

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

Yescarta, 0,4 – 2 x 10⁸ cellen dispersie voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Yescarta (axicabtagene ciloleucel) is een op CD19 gerichte genetisch gemodificeerde autologe T-cel-immunotherapie. Voor de bereiding van Yescarta worden de eigen T-cellen van de patiënt geoogst en *ex vivo* genetisch gemodificeerd via retrovirale transductie om een chimere antigeenreceptor (CAR) tot expressie te brengen die bestaat uit een muriene anti-CD19 single-chain variable fragment gekoppeld aan het costimulerend domein van CD28 en het signalerend domein van CD3zeta. De anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen worden geëxpandeerd en weer bij de patiënt toegediend middels infusie, waar ze doelcellen die CD19 tot expressie brengen, kunnen herkennen en elimineren.

2.2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke voor de patiënt specifieke enkele infuuszak met Yescarta bevat een dispersie van anti-CD19 CAR T-cellen in ongeveer 68 ml voor een richtdosis van 2 x 10⁶ anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen/kg lichaamsgewicht (spreiding: 1 x 10⁶ – 2 x 10⁶ cellen/kg), met een maximum van 2 x 10⁸ anti-CD19 CAR T-cellen.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke zak Yescarta bevat 300 mg natrium.

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

Yescarta is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Yescarta moet worden toegediend in een gekwalificeerde klinische instelling.

Behandeling met Yescarta moet worden gestart onder begeleiding en supervisie van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van hematologische maligne aandoeningen, die is opgeleid in het beheer en management van patiënten die worden behandeld met Yescarta. 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 behandelcentrum moet binnen 8 uur na elke voorgaande dosis toegang hebben tot een extra dosis tocilizumab.

Dosering

Yescarta is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik (zie rubriek 4.4).

Een enkelvoudige dosis Yescarta bevat 2×10^6 CAR-positieve levensvatbare T-cellen per kg lichaamsgewicht (of maximaal 2×10^8 CAR-positieve levensvatbare T-cellen voor patiënten van 100 kg of meer) in ongeveer 68 ml dispersie in een infuuszak.

De beschikbaarheid van Yescarta moet worden bevestigd voorafgaand aan het starten van de lymfodepletie.

Voorbehandeling (lymfodepletie-chemotherapie)

- Een lymfodepletie-chemotherapie die bestaat uit 500 mg/m² intraveneus cyclofosfamide en 30 mg/m² intraveneus fludarabine dient op de 5^e, 4^e en 3^e dag voorafgaand aan infusie van Yescarta te worden gegeven.

Premedicatie

- 500-1000 mg paracetamol oraal en 12,5 tot 25 mg intraveneus of oraal difenhydramine (of gelijkwaardig) ongeveer 1 uur voorafgaand aan infusie van Yescarta wordt aanbevolen.
- Profylactisch gebruik van systemische corticosteroiden wordt niet aanbevolen aangezien dit de werking van Yescarta kan verstoren.

Controle

- Patiënten dienen de eerste 10 dagen na infusie dagelijks gecontroleerd te 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 dienen te worden geïnstrueerd gedurende minstens 4 weken na infusie in de buurt van een gekwalificeerde klinische instelling te blijven.

Speciale populaties

Patiënten met humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV)

Er is geen klinische ervaring bij patiënten met actieve HIV-, HBV- of HCV-infectie.

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van 65 jaar of ouder. De werkzaamheid kwam overeen met die bij de totale behandelde patiëntenpopulatie.

Wijze van toediening

Yescarta wordt toegediend via intraveneuze infusie.

Yescarta mag niet worden bestraald. Gebruik GEEN leukodepletiefilter.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan hantering of toediening van het geneesmiddel
Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde menselijke bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Yescarta hanteren, moeten passende voorzorgsmaatregelen nemen (handschoenen en een bril dragen) om mogelijke overdracht van besmettelijke ziekten te voorkomen.

