtagene autoleucel) is een genetisch gemodificeerd autoloog celproduct met T cellen die *ex vivo* getransduceerd zijn met behulp van een retrovirale vector die een anti-CD19 chimere antigeenreceptor (CAR) tot expressie brengt, die bestaat uit een murien anti-CD19 single-chain variable fragment (scFv) gekoppeld aan het costimulerend domein van CD28 en het signalerend domein van CD3-zèta.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Mantelcellymfoom

Elke patiëntspecifieke infuuszak Tecartus bevat brexucabtagene autoleucel in een van de batch afhankelijke concentratie autologe T cellen die genetisch gemodificeerd zijn om een anti-CD19 chimere antigeenreceptor tot expressie te brengen (CAR-positieve levensvatbare T cellen). Het geneesmiddel is verpakt in één infuuszak met in totaal een celdispersie voor infusie voor een doeldosis van 2×10^6 anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T cellen/kg lichaamsgewicht (spreiding: 1×10^6 – 2×10^6 cellen/kg), met een maximum van 2×10^8 anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T cellen gesuspenderd in een Cryostor CS10-oplossing.

Elke infuuszak bevat ongeveer 68 ml dispersie voor infusie.

Acute lymfoblastenleukemie

Elke patiëntspecifieke infuuszak Tecartus bevat brexucabtagene autoleucel in een van de batch afhankelijke concentratie autologe T cellen die genetisch gemodificeerd zijn om een anti-CD19 chimere antigeenreceptor tot expressie te brengen (CAR-positieve levensvatbare T cellen). Het geneesmiddel is verpakt in één infuuszak met in totaal een celdispersie voor infusie voor een doeldosis van 1×10^6 anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T cellen/kg lichaamsgewicht, met een maximum van 1×10^8 anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T cellen gesuspenderd in een Cryostor CS10-oplossing.

Elke infuuszak bevat ongeveer 68 ml dispersie voor infusie.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 300 mg natrium.

Elke dosis bevat 0,05 ml dimethylsulfoxide (DMSO) per ml Tecartus.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor infusie.

Een heldere tot ondoorzichtige, witte tot rode dispersie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mantelcellymfoom

Tecartus is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer).

Acute lymfoblastenleukemie

Tecartus is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten van 26 jaar en ouder met recidiverende of refractaire B-cel precursor acute lymfoblastenleukemie (ALL).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Tecartus moet worden toegediend in een gekwalificeerd behandelcentrum door een arts met ervaring in de behandeling van hematologische maligne aandoeningen en die is opgeleid in het toedienen aan en behandelen van patiënten die worden behandeld met Tecartus. Voorafgaand aan de infusie moeten er ten minste 1 dosis tocilizumab, voor gebruik in geval van cytokine-release-syndroom (CRS), en noodhulpapparatuur beschikbaar zijn. Het gekwalificeerd 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 vermeld staat op de door het Europees Geneesmiddelenbureau gepubliceerde tekortenlijst, moeten geschikte alternatieve maatregelen voor de behandeling van CRS in plaats van tocilizumab beschikbaar zijn voorafgaand aan de infusie.

Dosering

Tecartus is uitsluitend bestemd voor autoloog gebruik (zie rubriek 4.4).

Mantelcellymfoom

De behandeling bestaat uit een enkelvoudige dosis voor infusie die een dispersie voor infusie van CAR-positieve levensvatbare T cellen in één verpakking bevat. De doeldosis is 2×10^6 CAR-positieve levensvatbare T cellen per kg lichaamsgewicht (spreiding: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ cellen/kg), met een maximum van 2×10^8 CAR-positieve levensvatbare T cellen voor patiënten van 100 kg of meer.

Het is raadzaam Tecartus voor MCL-patiënten 3 tot 14 dagen na voltooiing van de lymfodepletie-chemotherapie via infusie toe te dienen. De beschikbaarheid van de behandeling moet worden bevestigd voorafgaand aan het starten van de lymfodepletie.

Voorbehandeling (lymfodepletie-chemotherapie) voor MCL-patiënten

- Een lymfodepletie-chemotherapie die bestaat uit 500 mg/m^2 cyclofosfamide en 30 mg/m^2 fludarabine moet voorafgaand aan de infusie van Tecartus worden gegeven. De aanbevolen dagen zijn op de 5^e, 4^e en 3^e dag voorafgaand aan infusie van Tecartus.

Acute lymfoblastenleukemie

De behandeling bestaat uit een enkelvoudige dosis voor infusie die een dispersie voor infusie van CAR-positieve levensvatbare T cellen in één verpakking bevat. De doeldosis is 1×10^6 CAR-positieve levensvatbare T cellen per kg lichaamsgewicht, met een maximum van 1×10^8 CAR-positieve levensvatbare T cellen voor patiënten van 100 kg of meer.

Het is raadzaam Tecartus voor ALL-patiënten 2 tot 14 dagen na voltooiing van de lymfodepletie-chemotherapie via infusie toe te dienen. De beschikbaarheid van de behandeling moet worden bevestigd voorafgaand aan het starten van de lymfodepletie.

Voorbehandeling (lymfodepletie-chemotherapie) voor ALL-patiënten

Een lymfodepletie-chemotherapie die bestaat uit 900 mg/m² cyclofosfamide gedurende 60 minuten moet voorafgaand aan de infusie van Tecartus worden gegeven. Dit wordt aanbevolen op de 2^e dag voorafgaand aan de infusie van Tecartus. Voorafgaand aan de infusie van Tecartus moet 25 mg/m² fludarabine gedurende 30 minuten worden gegeven. De aanbevolen dagen zijn op de 4^e, 3^e en 2^e dag voorafgaand aan de infusie van Tecartus.

Mantelcellymfoom en acute lymfoblasterleukemie

Premedicatie

- Om mogelijke acute infusiereacties tot een minimum te beperken, wordt het aanbevolen patiënten premedicatie toe te dienen in de vorm van 500 tot 1000 mg paracetamol oraal en 12,5 tot 25 mg difenhydramine (of gelijkwaardig) intraveneus of oraal, ongeveer 1 uur voorafgaand aan infusie.
- Profylactisch gebruik van systemische corticosteroïden wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Controle voorafgaand aan infusie

- Bij sommige patiëntgroepen met een risico kan uitstel van de infusie van Tecartus aangewezen zijn (zie rubriek 4.4 - Redenen om behandeling uit te stellen).

Controle na infusie

- Patiënten moeten de eerste 10 dagen na infusie dagelijks gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van mogelijk CRS, neurologische voorvallen en andere toxiciteiten. Artsen dienen gedurende de eerste 10 dagen na infusie of bij de eerste tekenen of symptomen van CRS en/of neurologische voorvallen een ziekenhuisopname in overweging te nemen.
- Als de eerste 10 dagen na de infusie zijn verstreken, moet de patiënt naar oordeel van de arts worden gecontroleerd.
- Patiënten moeten worden geïnstrueerd gedurende minstens 4 weken na infusie in de buurt (binnen 2 uur reizen) van een gekwalificeerd behandelcentrum te blijven.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten van 65 jaar of ouder.

Patiënten die seropositief zijn voor het hepatitis B-virus (HBV), hepatitis C-virus (HCV) of humaan immunodeficiëntievirus (hiv)

Er is geen ervaring met de vervaardiging van Tecartus voor patiënten met een positieve test voor een hiv-, actieve HBV- of actieve HCV-infectie. Om die reden zijn de voordelen/risico's van Tecartus bij deze populatie niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tecartus bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Tecartus is uitsluitend bestemd voor intraveneus gebruik.

Tecartus mag niet worden bestraald. Gebruik GEEN leukodepletiefilter.

Voorafgaand aan de toediening moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke patiëntinformatie op de Tecartus-infuuszak en -cassette.

Toediening

- Er mag geen leukodepletiefilter worden gebruikt.
- Tocilizumab en noodhulpapparatuur moeten voorafgaand aan de infusie en tijdens de controleperiode beschikbaar zijn. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is vanwege een tekort dat vermeld staat op de door het Europees Geneesmiddelenbureau gepubliceerde tekortenlijst, moeten geschikte alternatieve maatregelen voor de behandeling van CRS in plaats van tocilizumab beschikbaar zijn voorafgaand aan de infusie.
- Uitsluitend voor autoloog gebruik; controleer of de identiteit van de patiënt overeenkomt met de patiëntgegevens op de Tecartus-zak.
- Dien, nadat de slangenset is geprimed, de hele inhoud van de Tecartus-zak binnen 30 minuten via infusie toe, via zwaartekracht of een peristaltische pomp.

Zie rubriek 6.6 voor gedetailleerde instructies over de bereiding, toediening, accidentele blootstelling aan en het verwijderen van Tecartus.

4.3 Contra-indicaties

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

De 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 voor geavanceerde therapie op celbasis moeten toegepast worden. Om de herkomst te kunnen terugvinden, moeten de naam van het product, het batchnummer en de naam van de behandelde patiënt gedurende een periode van 30 jaar worden bewaard.

Autoloog gebruik

Tecartus is uitsluitend bestemd voor autoloog gebruik en mag in geen geval worden toegediend aan andere patiënten. Voorafgaand aan de infusie moet de identiteit van de patiënt overeenkomen met de patiëntgegevens op de Tecartus-infuuszak en -cassette. Dien Tecartus niet als infusie toe als de informatie op het etiket van de patiëntspecifieke cassette niet overeenkomt met de identiteit van de beoogde patiënt.

Algemeen

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor lymfodepletie-chemotherapie moeten in overweging worden genomen.

Controle na infusie

Patiënten moeten de eerste 10 dagen na infusie dagelijks gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van mogelijk CRS, neurologische voorvallen en andere toxiciteiten. Artsen dienen gedurende de eerste 10 dagen na infusie of bij de eerste tekenen of symptomen van CRS en/of neurologische voorvallen een ziekenhuisopname in overweging te nemen. Als de eerste 10 dagen na infusie zijn verstreken, moet de patiënt naar oordeel van de arts worden gecontroleerd.

Adviseer patiënten om gedurende minstens 4 weken na infusie in de buurt van een gekwalificeerd behandelcentrum te blijven en onmiddellijk medische hulp in te schakelen als er tekenen of symptomen van CRS of neurologische bijwerkingen optreden. Controle van vitale functies en orgaanfuncties moet worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de reactie.

Redenen om behandeling uit te stellen

Vanwege de risico's die in verband worden gebracht met een behandeling met Tecartus, moet infusie worden uitgesteld als de patiënt last krijgt van één van de volgende aandoeningen:

- Onopgeloste ernstige bijwerkingen (met name pulmonaire bijwerkingen, cardiale bijwerkingen of hypotensie) met inbegrip van bijwerkingen van eerdere chemotherapieën.
- Actieve, niet onder controle gebrachte infectie of ontstekingsziekte.
- Actieve graft-versus-hostziekte (GvHD).

In sommige gevallen kan de behandeling worden uitgesteld na toediening van een regime van lymfodepletie-chemotherapie. Als de infusie wordt uitgesteld tot later dan 2 weken nadat de patiënt lymfodepletie-chemotherapie heeft gehad, moet er opnieuw een regime met lymfodepletie-chemotherapie worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Serologische testen

Screening op HBV, HCV en hiv moet worden uitgevoerd voordat er cellen worden afgenomen voor de vervaardiging van Tecartus (zie rubriek 4.2).

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Patiënten die met Tecartus zijn behandeld mogen geen bloed, organen, weefsels of cellen doneren voor transplantatie.

Actief lymfoom in het centraal zenuwstelsel (CZS)

Er is geen ervaring met het gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten met actief lymfoom in het CZS, gedefinieerd als hersenmetastasen bevestigd door middel van beeldvorming. Bij ALL werden asymptomatische patiënten met maximaal CNS-2-ziekte (gedefinieerd als witte bloedcellen < 5/ μ l in cerebraal ruggenmergvocht met aanwezigheid van lymfoblasten) zonder klinisch duidelijke neurologische veranderingen behandeld met Tecartus, maar de gegevens bij deze populatie zijn beperkt. Om die reden zijn de voordelen/risico's van Tecartus bij deze populatie niet vastgesteld.

Gelijktijdige ziekte

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

Cytokine-release-syndroom

Vrijwel alle patiënten hebben een zekere mate van CRS ervaren. Ernstig CRS, dat mogelijk fataal kan zijn, werd waargenomen met Tecartus met een mediane tijd tot eerste symptomen van 3 dagen (spreiding: 1 tot 13 dagen). Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van deze bijwerkingen, zoals hoge koorts, hypotensie, hypoxie, rillingen, tachycardie en hoofdpijn (zie rubriek 4.8). CRS moet naar het oordeel van de arts worden behandeld, gebaseerd op de klinische presentatie van de patiënt en overeenkomstig het CRS-behandelalgoritme dat in tabel 1 wordt gegeven.