Bereiding van Yescarta

- Controleer of de identiteit (ID) van de patiënt overeenkomt met de patiëntgegevens op de Yescarta-cassette.
- De Yescarta-zak mag niet uit de cassette worden gehaald als de gegevens op het voor de patiënt specifieke etiket niet overeenkomen met die van de beoogde patiënt.
- Haal de Yescarta-zak uit de cassette zodra de identiteit van de patiënt is bevestigd.
- Controleer of de patiënteninformatie op de cassette overeenkomt met de patiënteninformatie op het etiket op de zak.
- Controleer de infuuszak voor het ontdooien op eventuele beschadigingen. Volg de plaatselijke richtlijnen (of neem onmiddellijk contact op met Kite) als de infuuszak is beschadigd.
- Plaats de infuuszak in een tweede steriele zak of conform plaatselijke richtlijnen.
- Ontdooi Yescarta bij ongeveer 37°C in een waterbad of met een droge ontdooimethode totdat er geen ijs meer zichtbaar is in de infuuszak. Meng de inhoud van de zak rustig om brokken celmateriaal te dispergeren. Meng de inhoud van de zak rustig verder indien brokken cellen zichtbaar blijven. Kleine brokken celmateriaal dienen te worden gedispergeerd door rustig handmatig te mengen. Yescarta mag voorafgaand aan 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 ontdooit is Yescarta gedurende maximaal 3 uur stabiel bij kamertemperatuur (20°C – 25°C).

Toediening

- Uitsluitend voor autoloog gebruik.
- Tocilizumab en noodhulpapparatuur moeten voorafgaand aan de infusie en tijdens de controleperiode beschikbaar zijn.
- Er mag geen leukodepletiefilter worden gebruikt.
- Centrale veneuze toegang wordt aanbevolen voor de toediening van Yescarta.
- Verifieer opnieuw dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de patiëntgegevens op de Yescarta-zak.
- Prime de slangenset voorafgaand aan de infusie met 0,9% natriumchlorideoplossing (0,154 mmol natrium per ml).
- Dien de volledige inhoud van de Yescarta-infuuszak binnen 30 minuten via infusie toe, via zwaartekracht of een peristaltische pomp. Yescarta is stabiel bij kamertemperatuur gedurende maximaal 3 uur na ontdooien.
- Schud de zak rustig tijdens infusie van Yescarta om klonteren van cellen te voorkomen.
- Spoel, nadat de volledige inhoud van de zak via infusie is toegediend, de slangenset met 0,9% natriumchlorideoplossing (0,154 mmol natrium per ml) op dezelfde infusiesnelheid om er zeker van te zijn dat alle Yescarta is toegediend.

Voor speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

De contra-indicaties van de lymfodepletie-chemotherapie dienen in overweging te worden genomen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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.

Algemeen

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

- Onopgeloste ernstige bijwerkingen (met name reacties van de longen, reacties van het hart of hypotensie) met inbegrip van bijwerkingen van eerdere chemotherapieën.
- Actieve, niet onder controle gebrachte infectie.
- Actieve graft-versus-hostziekte (GVHD).

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

Yescarta is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag niet worden toegediend aan andere patiënten. Voorafgaand aan infusie moet gecontroleerd worden of de identiteit van de patiënt overeenkomt met de patiëntgegevens op de Yescarta-infuuszak en -cassette. Dien Yescarta niet via infusie toe als de gegevens op het voor de patiënt specifieke etiket niet overeenkomen met die van de beoogde patiënt.

Gelijktijdige ziekte

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

Lymfoom in het centraal zenuwstelsel (CZS)

Er is geen ervaring met het gebruik van Yescarta bij patiënten met primair CZS-lymfoom. Om die reden zijn de risico's/baten van Yescarta bij deze populatie niet vastgesteld.

Cytokine-release-syndroom

Vrijwel alle patiënten hebben een zekere mate van CRS ervaren. Ernstige CRS, met inbegrip van levensbedreigende en fatale reacties, werd zeer vaak waargenomen met Yescarta, met een tijd tot eerste symptomen van 1 tot 12 dagen (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. Een therapie op basis van een interleukine-6 (IL-6)-receptorremmer zoals tocilizumab is toegediend voor matige tot ernstige CRS waarmee Yescarta gepaard ging.

Voorafgaand aan de infusie van Yescarta moet er per patiënt ten minste 1 dosis tocilizumab voor toediening op de locatie aanwezig zijn. Het behandelcentrum moet binnen 8 uur na elke voorgaande dosis toegang hebben tot een extra dosis tocilizumab.

Controleer patiënten dagelijks gedurende minstens 10 dagen na infusie in de gekwalificeerde klinische instelling op tekenen en symptomen van CRS. Als de eerste 10 dagen na infusie zijn verstreken, moet de patiënt naar oordeel van de arts worden gecontroleerd.

Adviseer patiënten om gedurende minimaal 4 weken na infusie in de buurt van een gekwalificeerde klinische instelling te blijven en onmiddellijk medische hulp in te schakelen als er tekenen of symptomen van CRS optreden. Er zijn behandelingsalgoritmen ontwikkeld om een aantal van de CRS-symptomen bij patiënten behandeld met Yescarta te verlichten. Hieronder valt het gebruik van tocilizumab, of tocilizumab en corticosteroiden voor matige, ernstige of levensbedreigende CRS, 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.

Yescarta mag niet worden toegediend aan patiënten met actieve infecties of een ontstekingsziekte totdat deze aandoeningen zijn hersteld.

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 dienen volgens de normen van de kritieke zorg behandeld te worden en bij deze patiënten dienen metingen zoals echocardiografie overwogen te worden.

Voor een diagnose van CRS is het nodig om andere oorzaken van systemische inflammatoire respons, waaronder infectie, uit te sluiten. Bij febrile neutropenie moet worden vastgesteld of er sprake is van infectie en moet die worden behandeld met breed spectrumantibiotica, vocht en andere ondersteunende zorg zoals medisch geïndiceerd.

Controle op hemofagocytair lymfhistiocytose/macrofaagactivatiesyndroom (HLH/MAS) dient te worden overwogen bij patiënten met ernstige of therapieresistente CRS.

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

Tabel 1: CRS gradering en behandelrichtlijnen

CRS-graad (a)	Tocilizumab	Corticosteroïden
<p>Graad 1 Voor symptomen is uitsluitend symptomatische behandeling nodig (bijv. koorts, misselijkheid, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, malaise).</p>	n.v.t.	n.v.t.
<p>Graad 2 Voor symptomen is matige interventie nodig waarop patiënt reageert. Zuurstofbehoefte is minder dan 40% FiO₂ of hypotensie die reageert op vocht of lage dosis van één vasopressor of orgaantoxiciteit graad 2 (b).</p>	<p>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 cytokine-release-syndroom.</p>	<p>Behandel conform graad 3 indien binnen 24 uur na starten met tocilizumab geen verbetering optreedt.</p>
<p>Graad 3 Voor symptomen is agressieve interventie nodig waarop patiënt reageert. Zuurstofbehoefte is meer dan of gelijk aan 40% FiO₂ of hypotensie waarvoor hoge doses van een vasopressor of meerdere vasopressoren nodig zijn of orgaantoxiciteit graad 3 of transaminitis graad 4.</p>	Conform graad 2	<p>Dien tweemaal daags 1 mg/kg intraveneus methylprednisolon toe of gelijkwaardig dexamethason (bijv. elke 6 uur 10 mg intraveneus). Ga door met gebruik van corticosteroïden tot de bijwerking graad 1 of lager is, en bouw de dosis dan in 3 dagen af. Bij geen verbetering behandelen als graad 4 (hieronder).</p>
<p>Graad 4 Levensbedreigende symptomen. Noodzaak voor ondersteuning met beademingsapparaat of continue venoveneuze hemodialyse of orgaantoxiciteit graad 4 (exclusief transaminitis).</p>	Conform graad 2	<p>Dien gedurende 3 dagen dagelijks 1.000 mg methylprednisolon intraveneus toe; bij verbetering doorgaan met de hierboven beschreven behandeling.</p> <p>Overweeg andere immunosuppressiva indien toestand niet verbetert of verslechtert.</p>

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 zijn zeer vaak waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Yescarta, en konden levensbedreigend of fataal zijn (zie rubriek 4.8). Patiënten met een voorgeschiedenis van stoornissen van het centraal zenuwstelsel, zoals insulpen of cerebrovasculaire ischemie, kunnen een verhoogd risico lopen. Fatale en ernstige gevallen van cerebraal oedeem zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met Yescarta. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van neurologische bijwerkingen (tabel 2). Patiënten dienen na infusie ten minste gedurende 10 dagen dagelijks te worden gecontroleerd in de gekwalificeerde klinische instelling op tekenen en symptomen van neurologische toxiciteit. Als de eerste 10 dagen na de infusie zijn verstreken, moet de patiënt naar oordeel van de arts worden gecontroleerd. Instrueer patiënten om gedurende minstens 4 weken na infusie in de buurt van een gekwalificeerde klinische instelling te blijven en om direct medische hulp in te roepen als er tekenen of symptomen van neurologische toxiciteit optreden. Controle van vitale functies en orgaanfuncties dient te worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de reactie.