Voor een diagnose van CRS is het nodig om andere oorzaken van systemische inflammatoire respons, waaronder infectie, uit te sluiten.

Behandeling van cytokine-release-syndroom dat in verband wordt gebracht met Tecartus

Voorafgaand aan de infusie van Tecartus moet er per patiënt ten minste 1 dosis tocilizumab, een interleukine-6 (IL-6)-receptorremmer, voor toediening op de locatie aanwezig zijn. Het gekwalificeerd 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 vermeld staat op de door het Europees Geneesmiddelenbureau gepubliceerde tekortenlijst, moet het behandelcentrum toegang hebben tot geschikte alternatieve maatregelen voor de behandeling van CRS in plaats van tocilizumab.

Er zijn behandelingsalgoritmen ontwikkeld om een aantal van de CRS-symptomen bij patiënten behandeld met Tecartus te verlichten. Hieronder valt het gebruik van tocilizumab, of tocilizumab en corticosteroiden, zoals samengevat in tabel 1. Patiënten die last krijgen van CRS van graad 2 of hoger (bijvoorbeeld hypotensie, niet responsief op vloeistoffen of hypoxie waarvoor extra zuurstoftoevoer nodig is) moeten met permanente telemetrie van het hart en pulsoximetrie worden gecontroleerd. Overweeg bij patiënten met ernstige CRS een echocardiogram om de hartfunctie te beoordelen. Overweeg bij ernstige of levensbedreigende CRS een ondersteunende behandeling op de intensive care.

Het is bekend dat CRS gepaard gaat met disfunctie van eindorganen (bijv. lever, nieren, hart en longen). Daarnaast kan verslechtering van onderliggende orgaanpathologieën optreden bij CRS. Patiënten met medisch significante cardiale disfunctie moeten volgens de normen van de kritieke zorg behandeld worden en bij deze patiënten moeten metingen zoals echocardiografie overwogen worden. In bepaalde gevallen kunnen macrofaagactivatiesyndroom (MAS) en hemofagocyttaire lymfhistiocytose (HLH) optreden bij CRS.

Controle op hemofagocyttaire lymfhistiocytose/macrofaagactivatiesyndroom (HLH/MAS) moet worden overwogen bij patiënten met ernstige of therapieresistente CRS.

Tecartus blijft expanderen en houdt stand na toediening van tocilizumab en corticosteroiden. Tumornecrosefactor (TNF)-antagonisten worden niet aanbevolen voor de behandeling van met Tecartus in verband gebracht CRS.

Tabel 1 CRS gradering en behandelrichtlijnen

CRS-graad (a)	Tocilizumab	Corticosteroiden
Graad 1 Voor symptomen is uitsluitend symptomatische behandeling nodig (bijv. koorts, misselijkheid, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, malaise).	Indien deze na 24 uur niet verbeteren, 8 mg/kg intraveneus tocilizumab toedienen gedurende 1 uur (niet meer dan 800 mg).	n.v.t.
Graad 2 Voor symptomen is matige interventie nodig waarop patiënt reageert. Zuurstofbehoefte is minder dan 40% FiO ₂ of hypotensie die reageert op vocht of lage dosis van één vasopressor of orgaantoxiciteit graad 2 (b).	Dien 8 mg/kg intraveneus tocilizumab (c) toe, verspreid over 1 uur (800 mg niet overschrijden). Herhaal tocilizumab zo nodig elke 8 uur als er geen respons is op intraveneus vocht of verhoging van extra zuurstof. Beperken tot maximaal 3 doses binnen 24 uur; maximaal in totaal 4 doses als er geen klinische verbetering optreedt in de tekenen en symptomen van CRS, of als er geen respons is op een tweede dosis of daaropvolgende doses tocilizumab, overweeg dan andere maatregelen voor de behandeling van CRS. Bij verbetering, zet tocilizumab stop.	Als er binnen 24 uur na aanvang van tocilizumab geen verbetering optreedt, behandel conform graad 3. Bij verbetering, bouw corticosteroiden af en behandel conform graad 1.

CRS-graad (a)	Tocilizumab	Corticosteroiden
Graad 3 Voor symptomen is agressieve interventie nodig waarop patiënt reageert. Zuurstofbehoefte is meer dan of gelijk aan 40% FiO ₂ of hypotensie waarvoor hoge doses van een vasopressor of meerdere vasopressoren nodig zijn of orgaantoxiciteit graad 3 of verhoogde transaminasen graad 4.	Conform graad 2	Dien tweemaal daags 1 mg/kg intraveneus methylprednisolon toe of gelijkwaardig dexamethason (bijv. elke 6 uur 10 mg intraveneus) tot graad 1, vervolgens corticosteroiden afbouwen. Bij verbetering, behandel conform graad 2. Bij geen verbetering behandelen als graad 4.
Graad 4 Levensbedreigende symptomen. Noodzaak voor ondersteuning met beademingsapparaat of continue venoveneuze hemodialyse of orgaantoxiciteit graad 4 (exclusief verhoogde transaminasen).	Conform graad 2	Dien gedurende 3 dagen dagelijks 1 000 mg methylprednisolon intraveneus toe. Bij verbetering, bouw corticosteroiden af en behandel conform graad 3. Bij geen verbetering, overweeg alternatieve immunosuppressiva.

n.v.t. = niet van toepassing

(a) Lee et al 2014.

(b) Zie tabel 2 voor de behandeling van neurologische bijwerkingen.

(c) Zie Samenvatting van de productkenmerken van tocilizumab voor meer informatie.

Neurologische bijwerkingen

Ernstige neurologische bijwerkingen, ook wel bekend als immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS), zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Tecartus; deze kunnen levensbedreigend of fataal zijn. De mediane tijd tot eerste optreden was 7 dagen (spreiding: 1 tot 262 dagen) na de infusie van Tecartus (zie rubriek 4.8).

Patiënten die last krijgen van neurologische toxiciteit/ICANS van graad 2 of hoger moeten gecontroleerd worden met permanente telemetrie van het hart en pulsoximetrie. Zorg voor ondersteunende therapie op de intensive care voor ernstige of levensbedreigende neurologische toxiciteit/ICANS. Niet-sederende anti-epileptica moeten worden overwogen zoals klinisch geïndiceerd voor bijwerkingen graad 2 of hoger. Er zijn behandelingsalgoritmen ontwikkeld om de neurologische bijwerkingen bij patiënten die Tecartus krijgen te verlichten. Hieronder valt het gebruik van tocilizumab (bij gelijktijdig CRS) en/of corticosteroiden voor matige, ernstige of levensbedreigende neurologische bijwerkingen, zoals samengevat in tabel 2.

Tabel 2 Gradering neurologische bijwerkingen/ICANS en behandelrichtlijnen

Beoordeling van graad	Gelijktijdig CRS	Geen gelijktijdig CRS
Graad 2	Dien tocilizumab toe conform tabel 1 voor de behandeling van CRS graad 2. Indien binnen 24 uur na starten met tocilizumab geen verbetering optreedt, moet elke 6 uur 10 mg dexamethason intraveneus worden toegediend tot de bijwerking graad 1 of lager is, en bouw de corticosteroiden vervolgens af. Bij verbetering, zet tocilizumab stop. Als er nog steeds geen verbetering optreedt, behandel conform graad 3.	Dien om de 6 uur 10 mg dexamethason intraveneus toe tot de bijwerking graad 1 of lager is. Bij verbetering, bouw corticosteroiden af.
	Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) ter profylaxe van insulsten.	

Beoordeling van graad	Gelijktijdig CRS	Geen gelijktijdig CRS
Graad 3	Dien tocilizumab toe conform tabel 1 voor de behandeling van CRS graad 2. Dien daarnaast 10 mg dexamethason intraveneus toe bij de eerste dosis tocilizumab en herhaal de dosis elke 6 uur. Ga door met gebruik van dexamethason tot de bijwerking graad 1 of lager is, en bouw de corticosteroiden vervolgens af. Bij verbetering, zet tocilizumab stop en behandel conform graad 2. Als er nog steeds geen verbetering optreedt, behandel conform graad 4.	Dien 10 mg dexamethason intraveneus elke 6 uur toe. Ga door met gebruik van dexamethason tot de bijwerking graad 1 of lager is, en bouw de corticosteroiden vervolgens af. Bij geen verbetering behandelen als graad 4.
	Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) ter profylaxe van insulsten.	
Graad 4	Dien tocilizumab toe conform tabel 1 voor de behandeling van CRS graad 2. Dien 1 000 mg methylprednisolon intraveneus per dag toe met de eerste dosis tocilizumab en continueer 1 000 mg methylprednisolon intraveneus per dag gedurende nog eens 2 dagen. Bij verbetering, behandel conform graad 3. Bij geen verbetering, overweeg alternatieve immunosuppressiva.	Dien gedurende 3 dagen dagelijks 1 000 mg methylprednisolon intraveneus toe. Bij verbetering, behandel conform graad 3. Bij geen verbetering, overweeg alternatieve immunosuppressiva.
	Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) ter profylaxe van insulsten.	

Infecties en febrile neutropenie

Ernstige infecties, die levensbedreigend kunnen zijn, zijn zeer vaak waargenomen met Tecartus (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van infectie voorafgaand aan, tijdens en na infusie en dienovereenkomstig te worden behandeld. Profylactische antibiotica moeten overeenkomstig de standaardrichtlijnen van de instelling worden toegediend.

Er is febrile neutropenie waargenomen bij patiënten na infusie van Tecartus (zie rubriek 4.8) en deze aandoening kan gelijktijdig met CRS optreden. Bij febrile neutropenie moet worden vastgesteld of er sprake is van infectie en moet die worden behandeld met breedspectrumantibiotica, vocht en andere ondersteunende zorg zoals medisch geïndiceerd.

Bij immunosuppressieve patiënten is melding gemaakt van levensbedreigende en fatale opportunistische infecties, waaronder gedissemineerde schimmelinfecties en virale reactivering (bijv. humaan herpesvirus type 6 [HHV-6] en progressieve multifocale leuko-encefalopathie). De mogelijkheid van deze infecties dient in overweging te worden genomen bij patiënten met neurologische voorvallen en passende diagnostische evaluaties moeten worden uitgevoerd.

Virale reactivering

Virale reactivering, bijv. reactivering van hepatitis B-virus (HBV), kan optreden bij patiënten die zijn behandeld met geneesmiddelen die zijn gericht tegen B cellen en kan resulteren in fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden.

Langdurige cytopenieën

Patiënten kunnen gedurende een aantal weken na lymfodepletie-chemotherapie en infusie van Tecartus cytopenieën vertonen, en moeten behandeld worden overeenkomstig de standaardrichtlijnen. Langdurige cytopenieën van graad 3 of hoger traden zeer vaak op na infusie van Tecartus, waaronder

trombocytopenie, neutropenie en anemie (zie rubriek 4.8). De bloedtellingen van patiënten moeten worden gecontroleerd na infusie van Tecartus.

Hypogammaglobulinemie

B-celaplasie die leidt tot hypogammaglobulinemie kan optreden bij patiënten die worden behandeld met Tecartus. Hypogammaglobulinemie werd zeer vaak waargenomen bij patiënten die met Tecartus werden behandeld (zie rubriek 4.8). Hypogammaglobulinemie maakt patiënten vatbaar voor het ontwikkelen van infecties. De immunoglobulineconcentraties moeten na behandeling met Tecartus gecontroleerd en behandeld worden met voorzorgsmaatregelen tegen infecties, antibioticaprofylaxe en immunoglobulinesubstitutie in geval van terugkerende infecties, overeenkomstig de standaardrichtlijnen.

Overgevoeligheidsreacties

Er kunnen ernstige overgevoeligheidsreacties optreden, met inbegrip van anafylaxie, als gevolg van DMSO of resterend gentamicine in Tecartus.

Secundaire maligniteiten

Patiënten die met Tecartus worden behandeld, kunnen secundaire maligniteiten ontwikkelen. Patiënten moeten levenslang worden gecontroleerd op secundaire maligniteiten. Neem wanneer zich een secundaire maligniteit voordoet, contact op met het bedrijf voor instructies over het afnemen van patiëntenmonsters voor testen.

Tumorlyssyndroom (TLS)

TLS, dat ernstig kan zijn, is incidenteel waargenomen. Om het risico op TLS tot een minimum te beperken, dienen patiënten met een verhoogd urinezuurgehalte of een hoge tumorlast voorafgaand aan de infusie van Tecartus allopurinol of een andere profylaxe te krijgen. Tekenen en symptomen van TLS moeten gecontroleerd worden en voorvallen moeten behandeld worden overeenkomstig de standaardrichtlijnen.

Eerdere stamceltransplantatie (GvHD)

Het is niet raadzaam dat patiënten die een allogene stamceltransplantatie ondergingen en actieve acute of chronische GvHD hebben, behandeling krijgen, omdat Tecartus GvHD mogelijk kan verslechteren.

Eerdere behandeling met anti-CD19-therapie

Tecartus wordt niet aanbevolen bij patiënten met gerecidiveerde CD19-negatieve ziekte na eerdere anti-CD19-therapie.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 300 mg natrium per infusie, overeenkomend met 15% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Follow-up op lange termijn

Er wordt verwacht dat patiënten worden ingeschreven in een register en via het register worden gevolgd om een beter begrip van de veiligheid en werkzaamheid van Tecartus op de lange termijn te krijgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Profylactisch gebruik van systemische corticosteroïden kan interfereren met de activiteit van Tecartus. Profylactisch gebruik van systemische corticosteroïden wordt derhalve niet aanbevolen voorafgaand aan infusie (zie rubriek 4.2).

Toediening van corticosteroïden overeenkomstig de richtlijnen voor behandeling van toxiciteit heeft geen impact op de expansie en werkingsduur van CAR T cellen.

Levende vaccins

De veiligheid van immunisatie met levende virusvaccins tijdens of na behandeling met Tecartus is niet onderzocht. Als voorzorgsmaatregel wordt vaccinatie met levende virusvaccins niet aanbevolen gedurende minstens 6 weken voorafgaand aan het starten van de lymfodepletie-chemotherapie, tijdens behandeling met Tecartus en tot herstel van het immuunsysteem na behandeling.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

De zwangerschapsstatus van vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet worden gecontroleerd voorafgaand aan het starten met behandeling met Tecartus.

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

Er zijn onvoldoende gegevens over blootstelling om een aanbeveling te doen over de duur van de anticonceptie na behandeling met Tecartus.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik met Tecartus bij zwangere vrouwen. Er zijn geen dieronderzoeken naar voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd met Tecartus om te beoordelen of het middel schadelijk kan zijn voor de foetus bij toediening aan een zwangere vrouw (zie rubriek 5.3).

Het is niet bekend of Tecartus kan worden overdragen op de foetus. Op basis van het werkingsmechanisme kunnen de getransduceerde cellen, als ze de placenta passeren, leiden tot foetale toxiciteit, inclusief B-cellymfocytopenie. Daarom wordt Tecartus niet aanbevolen voor vrouwen die zwanger zijn of voor vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken. Zwangere vrouwen moeten geïnformeerd worden over de mogelijke risico's voor de foetus. Een zwangerschap na behandeling met Tecartus moet worden besproken met de behandelende arts.

Bij pasgeborenen van met Tecartus behandelde moeders moet beoordeling van de immunoglobulineconcentraties en B cellen in overweging worden genomen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Tecartus wordt uitgescheiden in de moedermelk of wordt overgedragen op het kind dat borstvoeding krijgt. Vrouwen die borstvoeding geven, moeten worden gewaarschuwd voor het potentiële risico voor het kind dat borstvoeding krijgt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het effect van Tecartus op de vruchtbaarheid. Effecten op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen zijn niet geëvalueerd in dieronderzoek.

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

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

Vanwege de kans op neurologische voorvallen, met inbegrip van veranderde psychische toestand of insulten, mogen patiënten niet rijden en geen zware of mogelijk gevaarlijke machines bedienen tot minstens 8 weken na de infusie of totdat neurologische bijwerkingen zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Mantelcellymfoom

De in deze rubriek beschreven veiligheidsgegevens weerspiegelen de blootstelling aan Tecartus in ZUMA-2, een fase 2-onderzoek waarin in totaal 82 patiënten met recidiverend/refractair MCL een enkele dosis CAR-positieve levensvatbare cellen (2×10^6 of $0,5 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T cellen/kg) kregen op basis van een aanbevolen, op gewicht gebaseerde dosis.

De belangrijkste en vaakst voorkomende bijwerkingen waren CRS (91%), infecties (55%) en encefalopathie (51%).

Ernstige bijwerkingen traden op bij 56% van de patiënten. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren encefalopathie (26%), infecties (28%) en cytokine-release-syndroom (15%).

Bijwerkingen van graad 3 of hoger traden op bij 67% van de patiënten. De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen van graad 3 of hoger waren infecties (34%) en encefalopathie (24%). De meest voorkomende hematologische bijwerkingen van graad 3 of hoger waren neutropenie (99%), leukopenie (98%), lymfopenie (96%), trombocytopenie (65%) en anemie (56%).

Acute lymfoblasterleukemie

De in deze rubriek beschreven veiligheidsgegevens weerspiegelen de blootstelling aan Tecartus in ZUMA-3, een fase 1/2-onderzoek waarin in totaal 100 patiënten met recidiverende/refractaire B-cel precursor ALL een enkele dosis CAR-positieve levensvatbare T cellen ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 of 2×10^6 anti-CD19 CAR T cellen/kg) kregen op basis van een aanbevolen, op gewicht gebaseerde dosis.

De belangrijkste en vaakst voorkomende bijwerkingen waren CRS (91%), encefalopathie (57%) en infecties (41%).

Ernstige bijwerkingen traden op bij 70% van de patiënten. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren CRS (25%), infecties (22%) en encefalopathie (21%).

Bijwerkingen van graad 3 of hoger traden op bij 76% van de patiënten. De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen van graad 3 of hoger waren infecties (27%) en CRS (25%) en encefalopathie (22%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die in deze rubriek staan beschreven, werden vastgesteld bij in totaal 182 patiënten die werden blootgesteld aan Tecartus in twee multicenter klinische hoofdonderzoeken, ZUMA-2 (n = 82) en ZUMA-3 (n = 100). Deze bijwerkingen worden gepresenteerd op basis van systeem/orgaanklasse en op basis van frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Binnen elke frequentie categorie zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3 Bijwerkingen die zijn vastgesteld met Tecartus

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen		
	Zeer vaak	Infecties met niet-gespecificeerde pathogenen Bacteriële infecties Schimmelinfecties Virusinfecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
	Zeer vaak	Leukopenie ^a Neutropenie ^a Lymfopenie ^a Trombocytopenie ^a Anemie ^a Febriele neutropenie
	Vaak	Coagulopathie
Immuunsysteemaandoeningen		
	Zeer vaak	Cytokine-release-syndroom ^b Hypogammaglobulinemie
	Vaak	Overgevoeligheid Hemofagocyttaire lymfohistiocytose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
	Zeer vaak	Hypofosfatemie ^a Verminderde eetlust Hypomagnesiëmie Hyperglykemie ^a
	Vaak	Hypoalbuminemie ^a Uitdroging
Psychische stoornissen		
	Zeer vaak	Delier Angst Slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen		
	Zeer vaak	Encefalopathie Tremor Hoofdpijn Afasie Duizeligheid Neuropathie
	Vaak	Insulten Ataxie Verhoogde intracranieële druk
Hartaandoeningen		
	Zeer vaak	Tachycardieën Bradycardieën
	Vaak	Niet-ventriculaire aritmieën
Bloedvataandoeningen		
	Zeer vaak	Hypotensie Hypertensie Bloeding
	Vaak	Trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
	Zeer vaak	Hoesten Dyspneu Pleurale effusie Hypoxie

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
	Vaak	Respiratoire insufficiëntie Longoedeem
Maagdarmstelselaandoeningen		
	Zeer vaak	Nausea Diarree Constipatie Buikpijn Braken Orale pijn
	Vaak	Droge mond Dysfagie
Huid- en onderhuidaandoeningen		
	Zeer vaak	Huiduitslag Huidaandoening
Skeletspierstelsel- en bindweefsel­aandoeningen		
	Zeer vaak	Spierskeletpijn Motore disfunctie
Nier- en urinewegaandoeningen		
	Zeer vaak	Nierinsufficiëntie
	Vaak	Urineoutput verlaagd
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Zeer vaak	Oedeem Vermoeidheid Pyrexie Pijn Rillingen
Oogaandoeningen		
	Vaak	Gezichtsvermogen afgenomen
Onderzoeken		
	Zeer vaak	Alanineaminotransferase verhoogd ^a Bloed urinezuur verhoogd ^a Aspartaataminotransferase verhoogd ^a Hypocalciëmie ^a Hyponatriëmie ^a Direct bilirubine verhoogd ^a Hypokaliëmie ^a
	Vaak	Bilirubine verhoogd
Alleen cytopenieën die resulteerden in (i)nieuwe of verslechterende klinische sequelae of (ii)waarvoor behandeling nodig was of (iii)waarvoor aanpassing van de lopende behandeling nodig was, zijn opgenomen in tabel 3. ^a Frequentie gebaseerd op laboratoriumparameter graad 3 of hoger. ^b Zie rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen. Cut-offdatum gegevens ZUMA-2: 24 juli 2021; Cut-offdatum gegevens ZUMA-3: 23 juli 2021		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen van ZUMA-2 en ZUMA-3 (n = 182)

Cytokine-release-syndroom

CRS trad op bij 91% van de patiënten. Twintig procent (20%) van de patiënten had CRS graad 3 of hoger (ernstig of levensbedreigend). De mediane tijd tot eerste optreden was 3 dagen (spreiding: 1 tot 13 dagen) en de mediane duur was 9 dagen (spreiding: 1 tot 63 dagen). Zevenennegentig procent (97%) van de patiënten herstelde van CRS.

De meest voorkomende tekenen of symptomen waarmee CRS gepaard ging bij patiënten die CRS kregen, waren pyrexie (94%), hypotensie (64%), hypoxie (32%), rillingen (31%), tachycardie (27%), sinustachycardie (23%), hoofdpijn (22%), vermoeidheid (16%) en misselijkheid (13%). Ernstige bijwerkingen die zich konden voordoen met CRS waren onder andere hypotensie (22%), pyrexie (15%), hypoxie (9%), tachycardie (3%), dyspneu (2%) en sinustachycardie (2%). Zie rubriek 4.4 voor controle- en behandelrichtlijnen.

Neurologische voorvallen en bijwerkingen

Neurologische bijwerkingen traden op bij 69% van de patiënten. Tweeëndertig procent (32%) van de patiënten had bijwerkingen van graad 3 of hoger (ernstig of levensbedreigend). De mediane tijd tot eerste optreden was 7 dagen (spreiding: 1 tot 262 dagen). Neurologische voorvallen werden verholpen voor 113 van de 125 patiënten (90,4%) met een mediane duur van 12 dagen (spreiding: 1 tot 708 dagen). Drie patiënten hadden aanhoudende neurologische voorvallen ten tijde van hun overlijden, met inbegrip van één patiënt met een gemeld voorval van ernstige encefalopathie en een andere patiënt met een gemeld voorval van ernstige verwarde toestand. De resterende onverholpen neurologische voorvallen waren graad 2. Drieënnegentig procent van alle behandelde patiënten kreeg het eerste CRS- of neurologische voorval binnen de eerste 7 dagen na infusie van Tecartus.

De meest voorkomende neurologische bijwerkingen waren tremor (32%), verwarde toestand (27%), encefalopathie (27%), afasie (21%) en agitatie (11%). Ernstige bijwerkingen met inbegrip van encefalopathie (15%), afasie (6%) en verwarde toestand (5%) zijn gemeld bij patiënten aan wie Tecartus was toegediend. ICANS werd in klinische onderzoeken met een lage frequentie (2%) gemeld als ernstige neurologische bijwerking. ICANS waargenomen tijdens klinische onderzoeken wordt weergegeven onder de bijwerking encefalopathie. Ernstige gevallen van hersenoedeem, die fataal zouden kunnen worden, zijn opgetreden bij patiënten die werden behandeld met Tecartus. Zie rubriek 4.4 voor controle en behandelrichtlijnen.

ICANS werd gemeld in de context van neurologische toxiciteit in de periode na het in de handel brengen.