Patiënten die last krijgen van neurologische toxiciteiten van graad 2 of hoger dienen gecontroleerd te worden met permanente telemetrie van het hart en pulsoximetrie. Zorg voor ondersteunende therapie op de intensive care voor ernstige of levensbedreigende neurologische toxiciteiten. Niet-sederende anti-epileptica dienen te worden overwogen zoals klinisch geïndiceerd voor bijwerkingen graad 2 of hoger. Er zijn behandelingsalgoritmen ontwikkeld om de neurologische bijwerkingen bij patiënten die Yescarta 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 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 als nog geen andere corticosteroiden worden gebruikt. Ga door met gebruik van dexamethason de bijwerking graad 1 of lager is, en bouw de dosis vervolgens in 3 dagen af.	Dien om de 6 uur 10 mg dexamethason intraveneus toe. Ga door met gebruik van dexamethason tot de bijwerking graad 1 of lager is, en bouw de dosis vervolgens in 3 dagen af.
	Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) ter profylaxe van insulpen.	
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 de bijwerking graad 1 of lager is, en bouw de dosis vervolgens in 3 dagen af.	Dien elke 6 uur 10 mg dexamethason intraveneus toe. Ga door met gebruik van dexamethason tot de bijwerking graad 1 of lager is, en bouw de dosis vervolgens in 3 dagen af.
	Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) ter profylaxe van insulpen.	
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 doorgaan met de hierboven beschreven behandeling.	Dien gedurende 3 dagen dagelijks 1.000 mg methylprednisolon intraveneus toe; bij verbetering doorgaan met de hierboven beschreven behandeling.
	Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) ter profylaxe van insulpen.	

Infecties en febrile neutropenie

Ernstige infecties zijn zeer vaak waargenomen met Yescarta (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van infectie voorafgaand aan, tijdens en na infusie van Yescarta en dienovereenkomstig te worden behandeld. Profylactische antimicrobiële middelen dienen conform de standaardrichtlijnen van de instelling te worden toegediend.

Er is febrile neutropenie waargenomen bij patiënten na infusie van Yescarta (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.

HBV-reactivatie

Reactivatie van HBV, die in sommige gevallen leidt tot fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden, kan optreden bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die zijn gericht tegen B-cellen. Er dient een screening op HBV, HCV en HIV te worden uitgevoerd conform de klinische richtlijnen voorafgaand aan afname van cellen voor verwerking van Yescarta.

Langdurige cytopenieën

Patiënten kunnen gedurende een aantal weken na lymfocytendepletie-chemotherapie en infusie van Yescarta cytopenieën vertonen. Langdurige cytopenieën van graad 3 of hoger traden zeer vaak op na infusie van Yescarta, waaronder trombocytopenie, neutropenie en anemie. Controleer de bloedcelltellingen na infusie van Yescarta.

Hypogammaglobulinemie

B-celaplasie die leidt tot hypogammaglobulinemie, kan optreden bij patiënten die worden behandeld met Yescarta. Hypogammaglobulinemie is zeer vaak waargenomen bij patiënten die met Yescarta werden behandeld. De immunoglobulineconcentraties dienen na behandeling met Yescarta gecontroleerd en behandeld te worden met voorzorgsmaatregelen tegen infecties, antibioticaprofylaxe en immunoglobulinesubstitutie.

Overgevoeligheidsreacties

Er kunnen allergische reacties optreden met de infusie van Yescarta. Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, kunnen het gevolg zijn van dimethylsulfoxide (DMSO) of resterend gentamicine in Yescarta.