Febriële neutropenie en infecties

Na infusie van Tecartus werd febriële neutropenie waargenomen bij 12% van de patiënten. Infecties traden op bij 87 van de 182 patiënten die werden behandeld met Tecartus in ZUMA-2 en ZUMA-3. Infecties van graad 3 of hoger (ernstig, levensbedreigend of fataal) traden op bij 30% van de patiënten waaronder infecties met niet-gespecificeerde pathogenen, bacteriële, schimmel- en virusinfecties bij respectievelijk 23%, 8%, 2% en 4% van de patiënten. Zie rubriek 4.4 voor controle en behandelrichtlijnen.

Langdurige cytopenieën

Cytopenieën komen zeer vaak voor na eerdere lymfodepletie-chemotherapie en therapie met Tecartus.

Langdurige (op dag 30 of daarna nog aanwezige of op dag 30 of daarna voor het eerst optredende) cytopenieën van graad 3 of hoger traden op bij 48% van de patiënten en omvatten neutropenie (34%), trombocytopenie (27%) en anemie (15%). Zie rubriek 4.4 voor behandelrichtlijnen.

Hypogammaglobulinemie

Hypogammaglobulinemie trad op bij 12% van de patiënten. Hypogammaglobulinemie van graad 3 of hoger trad op bij 1% van de patiënten. Zie rubriek 4.4 voor behandelrichtlijnen.

Immunogeniciteit

De immunogeniciteit van Tecartus is geëvalueerd met ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) voor de detectie van bindende antilichamen tegen FMC63, het oorspronkelijke antilichaam van de anti-CD19 CAR. Tot op heden is er bij MCL-patiënten geen immunogeniciteit van antilichamen tegen anti-CD19 CAR T cellen waargenomen. Op basis van een initiële screeningsanalyse testten 17 patiënten in ZUMA-2 op enig tijdstip positief op antilichamen; echter, een bevestigende, orthogonale, op cel gebaseerde test toonde aan dat alle 17 patiënten in ZUMA-2 antilichaam-negatief waren op alle geteste tijdstippen. Op basis van een initiële screeningsanalyse testten 16 patiënten in ZUMA-3 op enig tijdstip positief op antilichamen. Van de patiënten met evalueerbare monsters voor een bevestigende test, werd van twee patiënten bevestigd dat ze antilichaam-positief waren na de behandeling. Eén van de twee patiënten had een bevestigd positief antilichaamresultaat in maand 6. De tweede patiënt had een bevestigd positief antilichaamresultaat op herbehandelingsdag 28 en in maand 3. Er zijn geen aanwijzingen dat de kinetica van de initiële expansie, CAR T-celfunctie en

werkingsduur van Tecartus, of de veiligheid of werkzaamheid van Tecartus, gewijzigd werden bij deze patiënten.

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

Er zijn geen gegevens over de tekenen van overdosering met Tecartus.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere antineoplastische middelen, ATC-code: L01XL06.

Werkingsmechanisme

Tecartus, een CD19-gerichte immunotherapie met gemodificeerde autologe T cellen, bindt aan kankercellen die CD19 tot expressie brengen en normale B cellen. Na binding van anti-CD19 CAR T cellen aan doelcellen die CD19 tot expressie brengen, activeren het CD28-costimulerende en CD3-zèta-signalerende domein de neerwaartse signaaltransductieroutes die leiden tot activatie van T cellen, proliferatie, acquisitie van effectorfuncties en secretie van inflammatoire cytokinen en chemokinen. Deze opeenvolgende gebeurtenissen leiden tot het vernietigen van cellen die CD19 tot expressie brengen.

Farmacodynamische effecten

In zowel ZUMA-2 als ZUMA-3 werden de farmacodynamische responsen na infusie van Tecartus met een tussenperiode van 4 weken geëvalueerd door het meten van tijdelijke verhoging van cytokinen, chemokinen en andere moleculen in het bloed. Concentraties cytokinen en chemokinen, zoals IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , interferon-gamma (IFN- γ) en IL-2R α , werden geanalyseerd. Piekverhoging werd doorgaans waargenomen binnen de eerste 8 dagen na infusie en de concentraties waren over het algemeen binnen 28 dagen weer op het niveau bij aanvang.

Vanwege het *on-target/off-tumor*-effect van Tecartus, kan er na de behandeling een periode van B-celaplasie optreden.

Translationale analyses ter identificatie van verbanden tussen cytokineconcentraties en incidentie van CRS of neurologische voorvallen toonden aan dat hogere concentraties (piek en AUC na 1 maand) van meerdere serumanalyten, waaronder IL-6, IL-10 en TNF- α , gepaard gingen met neurologische bijwerkingen van graad 3 of hoger, en CRS graad 3 of hoger.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Recidiverend of refractair MCL: ZUMA-2

De werkzaamheid en veiligheid van Tecartus bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair MCL die eerdere chemotherapie met antracycline of bendamustine, een antilichaam tegen CD20, en een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer) (ibrutinib of acalabrutinib) hebben gekregen, werden beoordeeld in een fase 2-, eenarmig, open-label multicenteronderzoek. Geschikte patiënten vertoonden eveneens ziekteprogressie na het laatste regime of waren refractair voor de meest recente therapie. Patiënten met actieve of ernstige infecties, eerdere allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT), detecteerbare maligne cellen in het cerebrale spinale vocht of

hersensmetastasen, en een voorgeschiedenis van CZS-lymfom of CZS-aandoeningen, kwamen niet in aanmerking. In ZUMA-2 werden in totaal 74 patiënten geïncludeerd (*d.w.z.* ondergingen leukaferese) en 68 van deze patiënten werden behandeld met Tecartus. Drie patiënten kregen geen Tecartus vanwege productieproblemen. Twee andere patiënten werden niet behandeld vanwege progressieve ziekte (overlijden) na leukaferese. Eén patiënt werd niet met Tecartus behandeld na het krijgen van lymfodepletie-chemotherapie vanwege aanhoudend actief atriumfibrilleren. De volledige analyseset (*full analysis set*, FAS) werd gedefinieerd als alle patiënten die leukaferese ondergingen. Een samenvatting van de kenmerken van de patiënten bij aanvang staat vermeld in tabel 4.

Tabel 4 Samenvatting van de kenmerken bij aanvang voor ZUMA-2

Categorie	Alle patiënten die leukaferese ondergingen (FAS) (N = 74)
<i>Leeftijd (jaren)</i>	
Mediaan (min, max)	65 (38, 79)
≥ 65	58%
Mannelijk geslacht	84%
Mediaan aantal eerdere therapieën (min, max)	3 (1, 5)
<i>Recidiverende/refractaire subgroep</i>	
Recidiverend na auto-SCT	42%
Refractair voor laatste MCL-therapie	39%
Recidiverend na laatste MCL-therapie	19%
Patiënten met ziektestadium IV	86%
Patiënten met betrokkenheid van het beenmerg	51%
<i>Morfologische kenmerken</i>	
Klassieke MCL	54%
Blastoïde MCL	26%
Overige	1%
Niet bekend	19%
<i>Overbruggingstherapie gekregen</i>	
Ja	38%
Nee	62%
<i>Ki-67 IHC door centraal laboratorium</i>	
N	49
Mediaan	65%
Auto-SCT: autologe stamceltransplantatie; IHC: immunohistochemie; Max: maximum; MCL: mantelcellymfom; Min: minimum.	

Tecartus werd toegediend aan patiënten als een enkelvoudige intraveneuze infusie van een doeldosis van 2×10^6 anti-CD19 CAR T cellen/kg (maximale toegestane dosis: 2×10^8 cellen) na lymfodepletie-chemotherapie met 500 mg/m² intraveneus cyclofosfamide en 30 mg/m² intraveneus fludarabine, allebei toegediend op de 5^e, 4^e en 3^e dag voorafgaand aan de behandeling. Overbruggingstherapie tussen leukaferese en lymfodepletie-chemotherapie was toegestaan om de ziektelast onder controle te houden.

Voor patiënten die werden behandeld met Tecartus, was de mediane tijd vanaf leukaferese tot levering van het product 13 dagen (spreiding: 9 tot 20 dagen) en de mediane tijd vanaf leukaferese tot infusie van Tecartus was 27 dagen (spreiding: 19 tot 74 dagen, met uitzondering van één uitschieter van 134 dagen). De mediane dosis was $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T cellen/kg. Alle patiënten kregen een infusie van Tecartus op dag 0 en werden in het ziekenhuis opgenomen tot minimaal dag 7.

Het primaire eindpunt was het objectieve responspercentage (ORR) zoals beoordeeld door de Lugano 2014-criteria door een onafhankelijke beoordelingscommissie. Secundaire eindpunten waren duur van respons (DOR), totale overleving (OS), progressievrije overleving (PFS) en ernst van bijwerkingen.

Voor de primaire analyse werd a priori de analyseset gedefinieerd die bestond uit de eerste 60 patiënten die met Tecartus werden behandeld en die 6 maanden na de ziekte-evaluatie in week 4 na de Tecartus-infusie werden beoordeeld voor respons. In deze analyseset van 60 patiënten was het ORR 93% met een CR-percentage van 67%. Het ORR was significant hoger dan het vooraf gespecificeerde historische controlepercentage van 25% met een eenzijdig significantieniveau van 0,025 ($p < 0,0001$).

De aangepaste follow-upanalyses van de werkzaamheid na 24 maanden werden uitgevoerd aan de hand van de *modified intent to treat* (mITT) analyseset die bestond uit 68 patiënten die met Tecartus werden behandeld. In de follow-upanalyse na 24 maanden waren de ORR- en CR-percentages bij de 68 patiënten in de mITT-analyseset respectievelijk 91% en 68%.

De resultaten in de FAS van zowel de primaire analyse als de follow-upanalyse na 24 maanden worden getoond in tabel 5.

Tabel 5 Samenvatting van de werkzaamheid voor ZUMA-2

Categorie	Alle patiënten die leukafere ondergingen ^a (FAS) (N = 74)	
	Primaire analyse	24 maanden follow-up
Objectieve responspercentage (ORR), n (%) [95% BI]	62 (84%) [73,4; 91,3]	62 (84%) [73,4; 91,3]
CR, n (%) [95% BI]	44 (59%) [47,4; 70,7]	46 (62%) [50,1; 73,2]
PR, n (%) [95% BI]	18 (24%) [15,1; 35,7]	16 (22%) [12,9; 32,7]
Duur van respons (DOR)^b		
Mediaan in maanden [95% BI]	NR [10,4; NE]	28,2 (13,5; 47,1)
Spreiding ^c in maanden	0,0+; 35,0+	0,0+; 53,0+
Aanhoudende responsen, CR+PR, CR, n (%) ^d	32 (43%), 30 (41%)	25 (34%), 25 (34%)
Progressievrije overleving		
Mediaan, maanden [95% BI]	16,2 [9,9; NE]	24,0 (10,1; 48,2)
Totale overleving (OS)		
Mediaan, maanden [95% BI]	NR [24,6; NE]	47,4 (24,6; NE)
6 maanden OS (%) [95% BI]	83,6 [72,9; 90,3]	83,6 [72,9; 90,3]
12 maanden OS (%) [95% BI]	76,6 [65,1; 84,8]	76,7 [65,3; 84,8]
24 maanden OS (%) [95% BI]	66,5 [52,8; 77,1]	63,0 [50,9; 70,3]
30 maanden OS (%) [95% BI]	Niet van toepassing	56,2 (44,1; 66,7)
36 maanden OS (%) [95% BI]	Niet van toepassing	53,9 (41,5; 64,8)
54 maanden OS (%) [95% BI]	Niet van toepassing	38,7 (24,8; 52,4)
Mediane follow-up in maanden (min, max)	16,8 [7,2; 37,6]	36,6 (27,3; 57,0)

BI: betrouwbaarheidsinterval; CR: volledige remissie (complete remission); FAS: volledige analyseset; NE: niet te schatten (not estimable); NR: niet bereikt (not reached); OS: totale overleving (overall survival); PR: gedeeltelijke remissie (partial remission).

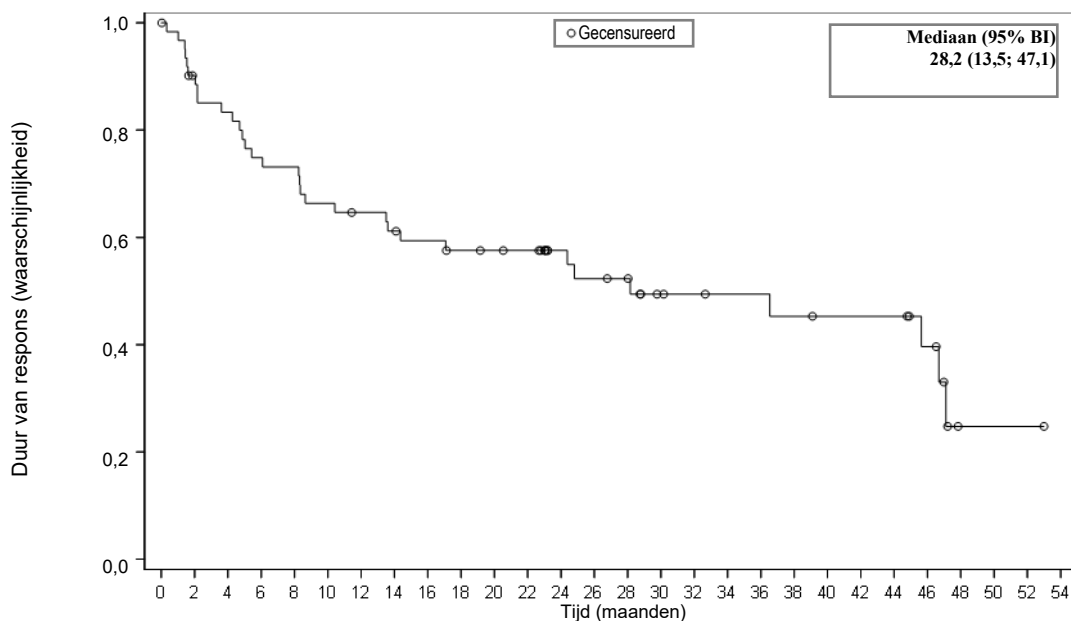
a Van de 74 patiënten die werden geïnccludeerd (d.w.z. die leukafere ondergingen), kregen 69 patiënten lymfodepletie-chemotherapie, en 68 patiënten kregen Tecartus.

b Onder alle respondenten. DOR wordt gemeten vanaf de datum van de eerste objectieve respons tot de datum van progressie of overlijden.

c Een +-teken duidt op een gecensureerde waarde.

Op de cut-offdatum van de gegevens. Percentages worden berekend met behulp van het totale aantal patiënten in de analyseset als de noemer.

Afbeelding 1 Kaplan-Meier-DOR in de FAS



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tecartus in alle subgroepen van pediatrische patiënten met MCL (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Recidiverende of refractaire B-cel precursor ALL: ZUMA-3

In een open-label, multicenter fase 2-onderzoek werden de werkzaamheid en veiligheid van Tecartus geëvalueerd bij volwassen patiënten met recidiverende of refractaire B-precursor ALL. Recidiverend of refractair was gedefinieerd als een van het volgende: primair refractair; eerste recidief na een remissie van ≤ 12 maanden; recidiverend of refractair na tweedelijns of hogere lijns therapie; recidiverend of refractair na allogene stamceltransplantatie (allo-SCT) (op voorwaarde dat de transplantatie ≥ 100 dagen vóór de inclusie werd uitgevoerd en dat er geen immunosuppressiva werden ingenomen ≤ 4 weken vóór de inclusie). Patiënten met actieve of ernstige infecties, actieve graft-versus-host-ziekte en een voorgeschiedenis van CZS-afwijkingen werden van het onderzoek uitgesloten. Patiënten met CZS-2-ziekte zonder klinisch duidelijke neurologische veranderingen kwamen in aanmerking. In fase 2 van ZUMA-3 werden in totaal 71 patiënten geïncludeerd (d.w.z. ondergingen leukaferese) en werden 55 patiënten met Tecartus behandeld. Zes patiënten kregen geen Tecartus vanwege een mislukte productie. Acht andere patiënten werden niet behandeld, voornamelijk vanwege bijwerkingen na leukaferese. Twee patiënten die leukaferese ondergingen en lymfodepletie-chemotherapie kregen werden niet met Tecartus behandeld; één patiënt had bacteriëmie en kreeg neutropene koorts en de andere patiënt voldeed niet aan de geschiktheidscriteria na de lymfodepletie-chemotherapie. De FAS omvatte alle patiënten die leukaferese ondergingen en de gemodificeerde intent-to-treat (mITT) analyseset omvatte alle patiënten die in fase 2 leukaferese ondergingen en met Tecartus werden behandeld. Een samenvatting van de beginkenmerken van de patiënten wordt gegeven in tabel 6.

Tabel 6 Samenvatting van de kenmerken bij aanvang voor ZUMA-3 fase 2

Categorie	Alle patiënten die leukaferese ondergingen (FAS) (N = 71)	Alle behandelde patiënten (mITT) (N = 55)
<i>Leeftijd (jaren)</i>		
Mediaan (min, max)	44 (19 tot 84)	40 (19 tot 84)
Mannelijk geslacht	58%	60%
Blank ras	72%	67%
Primaire refractaire ziekte	30%	33%
Recidiverende/refractaire ziekte na ≥ 2 lijnen therapie	76%	78%
Recidief met eerste remissie ≤ 12 maanden	28%	29%
<i>Aantal eerdere therapielijnen</i>		
Mediaan (min, max)	2 (1 tot 8)	2 (1 tot 8)
≥ 3	48%	47%
<i>Eerdere therapieën</i>		
Allo-SCT	39%	42%
Blinatumomab	46%	45%
Inotuzumab	23%	22%
Philadelphia-chromosoom (Ph ⁺)	27%	27%
Allo-SCT, allogene stamceltransplantatie; Max, maximum; Min, minimum		

Na lymfodepletie-chemotherapie werd Tecartus toegediend aan patiënten als enkelvoudige intraveneuze infusie met een doeldosis van 1×10^6 anti-CD19 CAR T cellen/kg (maximale toegestane dosis: 1×10^8 cellen). De behandeling met lymfodepletie bestond uit 900 mg/m² cyclofosfamide intraveneus gedurende 60 minuten op de 2^e dag voorafgaand aan de infusie van Tecartus en 25 mg/m² fludarabine intraveneus gedurende 30 minuten op de 4^e, 3^e en 2^e dag voorafgaand aan de infusie van Tecartus. Van de 55 patiënten die Tecartus kregen, kregen er 51 patiënten overbruggingstherapie tussen leukaferese en lymfodepletie-chemotherapie om de ziektelast onder controle te houden.

De mediane tijd van leukaferese tot toediening van het product was 16 dagen (spreiding: 11 tot 42 dagen) en de mediane tijd van leukaferese tot infusie van Tecartus was 29 dagen (spreiding: 20 tot 60 dagen). De mediane dosis was $1,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T cellen/kg. Alle patiënten kregen de infusie van Tecartus op dag 0 en werden tot minimaal dag 7 in het ziekenhuis opgenomen.

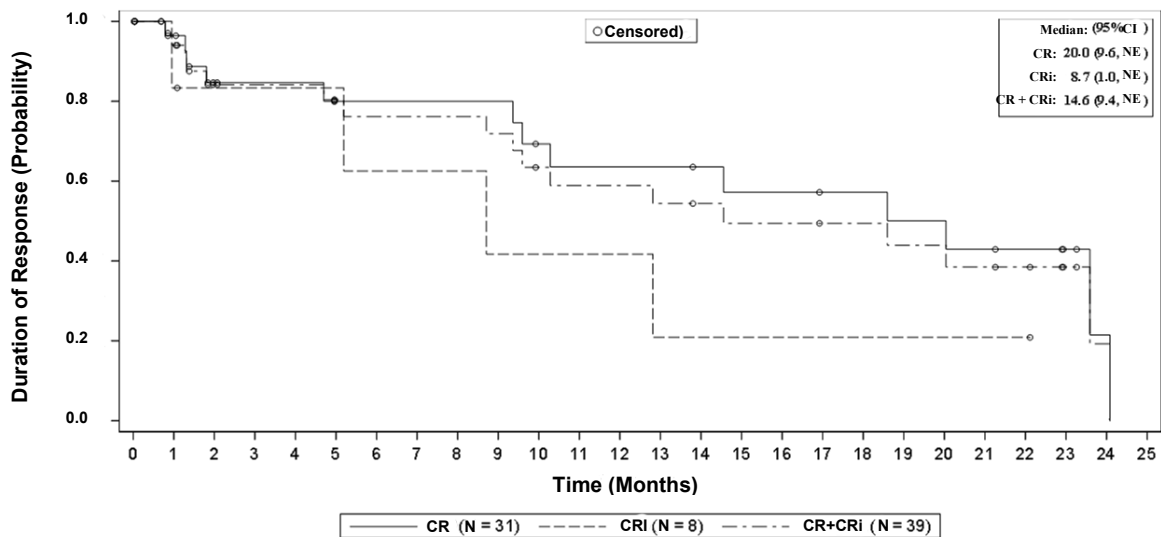
Het primaire eindpunt was het totale percentage volledige remissie (overall complete remission, OCR) (complete remissie [CR] + volledige remissie met onvolledig hematologisch herstel (complete remission with incomplete hematologic recovery [CRi]) bij patiënten die werden behandeld met Tecartus, zoals bepaald door een onafhankelijke beoordeling. Bij de 55 patiënten die werden behandeld met Tecartus (mITT), bedroeg het OCR-percentages 70,9% met een CR-percentages van 56,4% (tabel 7), wat significant hoger was dan het vooraf gespecificeerde controlepercentages van 40%. Van de 39 patiënten die een CR of CRi bereikten, was de mediane tijd tot respons 1,1 maanden (spreiding: 0,85 tot 2,99 maanden).

Alle behandelde patiënten hadden een mogelijke follow-up gedurende ≥ 18 maanden, met een mediane follow-up periode van 20,5 maanden (95%-BI: 0,3; 32,6 maanden) en een mediane follow-up periode voor de OS van 24,0 maanden (95%-BI: 23,3; 24,6).

Tabel 7 Samenvatting van de werkzaamheidsresultaten voor ZUMA-3 fase 2

	FAS N = 71	mITT^a N = 55
OCR-waarde (CR + CRi) n (%) [95%-BI]	39 (54,9) [43; 67]	39 (70,9) [57,0; 82,0]
CR-waarde, n (%) [95%-BI]	31 (43,7) [32; 56]	31 (56,4) [42,0; 70,0]
Minimale restziekte (Minimal Residual Disease, MRD) negatieve waarde onder OCR (CR of CRi) - patiënten, n (%)	n = 39 38 (97%)	n = 39 38 (97%)
Duur van remissie, mediaan in maanden [95%-BI] ^b Mediane spreiding in maanden	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+; 24,08+)	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+; 24,08+)
<p>BI, betrouwbaarheidsinterval; CR, volledige remissie (complete remission); NE, niet te schatten (not estimable)</p> <p>a. Van de 71 patiënten die werden geïncludeerd (en leukafereze ondergingen) kregen 57 patiënten conditioneringschemotherapie, en kregen 55 patiënten Tecartus.</p> <p>b. Proefpersonen werden gecensureerd bij hun laatste evalueerbare ziektebeoordeling vóór de aanvang van een nieuwe antikankerbehandeling (met uitzondering van hervatting van een tyrosinekinaseremmer) of allo-SCT om elke bijdrage die de nieuwe behandeling op de DOR kon hebben uit te sluiten en die confounding van de bijdrage van KTE-X19 kon veroorzaken. De resultaten van de analyses die niet censureerden voor latere allo-SCT of de aanvang van een nieuwe antikankerbehandeling kwamen overeen met de analyses die de voorvallen niet censureerden.</p> <p>c. De duur van de remissie was alleen gedefinieerd voor proefpersonen die een OCR bereikten, daarom waren de resultaten van de analyse in de FAS en mITT identiek.</p>		

Afbeelding 2 Kaplan-Meier-DOR in de mITT-analyseset^a



- a. De DOR was alleen gedefinieerd voor proefpersonen die een OCR bereikten, daarom waren de resultaten van de analyse in de FAS en mITT identiek.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tecartus in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met B-cel ALL en af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tecartus voor de behandeling van ALL bij pediatrische patiënten met een gewicht van minder dan 6 kg. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht in zowel de MCL- als de ALL-patiëntenpopulatie. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SmPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Celkinetiek

Mantelcellymfoom

Na infusie van 2×10^6 anti-CD19 CAR T cellen/kg Tecartus in ZUMA-2 vertoonden anti-CD19 CAR T cellen een initiële snelle expansie gevolgd door een afname tot nabij de baselinewaarden na 3 maanden. Piekoncentraties van anti-CD19 CAR T cellen traden op binnen de eerste 7 tot 15 dagen na de infusie.

Van de patiënten met MCL werd het aantal anti-CD19 CAR T cellen in het bloed in verband gebracht met objectieve respons (CR of PR) (tabel 8).