Secundaire maligniteiten

Patiënten die met Yescarta worden behandeld, kunnen secundaire maligniteiten ontwikkelen. Controleer patiënten levenslang 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 Yescarta allopurinol of een andere profylaxe te krijgen. Tekenen en symptomen van TLS dienen gecontroleerd te worden en voorvallen dienen behandeld te worden overeenkomstig de standaardrichtlijnen.

Eerdere behandeling met anti-CD19-therapie

Er is beperkte ervaring met Yescarta bij patiënten die zijn blootgesteld aan eerdere tegen CD19 gerichte therapie. Yescarta wordt niet aanbevolen bij patiënten met gerecidiveerde CD19-negatieve ziekte na eerdere anti-CD19-therapie.

Hulpstoffen

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Yescarta.

Levende vaccins

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

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

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 Yescarta.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik met Yescarta bij zwangere vrouwen. Er zijn geen dieronderzoeken naar voortplantings- en ontwikkelings toxiciteit uitgevoerd met Yescarta 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 Yescarta 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-cellymfopenie. Daarom wordt Yescarta niet aanbevolen voor vrouwen die zwanger zijn of voor vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken. Zwangere vrouwen dienen geïnformeerd te worden over de mogelijke risico's voor de foetus. Een zwangerschap na behandeling met Yescarta dient te worden besproken met de behandelende arts.

Bij pasgeborenen van met Yescarta behandelde moeders, dient beoordeling van de immunoglobulineconcentraties en B-cellen in overweging te worden genomen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Yescarta wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens 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 Yescarta 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

Yescarta 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

De in deze rubriek beschreven veiligheidsgegevens weerspiegelen de blootstelling aan Yescarta in ZUMA-1, een fase 1/2-onderzoek waarin 108 patiënten met recidiverend/refractair B-cel non-Hodgkin-lymfoom (NHL) CAR-positieve T-cellen kregen op basis van een aanbevolen dosis die op het lichaamsgewicht was gebaseerd. De mediane duur van de follow-up was 27,4 maanden.

De meest ernstige en vaakst voorkomende bijwerkingen waren CRS (93%), encefalopathie (58%) en infecties (39%).

Ernstige bijwerkingen traden op bij 56% van de patiënten. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren encefalopathie (22%), infecties met niet-gespecificeerde pathogenen (16%), bacteriële infecties (6%), febriële neutropenie (6%), virusinfecties (5%) en pyrexie (5%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen van graad 3 of hoger waren encefalopathie (31%), infecties met niet-gespecificeerde pathogenen (19%), CRS (11%), bacteriële infectie (9%), afasie (7%), virusinfectie (6%), delier (6%), hypotensie (6%) en hypertensie (6%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De gemelde bijwerkingen uit klinische onderzoeken en na het in de handel brengen staan hieronder. Deze reacties worden gepresenteerd op basis van systeem/orgaanklasse en op basis van frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentie categorie zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3: Bijwerkingen die zijn vastgesteld met Yescarta

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen		
	Zeer vaak	Infecties met niet-gespecificeerde pathogenen Virusinfecties Bacteriële infecties
	Vaak	Schimmelinfecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
	Zeer vaak	Leukopenie Neutropenie Anemie Trombocytopenie
	Vaak	Coagulopathie

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen		
	Zeer vaak	Cytokine-release-syndroom Hypogammaglobulinemie
	Vaak	Overgevoeligheid Hematofagocyttaire histiocytose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
	Zeer vaak	Uitdroging Verminderde eetlust Hypofosfatemie Hyponatriëmie Gewichtsafname
	Vaak	Hypocalciëmie Hypoalbuminemie
Psychische stoornissen		
	Zeer vaak	Delier Angst
	Vaak	Slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen		
	Zeer vaak	Encefalopathie Hoofdpijn Tremor Duizeligheid Afasie
	Vaak	Ataxie Neuropathie Insulten Dyscalculie Myoclonus
	Soms	Ruggenmergoedeem Myelitis Quadriplegie
Hartaandoeningen		
	Zeer vaak	Tachycardie Aritmie
	Vaak	Hartstilstand Hartfalen
Bloedvataandoeningen		
	Zeer vaak	Hypotensie Hypertensie
	Vaak	Trombose Capillairleksyndroom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
	Zeer vaak	Hoesten Benauwdheid Hypoxie Pleurale effusie
	Vaak	Longoedeem
Maagdarmsstelselaandoeningen		
	Zeer vaak	Diarree Misselijkheid Braken Constipatie Buikpijn Droge mond
	Vaak	Dysfagie*
Huid- en onderhuidaandoeningen		
	Vaak	Huiduitslag