Tabel 8 Samenvatting van de farmacokinetiek van brexucabtagene autoleucel in ZUMA-2

Aantal anti-CD19 CAR T cellen	Patiënten die respons vertonen (CR of PR) (N = 63)	Patiënten die geen respons vertonen (N = 5)	P-waarde
Piek (cellen/μl) Mediaan [min, max], n	97,52 [0,24; 2589,47]; 62	0,39 [0,16; 22,02]; 5	0,0020
AUC₀₋₂₈ (cellen/μl·dag) Mediaan [min, max], n	1386,28 [3,83; 2,77 × 10 ⁴]; 62	5,51 [1,81; 293,86]; 5	0,0013

P-waarde wordt berekend aan de hand van de Wilcoxon-test

Mediane piekwaarden voor anti-CD19 CAR T cellen waren 74,08 cellen/μl bij MCL-patiënten van 65 jaar of ouder (n = 39) en 112,45 cellen/μl bij MCL-patiënten jonger dan 65 jaar (n = 28). Mediane AUC-waarden voor anti-CD19 CAR T cellen waren 876,48 cellen/μl bij MCL-patiënten van 65 jaar of ouder en 1640,21 cellen/μl bij MCL-patiënten jonger dan 65 jaar.

Acute lymfoblastenleukemie

Na infusie van een doeldosis van 1 x 10⁶ anti-CD19 CAR T cellen/kg Tecartus in ZUMA-3 (fase 2) vertoonden anti-CD19 CAR T cellen een initiële snelle expansie gevolgd door een afname tot nabij de baselinewaarden na 3 maanden. De mediane tijd tot de piekconcentraties van anti-CD19 CAR T cellen was binnen de eerste 15 dagen na de infusie van Tecartus.

Een samenvatting van de farmacokinetiek van Tecartus ten opzichte van de tijd, gebaseerd op een centrale beoordeling van de totale respons, wordt gegeven in tabel 9.

Tabel 9 Samenvatting van de farmacokinetiek van brexucabtagene autoleucel in ZUMA-3 fase 2

Aantal anti-CD19 CAR T cellen	Patiënten met totale volledige remissie (CR/CRi) (N = 39)	Patiënten met niet-volledige remissie ^a (N = 16)	P-waarde
Piek (cellen/μl) Mediaan [min; max], n	38,35 [1,31; 1533,4], 36 ^b	0,49 [0,00; 183,50], 14 ^b	0,0001 ^c
AUC₀₋₂₈ (cellen/μl·dag) Mediaan [min; max], n	424,03 [14,12 tot 19390,42], 36 ^b	4,12 [0,00; 642,25], 14 ^b	0,0001 ^c

a. Drie van de 39 proefpersonen die CR of CRi bereikten en 2 van de 16 proefpersonen die niet-CR/CRi waren, hadden bij geen enkel bezoek na de infusie gegevens over anti-CD19 CAR T cellen.

b. Niet-volledige remissie omvat alle niet-CR/CRi-proefpersonen van wie de respons is geclassificeerd als onvolledige remissie met gedeeltelijk hematologisch herstel, blastenvrij hypoplastisch of aplastisch beenmerg (N = 4), gedeeltelijke respons (N = 0), geen respons (N = 9), of niet evalueerbaar (N = 3).

c. P-waarde wordt berekend aan de hand van de Wilcoxon-test

Mediane piekwaarden voor anti-CD19 CAR T cellen waren 34,8 cellen/μl bij ALL-patiënten van 65 jaar of ouder (n = 8) en 17,4 cellen/μl bij ALL-patiënten jonger dan 65 jaar (n = 47). Mediane AUC-waarden voor anti-CD19 CAR T cellen waren 425,0 cellen/μl bij ALL-patiënten van 65 jaar of ouder en 137,7 cellen/μl bij ALL-patiënten jonger dan 65 jaar.

Bij MCL- en ALL-patiënten had het geslacht geen significante invloed op de AUC_{dag 0-28} en C_{max} van Tecartus.

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar gebruik van Tecartus bij patiënten met lever- en nierfunctiestoornissen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tecartus bestaat uit gemodificeerde humane T cellen. Daarom zijn er geen representatieve *in-vitro*-assays, *ex-vivo*-modellen of *in-vivo*-modellen beschikbaar waarin de toxicologische eigenschappen

van het humane product accuraat kunnen worden beoordeeld. Er zijn derhalve geen traditionele toxicologie-onderzoeken uitgevoerd voor de ontwikkeling van het geneesmiddel.

Er is geen onderzoek gedaan naar carcinogeniteit of genotoxiciteit.

Er is geen onderzoek gedaan ter evaluatie van de effecten van deze behandeling op de vruchtbaarheid, reproductie en ontwikkeling.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cryostor CS10 (bevat DMSO)
Natriumchloride
Humaan albumine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Tecartus is gedurende 1 jaar stabiel indien bevroren bewaard in de dampfase van vloeibare stikstof ($\leq -150^{\circ}\text{C}$).

Tecartus is maximaal 3 uur na ontdooiing stabiel bij kamertemperatuur ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$). De infusie van Tecartus moet echter starten binnen 30 minuten nadat het product volledig is ontdooid, en de totale infusietijd mag niet langer zijn dan 30 minuten.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tecartus moet worden bewaard in de dampfase van vloeibare stikstof ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) en moet bevroren blijven tot de patiënt klaar is voor behandeling, om te garanderen dat er levensvatbare levende autologe cellen beschikbaar zijn voor toediening aan de patiënt. Ontdooid product 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 benodigheden voor gebruik, toediening of implantatie

Cryozak van ethyleenvinylacetaat met afgesloten extra slang en twee beschikbare spikepoorten met ongeveer 68 ml celdispersie.

Eén cryozak is afzonderlijk verpakt in een metalen verzendcassette.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bestraling kan leiden tot inactivatie van het product.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan hantering of toediening van het geneesmiddel

Tecartus moet binnen de instelling in gesloten, breukvaste, lekvrije verpakkingen worden vervoerd.

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

Bereiding voorafgaand aan toediening

- Controleer of de identiteit (ID) van de patiënt overeenkomt met de patiëntgegevens op de metalen Tecartus-cassette.
- De Tecartus-infusszak mag niet uit de metalen cassette worden gehaald als de gegevens op het voor de patiënt specifieke etiket niet overeenkomen met die van de beoogde patiënt.
- Haal de infusszak uit de metalen cassette zodra de identiteit van de patiënt is bevestigd.
- Controleer of de patiënteninformatie op het etiket op de metalen cassette overeenkomt met de patiënteninformatie op het etiket op de zak.
- Controleer de infusszak voor het ontdooien op eventuele beschadigingen. Volg de lokale richtlijnen met betrekking tot het hanteren van afvalmateriaal van menselijke oorsprong (en neem onmiddellijk contact op met Kite) als de infusszak is beschadigd.

Ontdooien

- Plaats de infusszak in een tweede zak.
- Ontdooi Tecartus bij ongeveer 37°C met behulp van een waterbad of droge ontdooimethode totdat er geen ijs meer zichtbaar is in de infusszak. Meng de inhoud van de zak voorzichtig om klonten celmateriaal te dispergeren. Meng de inhoud van de zak voorzichtig verder indien klonten cellen zichtbaar blijven. Kleine klontjes celmateriaal dienen te worden gedispergeerd door voorzichtig handmatig te mengen. Tecartus mag voorafgaand aan de infusie niet worden gespoeld, gecentrifugeerd en/of worden geresuspendeerd in nieuwe media. Het ontdooien dient naar schatting 3 tot 5 minuten in beslag te nemen.
- Eenmaal ontdooid is Tecartus gedurende maximaal 3 uur stabiel bij kamertemperatuur (20°C – 25°C). De Tecartus-infusie moet echter binnen 30 minuten nadat het product volledig is ontdooid starten.

Toediening

- Uitsluitend voor eenmalig autoloog gebruik.
- Tocilizumab en noodhulpapparatuur moeten voorafgaand aan de infusie en tijdens de controleperiode beschikbaar zijn. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is vanwege een tekort dat vermeld staat op de door het Europees Geneesmiddelenbureau gepubliceerde tekortenlijst, moeten geschikte alternatieve maatregelen voor de behandeling van CRS in plaats van tocilizumab beschikbaar zijn voorafgaand aan de infusie.
- Er mag geen leukodepletiefilter worden gebruikt.
- Centrale veneuze toegang wordt aanbevolen voor de toediening.
- Verifieer opnieuw dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de patiëntgegevens op de Tecartus-zak.
- Prime de slangenset voorafgaand aan de infusie met natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie (0,154 mmol natrium per ml).
- Dien de volledige inhoud van de Tecartus-zak binnen 30 minuten via infusie toe, via zwaartekracht of een peristaltische pomp.
- Schud de zak voorzichtig tijdens de infusie om klonten van cellen te voorkomen.
- Spoel, nadat de volledige inhoud van de zak via infusie is toegediend, de slangenset met natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie (0,154 mmol natrium per ml) op dezelfde infusiesnelheid om er zeker van te zijn dat de volledige behandeling wordt toegediend.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het geneesmiddel

Ongebruikt geneesmiddel en al het materiaal dat in contact is geweest met Tecartus (vast en vloeibaar afval) moet worden behandeld als potentieel besmettelijk afval en verwijderd in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor de hantering van afvalmateriaal van menselijke oorsprong.

Toevallige blootstelling

In het geval van toevallige blootstelling aan Tecartus moeten lokale richtlijnen over het hanteren van materiaal van menselijke oorsprong worden gevolgd. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Tecartus, moeten met een passend desinfecterend middel worden ontsmet.

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

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Nederland

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

EU/1/20/1492/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 december 2020

Datum van laatste verlenging: 18 november 2021

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

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

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

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
California
CA 90245
Verenigde Staten

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Nederland

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

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Nederland

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 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**

Belangrijkste elementen:

Beschikbaarheid van tocilizumab en kwalificatie van de locatie

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat de ziekenhuizen en de centra die aan die ziekenhuizen verbonden zijn, die Tecartus dispensereren, gekwalificeerd zijn in overeenstemming met het overeengekomen controle-distributieprogramma door:

- te zorgen voor onmiddellijke toegang ter plaatse tot één dosis tocilizumab per patiënt voorafgaand aan infusie van Tecartus. 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 vermeld staat op de door het Europees Geneesmiddelenbureau gepubliceerde tekortenlijst, ervoor zorgen dat er geschikte alternatieve maatregelen voor de behandeling van CRS in plaats van tocilizumab in de instelling beschikbaar zijn.
- te zorgen dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die bij de behandeling van een patiënt betrokken zijn, het opleidingsprogramma hebben afgerond.

Voorlichtingsprogramma – Voorafgaand aan de lancering van Tecartus in elke lidstaat, moet de vergunninghouder de inhoud en de opzet van de voorlichtingsmaterialen afstemmen met de nationale bevoegde instantie.

Voorlichtingsprogramma beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Tecartus in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Tecartus naar verwachting zullen voorschrijven, dispensereren en toedienen, een document met richtsnoeren zullen krijgen om:

- informatie te verstrekken over de vervolgstudie over de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn en het belang van een bijdrage aan een dergelijke studie
- de herkenning van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen te vergemakkelijken
- CRS en ernstige neurologische bijwerkingen adequaat te behandelen
- een adequate controle van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen te waarborgen
- het verschaffen van alle relevante informatie aan patiënten te vergemakkelijken
- ervoor te zorgen dat bijwerkingen adequaat en naar behoren worden gemeld
- ervoor te zorgen dat er gedetailleerde instructies over de procedure voor het ontdoeien worden gegeven
- te waarborgen dat er voor de behandeling van een patiënt ten minste 1 dosis tocilizumab voor elke patiënt op de locatie aanwezig is. Het gekwalificeerd behandelcentrum dient binnen 8 uur toegang te hebben tot extra doses tocilizumab; in het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is vanwege een tekort dat vermeld staat op de door het Europees Geneesmiddelenbureau gepubliceerde tekortenlijst, ervoor zorgen dat er geschikte alternatieve maatregelen voor de behandeling van CRS in de instelling beschikbaar zijn

Voorlichtingsprogramma patiënten

Om patiënten te informeren en voor te lichten over:

- de risico's van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen die gepaard gaan met Tecartus
- de noodzaak symptomen direct bij hun behandelend arts te melden
- de noodzaak gedurende minimaal 4 weken na de Tecartus-infusie in de buurt van de locatie te blijven waar Tecartus werd toegediend
- te allen tijde de SOS-kaart bij zich te dragen

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

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

Beschrijving	Uiterste datum
Om de veiligheid en de werkzaamheid van Tecartus op lange termijn verder te karakteriseren bij volwassen patiënten met recidief of refractair (r/r) mantelcellymfoom (MCL) en volwassen patiënten met r/r acute lymfoblastenleukemie (ALL) zal de vergunninghouder een prospectieve studie uitvoeren en de resultaten ervan indienen op basis van de gegevens van een register, overeenkomstig een overeengekomen protocol.	MCL: 30 juni 2042 ALL: 31 december 2042

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14-a, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van Tecartus bij volwassen patiënten met recidief of refractair MCL en de voordelen/risicobalans bij vrouwen, ouderen en ernstig zieke patiënten te bevestigen, zal de vergunninghouder de resultaten indienen van een prospectieve studie naar de werkzaamheid en veiligheid op basis van de gegevens van hetzelfde register dat werd gebruikt voor het karakteriseren van de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van Tecartus, overeenkomstig een overeengekomen protocol.	30 september 2025
Om de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van Tecartus bij volwassen patiënten met r/r ALL te bevestigen, zal de vergunninghouder de resultaten indienen van de opvolging van het klinische onderzoek ZUMA-3 (deel 1 en deel 2).	31 oktober 2024
Om de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van Tecartus bij volwassen patiënten met r/r ALL te bevestigen, dient de vergunninghouder een prospectief, observationeel onderzoek op basis van gegevens van een register, volgens een overeengekomen protocol, uit te voeren en de resultaten ervan in te dienen.	31 december 2027

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

METALEN CASSETTE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tecartus 0,4 – 2×10^8 cellen dispersie voor infusie
brexucabtagene autoleucel (CAR+ levensvatbare T cellen)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Autologe menselijke T cellen getransduceerd met retrovirale vector die codeert voor een anti-CD19 chimere antigeenreceptor (CAR).
Dit geneesmiddel bevat cellen van menselijke oorsprong.

Bevat: 0,4 tot 2 x 10⁸ CAR+ levensvatbare T cellen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Cryostor CS10 (bevat DMSO), humaan albumine, natriumchloride.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie
Eén steriele infuuszak.
Inhoud: ongeveer 68 ml celdispersie.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Niet bestralen.
De inhoud van de zak voorzichtig mengen tijdens het ontdooien.
Gebruik GEEN leukodepletiefilter.
STOP, verifieer de identiteit van de patiënt voorafgaand aan de infusie.
Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Uitsluitend voor intraveneus gebruik.

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

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bevroren bewaren in de dampfase van vloeibare stikstof $\leq -150^{\circ}\text{C}$.
Niet opnieuw invriezen.

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

Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden vernietigd overeenkomstig de lokale richtlijnen met betrekking tot het hanteren van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

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

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Nederland

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

EU/1/20/1492/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Partijnummer:
Kite-patiënt-ID:
Aanvullende patiënt-ID:
Naam patiënt:
Geboortedatum patiënt:
SEC:

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.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INFUUSZAK

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

Tecartus 0,4 – 2×10^8 cellen dispersie voor infusie
brexucabtagene autoleucel (CAR+ levensvatbare T cellen)
Uitsluitend voor intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Partijnummer:
Kite-patiënt-ID:
Aanvullende patiënt-ID:
Naam patiënt:
Geboortedatum patiënt:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Inhoud: ongeveer 68 ml celdispersie.

6. OVERIGE

Uitsluitend voor autoloog gebruik.
Identiteit patiënt verifiëren.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Tecartus 0,4 - 2×10^8 cellen dispersie voor infusie brexucabtagene autoleucel (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 u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u een SOS-kaart geven. Lees deze zorgvuldig door en volg de instructies op de kaart.
- Toon de SOS-kaart altijd aan de arts of verpleegkundige als u een arts bezoekt of naar het ziekenhuis gaat.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- 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 of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Tecartus is een geneesmiddel voor genterapie. Het wordt gebruikt voor de behandeling van mantelcellymfoom en B-cel acute lymfoblastenleukemie bij volwassenen. Het wordt gebruikt wanneer andere beschikbare geneesmiddelen niet meer bij u werken (recidief of refractaire ziekte). Dit geneesmiddel is speciaal voor u gemaakt, van uw eigen witte bloedcellen. Deze witte bloedcellen zijn gewijzigd en heten: brexucabtagene autoleucel.

Mantelcellymfoom en B-cel acute lymfoblastenleukemie zijn vormen van kanker van een deel van het immuunsysteem (het afweersysteem van het lichaam). Ze tasten een type witte bloedcel aan die B-lymfocyt wordt genoemd. Zowel bij mantelcellymfoom als bij B-cel acute lymfoblastenleukemie groeien B-lymfocyten op een ongecontroleerde manier. Ze hopen zich op in het lymfeweefsel, beenmerg of bloed.

Hoe werkt Tecartus?

De witte bloedcellen worden uit uw bloed gehaald en worden genetisch gemodificeerd, zodat ze zich kunnen richten op de kankercellen in uw lichaam. Wanneer Tecartus via een infuus in uw bloed wordt gebracht, vernietigen de gewijzigde witte bloedcellen de kankercellen.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u denkt dat u allergisch bent, praat dan met uw arts.

- Als u de chemotherapie om het aantal witte bloedcellen in uw bloed te verminderen (*lymfodepletie-chemotherapie*) niet kunt krijgen (zie ook rubriek 3: Hoe gebruikt u dit middel?).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Tecartus wordt gemaakt van uw eigen witte bloedcellen en mag alleen aan u worden gegeven (*dit heet autoloog gebruik*).

Tests en controles

Voordat u Tecartus toegediend krijgt, zal uw arts:

- uw longen, hart, nieren en bloeddruk controleren;
- kijken of u tekenen heeft van een infectie of ontsteking; en beslissen of u behandeld moet worden voordat u Tecartus krijgt toegediend;
- controleren of uw kanker erger wordt;
- kijken of u tekenen heeft van ‘graft-versus-hostziekte’, een ziekte die zich na een transplantatie kan voordoen. Dit komt voor wanneer getransplanteerde cellen uw lichaam aanvallen. De klachten die hierbij horen zijn: huiduitslag, misselijkheid, braken, diarree en bloederige ontlasting;
- uw bloed controleren op urinezuur en op het aantal kankercellen. Hieruit blijkt of u mogelijk een ziekte ontwikkelt die *tumorlysisyndroom* wordt genoemd. U kunt medicijnen krijgen om deze ziekte te helpen voorkomen;
- u controleren op een hepatitis B-, hepatitis C- of hiv-infectie;
- nagaan of u in de voorgaande 6 weken een vaccinatie heeft gehad, of van plan bent om in de komende maanden een vaccinatie te halen;
- controleren of u eerder een behandeling heeft gehad die zich vasthecht aan het eiwit dat CD19 heet.

Soms kan het zijn dat de geplande behandeling met Tecartus niet door kan gaan. Als het infuus met Tecartus dan wordt uitgesteld tot later dan 2 weken nadat u lymfodepletie-chemotherapie heeft gekregen, moet u mogelijk extra chemotherapie krijgen (zie ook rubriek 3: Hoe gebruikt u dit middel?).

Nadat u Tecartus heeft gekregen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige of ga onmiddellijk naar de spoedeisende hulp als u een van onderstaande klachten heeft:

- rillingen, extreme vermoeidheid, zwakte, duizeligheid, hoofdpijn, hoesten, kortademigheid, snelle of onregelmatige hartslag, ernstige misselijkheid, overgeven of diarree. Dit kunnen klachten zijn van een ziekte die *cytokine-release-syndroom* wordt genoemd. Neem gedurende 3-4 weken na de behandeling met Tecartus twee keer per dag uw temperatuur op. Als uw temperatuur hoog is, neem dan direct contact op met uw arts;
- stuipen, trillen, spraakproblemen of onduidelijk praten, verlies van bewustzijn of verminderd bewustzijn, verwardheid en desoriëntatie, evenwichts- of coördinatieproblemen;
- koorts (bijv. temperatuur hoger dan 38°C). Dit kan een klacht zijn van een infectie;
- extreme vermoeidheid, zwakte, kortademigheid. Dit kunnen klachten zijn van een tekort aan rode bloedcellen;
- gemakkelijker bloeden of blauwe plekken krijgen. Dit kunnen klachten zijn van een tekort aan bepaalde cellen in het bloed: de bloedplaatjes.

Als een van de bovengenoemde punten op u van toepassing is (of u weet het niet zeker), praat dan met uw arts of verpleegkundige.

Uw arts zal uw bloed regelmatig controleren, aangezien de hoeveelheid bloedcellen en andere componenten van uw bloed kunnen dalen.

U wordt gevraagd om zich in te schrijven in een register voor minstens 15 jaar, om een beter begrip van de effecten van Tecartus op de lange termijn te krijgen.

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

Kinderen, jongeren tot 18 jaar en jongvolwassenen

Tecartus mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar of jongvolwassenen jonger dan 26 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tecartus 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 of verpleegkundige.

Voordat u Tecartus krijgt toegediend, moet u uw arts of verpleegkundige vertellen of u geneesmiddelen gebruikt die uw afweersysteem verzwakken, zoals corticosteroiden. Deze geneesmiddelen kunnen namelijk de werking van Tecartus beïnvloeden.

U mag vooral niet gevaccineerd worden met bepaalde vaccins, de zogenoemde levende vaccins:

- in de 6 weken voordat u de korte kuur van chemotherapie krijgt (lymfodepletie-chemotherapie) om uw lichaam op de Tecartus-cellen voor te bereiden;
- tijdens de behandeling met Tecartus;
- na de behandeling, als uw afweersysteem aan het herstellen is.

Neem contact op met uw arts als u een vaccinatie nodig heeft.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. De reden hiervoor is dat de effecten van Tecartus bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven niet bekend zijn. Het geneesmiddel kan schadelijk zijn voor uw ongeboren baby of uw kind dat borstvoeding krijgt.

- Als u zwanger bent of zwanger denkt te zijn na behandeling met Tecartus, neem dan direct contact op met uw arts.
- U krijgt een zwangerschapstest voordat de behandeling begint. Tecartus mag alleen worden gegeven als de uitslag aangeeft dat u niet zwanger bent.

Bespreek een zwangerschap met uw arts als u Tecartus heeft gekregen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Tecartus kan problemen veroorzaken, zoals een veranderd of verminderd bewustzijn, verwardheid en insulpen (stuipen) in de 8 weken na de toediening.

U mag geen voertuig besturen, machines bedienen of deelnemen aan activiteiten waarvoor u alert moet zijn, tot minstens 8 weken na uw behandeling met Tecartus of tot uw arts u heeft verteld dat u volledig bent hersteld.

Tecartus bevat natrium, dimethylsulfoxide (DMSO) en gentamicine

Dit geneesmiddel bevat 300 mg natrium (hoofdbestanddeel van keuken-/tafelzout) in elke infuuszak. Dit komt overeen met 15% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid zout in de voeding voor een volwassene. Het bevat ook DMSO en gentamicine, stoffen die ernstige overgevoeligheidsreacties kunnen veroorzaken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Tecartus wordt altijd aan u toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

- Aangezien Tecartus wordt gemaakt van uw eigen witte bloedcellen, worden bij u cellen afgenomen om uw geneesmiddel te bereiden. Uw arts zal wat bloed van u afnemen met behulp van een katheter die in uw ader wordt geplaatst (een procedure die *leukaferese* wordt genoemd). Sommige van uw witte bloedcellen worden gescheiden van uw bloed en de rest van uw bloed wordt teruggevoerd in uw ader. Deze procedure kan 3 tot 6 uur duren en moet mogelijk worden herhaald.
- Uw witte bloedcellen worden opgestuurd naar een productiecentrum om uw Tecartus te maken. Het duurt doorgaans 2 tot 3 weken voordat Tecartus klaar is, maar de duur kan variëren.

Geneesmiddelen die voorafgaand aan de behandeling met Tecartus worden gegeven

Een paar dagen voordat u Tecartus krijgt, krijgt u lymfodepletie-chemotherapie. Daardoor kunnen de gewijzigde witte bloedcellen in Tecartus zich in uw lichaam vermenigvuldigen, zodra het geneesmiddel aan u is toegediend.

In de 30 tot 60 minuten voordat u Tecartus krijgt, kunt u andere geneesmiddelen krijgen. Dit is om bijwerkingen van het infuus en koorts te voorkomen. Deze andere geneesmiddelen kunnen bestaan uit:

- paracetamol;
- een antihistaminicum (medicijn tegen allergie) zoals difenhydramine.

Hoe krijgt u Tecartus toegediend?

Tecartus wordt altijd aan u toegediend door een arts in een gekwalificeerd behandelcentrum.

- Tecartus wordt in een enkele dosis gegeven.
- Uw arts of verpleegkundige dient u één infuus met Tecartus toe via een katheter die in uw ader wordt geplaatst (*intraveneuze infusie*). Dit duurt ongeveer 30 minuten.
- Tecartus is de genetisch gemodificeerde versie van uw witte bloedcellen. De zorgverlener die uw behandeling toedient, zal daarom de nodige voorzorgsmaatregelen treffen (handschoenen en een bril dragen) om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen. Hij/zij zal de lokale richtlijnen voor verwerking van menselijk afvalmateriaal volgen voor het schoonmaken of verwijderen van al het materiaal dat met uw cellen in contact is geweest.

Nadat u Tecartus heeft gekregen

- U moet gedurende minstens 4 weken na de Tecartus-behandeling dicht in de buurt blijven van het ziekenhuis waar u werd behandeld. Uw arts zal aanraden dat u de eerste 10 dagen na de Tecartus-behandeling dagelijks naar het ziekenhuis komt of dat u 10 dagen in het ziekenhuis wordt opgenomen. Op die manier kan uw arts controleren of uw behandeling werkt en u helpen als u last krijgt van eventuele bijwerkingen.

Als u een afspraak niet kunt nakomen, bel dan zo snel mogelijk uw arts of uw behandelcentrum om een andere afspraak te maken.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. U mag uw bijwerkingen niet zelf behandelen.

Tecartus kan bijwerkingen veroorzaken die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn. **Roep zo snel mogelijk medische hulp in** als u een van de volgende bijwerkingen krijgt na infusie van Tecartus.

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

- Koorts, rillingen, lage bloeddruk met klachten als duizeligheid, licht gevoel in het hoofd en vocht in de longen. Deze klachten kunnen wijzen op het *cytokine-release-syndroom*, dat ernstig en fataal kan zijn.
- Bewustzijnsverlies of verminderd bewustzijn, verwardheid of geheugenverlies door een verstoorde hersenfunctie, moeite met praten of onduidelijk praten, ongecontroleerd beven (*tremor*), stuipen (*epileptische aanvallen*), plotse verwardheid met onrust (*agitatie*), desoriëntatie, hallucinatie of prikkelbaarheid (*delier*).
- Koorts, rillingen; dit kunnen tekenen zijn van een infectie.

Overige mogelijke bijwerkingen

De overige bijwerkingen worden hieronder vermeld. Als deze bijwerkingen hevig of ernstig worden, moet u dit onmiddellijk aan uw arts vertellen.

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

- Veel te weinig witte bloedcellen, waardoor uw risico op infectie kan toenemen.
- Te weinig bloedplaatjes, de cellen die uw bloed helpen stollen (*trombocytopenie*). Klachten kunnen zijn: hevig of langdurig bloeden, blauwe plekken.
- Hoge bloeddruk.
- Te weinig rode bloedcellen (cellen die zuurstof vervoeren). Klachten kunnen zijn: extreme vermoeidheid met gebrek aan energie.
- Extreme vermoeidheid.
- Snelle of trage hartslag.
- Te weinig zuurstof die uw lichaamsweefsels bereikt. Klachten kunnen zijn: veranderingen in de kleur van uw huid, verwardheid, snelle ademhaling.
- Kortademigheid, hoesten.
- Hevige bloedingen.
- Misselijkheid, verstopping, diarree, buikpijn, overgeven.
- Spierpijn, gewrichtspijn, botpijn, pijn in de armen en benen.
- Weinig energie of kracht, spierzwakte, moeilijkheden bij het bewegen, spierspasmen.
- Hoofdpijn.
- Nierproblemen waardoor uw lichaam vocht vasthoudt of vocht in weefsels ophoopt (*oedeem*), wat kan leiden tot gewichtstoename en ademhalingsmoeilijkheden.
- Hoge waarden van urinezuur en suiker (glucose), waargenomen in bloedonderzoek.
- Lage waarden van natrium, magnesium, fosfaat, kalium of calcium, waargenomen in bloedonderzoek.
- Verminderde eetlust, pijnlijke mond.
- Moeite met slapen, angst.
- Zwelling in de armen en benen, vocht rond de longen (*pleurale effusie*).
- Huiduitslag of huidproblemen.
- Weinig immunoglobulines (antistoffen), waargenomen in bloedonderzoek, wat kan leiden tot infecties.
- Toename in leverenzymen, waargenomen in bloedonderzoek.
- Zenuwpijn.

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

- Lage waarden van albumine (eiwit), waargenomen in bloedonderzoek.
- Hoge waarden van bilirubine, waargenomen bij bloedonderzoek.
- Onregelmatige hartslag (*aritmie*).
- Verlies van controle over lichaamsbewegingen.
- Droge mond, uitdroging (dehydratie), problemen bij het slikken.
- Verminderde urineproductie (als gevolg van de hierboven beschreven nierproblemen)

- Ademnood (*respiratoire insufficiëntie*).
- Ademhalingsmoeilijkheden waardoor u geen volle zin kunt zeggen, hoesten vanwege vocht in de longen.
- Toename van de druk in uw schedel.
- Bloedstolsels. Klachten kunnen zijn: pijn op de borst of in de bovenrug, ademhalingsmoeilijkheden, bloed ophoesten, krampende pijn en zwelling in één been met warme en donker verkleurde huid rond de pijnlijke zone.
- Verandering in het vermogen van het bloed om te stollen (coagulopathie). Klachten kunnen zijn: hevige of langdurige bloedingen of blauwe plek.
- Veranderingen in het gezichtsvermogen waardoor het moeilijk wordt om dingen te zien (gezichtsvermogen afgenomen).
- Overgevoeligheid. Klachten zoals huiduitslag, galbulten, jeuk, zwelling en anafylaxie.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter 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 artsen.

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

Bevoren bewaren in de dampfase van vloeibare stikstof $\leq -150^{\circ}\text{C}$ tot het product wordt ontdooid voor gebruik.

Niet opnieuw invriezen.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is brexucabtagene autoleucel ($0,4 - 2 \times 10^8$ cellen dispersie voor infusie). Elke voor de patiënt specifieke enkele infuuszak bevat een dispersie van anti-CD19 CAR T cellen in ongeveer 68 ml voor een doeldosis van 2×10^6 anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T cellen/kg voor patiënten met mantelcellymfoom en een doeldosis van 1×10^6 anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T cellen/kg voor patiënten met B-cel acute lymfoblastenleukemie.

De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn: Cryostor CS10 (bevat DMSO), natriumchloride, humaan albumine. Zie rubriek 2: Tecartus bevat natrium, dimethylsulfoxide (DMSO) en resten gentamicine.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde menselijke bloedcellen.

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

Tecartus is een heldere tot ondoorzichtige, witte tot rode suspensie van cellen voor infusie, geleverd in een infuuszak die afzonderlijk is verpakt in een metalen cassette. Een enkele infuuszak bevat ongeveer 68 ml celdispersie.

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

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Nederland

Fabrikant

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Nederland

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

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is “voorwaardelijk goedgekeurd”.

Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over dit geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

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

<----->

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

Het is belangrijk dat u de volledige inhoud van deze procedure leest voordat u Tecartus toedient.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan hantering of toediening van het geneesmiddel

Tecartus moet binnen de instelling in gesloten, breukvaste, lekvrije verpakkingen worden vervoerd.

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

Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Tecartus, moeten worden ontsmet in overeenstemming met de lokale richtlijnen met betrekking tot het hanteren van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

Bereiding voorafgaand aan toediening

- Controleer of de identiteit (ID) van de patiënt overeenkomt met de patiëntgegevens op de metalen Tecartus-cassette.
- De Tecartus-infuuszak mag niet uit de metalen cassette worden gehaald als de gegevens op het voor de patiënt specifieke etiket niet overeenkomen met die van de beoogde patiënt.
- Haal de infuuszak uit de metalen cassette zodra de identiteit van de patiënt is bevestigd.
- Controleer of de patiënteninformatie op de metalen cassette overeenkomt met de patiënteninformatie op het etiket op de zak.
- Controleer de infuuszak voor het ontdooien op eventuele beschadigingen. Volg de lokale richtlijnen met betrekking tot het hanteren van afvalmateriaal van menselijke oorsprong (of neem onmiddellijk contact op met Kite) als de infuuszak is beschadigd.

Ontdooien

- Plaats de infuuszak in een tweede zak.
- Ontdooi Tecartus bij ongeveer 37°C met behulp van een waterbad of droge ontdooimethode totdat er geen ijs meer zichtbaar is in de infuuszak. Meng de inhoud van de zak voorzichtig om klonten celmateriaal te dispergeren. Meng de inhoud van de zak voorzichtig verder indien klonten cellen zichtbaar blijven. Kleine klontjes celmateriaal dienen te worden gedispergeerd door voorzichtig handmatig te mengen. Tecartus mag niet worden gespoeld, gecentrifugeerd en/of worden geresuspendeerd in nieuwe media voorafgaand aan infusie. Het ontdooien dient naar schatting 3 tot 5 minuten in beslag te nemen.
- Eenmaal ontdooid, is Tecartus gedurende maximaal 3 uur stabiel op kamertemperatuur (20°C – 25°C). De infusie moet echter binnen 30 minuten nadat het product volledig is ontdooid starten.

Gebruik GEEN leukodepletiefilter.

Toediening

- Het geneesmiddel moet worden toegediend in een gekwalificeerd behandelcentrum door een arts (of artsen) met ervaring in de behandeling van hematologische maligne aandoeningen en die is (zijn) opgeleid in het toedienen aan en behandelen van patiënten die worden behandeld met Tecartus.
- Zorg ervoor dat er voorafgaand aan de infusie en tijdens de herstelperiode per patiënt ten minste 1 dosis tocilizumab en noodhulpapparatuur aanwezig zijn. Ziekenhuizen en de centra die aan die ziekenhuizen verbonden zijn moeten 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 vermeld staat op de door het Europees Geneesmiddelenbureau gepubliceerde tekortenlijst, zorg er dan voor dat er geschikte alternatieve maatregelen voor de behandeling van CRS in plaats van tocilizumab in de instelling beschikbaar zijn.
- De identiteit van de patiënt moet overeenkomen met de patiëntgegevens op de infuuszak.
- Tecartus is uitsluitend voor autoloog gebruik.
- Tecartus moet binnen 30 minuten als een intraveneuze infusie worden toegediend met behulp van een latexvrije intraveneuze slangenset zonder leukodepletiefilter, via zwaartekracht of een peristaltische pomp.
- Schud de zak voorzichtig tijdens de infusie om klonten van cellen te voorkomen. De volledige inhoud van de infuuszak moet via infusie worden toegediend.
- Er moet een steriele natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol natrium per ml) voor injectie worden gebruikt om de slangenset voorafgaand aan de infusie te primen en na afloop te spoelen. Wanneer de volledige hoeveelheid Tecartus via infusie is toegediend, moet de

infuuszak met 10 tot 30 ml natriumchlorideoplossing voor injectie (9 mg/ml; 0,9%) worden gespoeld om er zeker van te zijn dat de patiënt zoveel mogelijk cellen krijgt toegediend.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Ongebruikt geneesmiddel en al het afvalmateriaal dat in contact is geweest met Tecartus (vast en vloeibaar afval) moet worden behandeld en verwijderd als potentieel besmettelijk afval in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor hantering van afvalmateriaal van menselijke oorsprong.

Toevallige blootstelling

In het geval van toevallige blootstelling moeten lokale richtlijnen over het hanteren van materiaal van menselijke oorsprong gevolgd worden in geval van toevallige blootstelling, die kunnen bestaan uit het wassen van besmette huid en verwijderen van besmette kledij. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Tecartus, moeten met een passend desinfecterend middel worden ontsmet.

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT HET VERZOEK OM EEN BESCHERMINGSTERMIJN VAN ÉÉN JAAR VOOR HET
IN DE HANDEL BRENGEN**

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **beschermingstermijn van één jaar voor het in de handel brengen**

Het CHMP heeft de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende gegevens beoordeeld, rekening houdend met de bepalingen van artikel 14, lid 11 van Verordening (EG) nr. 726/2004, en is van mening dat de nieuwe therapeutische indicatie een significant klinisch voordeel biedt in vergelijking tot bestaande therapieën, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.