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		
	Zeer vaak	Functioniestoornis motoriek Pijn in extremiteit Rugpijn Artralgie Spierpijn
Nier- en urinewegaandoeningen		
	Vaak	Nierinsufficiëntie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Zeer vaak	Vermoeidheid Pyrexie Oedeem Rillingen
Onderzoeken		
	Zeer vaak	Alanineaminotransferase verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd
	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.

* Dysfagie is gemeld bij neurologische toxiciteit en encefalopathie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cytokine-release-syndroom

CRS trad op bij 93% van de patiënten. Elf procent (11%) van de patiënten had CRS graad 3 of hoger (ernstig, levensbedreigend en fataal). De mediane tijd tot eerste optreden was 2 dagen (spreiding: 1 tot 12 dagen) en de mediane duur was 7 dagen (spreiding: 2 tot 29 dagen). Achtennegentig procent (98%) van de patiënten herstelde van CRS.

De meest voorkomende tekenen of symptomen waarmee CRS gepaard ging, waren pyrexie (83%), hypotensie (44%), tachycardie (24%), hypoxie (23%) en rillingen (20%). Ernstige bijwerkingen die zich konden voordoen met CRS waren onder andere acuut nierletsel, atriumfibrilleren, ventriculaire tachycardie, hartstilstand, hartfalen, capillairleksyndroom, hypotensie, hypoxie en HLH/MAS. Zie rubriek 4.4 voor controle- en behandelrichtlijnen.

Neurologische bijwerkingen

Neurologische bijwerkingen traden op bij 67% 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 5 dagen (spreiding: 1 tot 17 dagen). De mediane duur was 13 dagen (spreiding: 1 tot 191 dagen). De meeste patiënten herstelden van neurologische bijwerkingen, met uitzondering van 4 patiënten die ten tijde van hun overlijden aanhoudende neurologische bijwerkingen hadden; de overlijdensgevallen waren toe te schrijven aan andere oorzaken.

De meest voorkomende tekenen of symptomen in samenhang met neurologische bijwerkingen waren encefalopathie (58%), hoofdpijn (40%), tremor (31%), duizeligheid (21%), afasie (18%) en delier (17%). Ernstige bijwerkingen met inbegrip van encefalopathie (22%), afasie (4%), delier (4%) en insulden (1%) zijn gemeld bij patiënten aan wie Yescarta was toegediend.

Andere neurologische bijwerkingen zijn minder frequent gemeld in klinische onderzoeken en waren onder meer dysfagie (5%), myelitis (0,2%) en quadriplegie (0,2%).

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

Zie rubriek 4.4 voor controle- en behandelrichtlijnen.

Febriele neutropenie en infecties

Na infusie van Yescarta werd febriele neutropenie waargenomen bij 36% van de patiënten. Infecties traden op bij 39% van de patiënten in ZUMA-1. Infecties van graad 3 of hoger (ernstig, levensbedreigend of fataal) traden op bij 26% van de patiënten. Infecties met niet-gespecificeerde pathogenen, bacteriën en virussen van graad 3 of hoger traden op bij respectievelijk 19%, 9% en 6% van de patiënten. De luchtwegen waren de meest voorkomende plaats van infectie. Zie rubriek 4.4 voor controle- en behandelrichtlijnen.

Langdurige cytopeniën

Neutropenie (inclusief febriele neutropenie), anemie en trombocytopenie van graad 3 of hoger traden op bij respectievelijk 80%, 45% en 40% van de patiënten. Langdurige (op dag 30 nog aanwezige of op dag 30 of daarna voor het eerst optredende) neutropenie, trombocytopenie en anemie van graad 3 of hoger traden op bij respectievelijk 26%, 24% en 10% van de patiënten. Na dag 93 nog aanwezige neutropenie, trombocytopenie en anemie van graad 3 of hoger traden op bij respectievelijk 11%, 7% en 3% van de patiënten. Zie rubriek 4.4 voor behandelrichtlijnen.

Hypogammaglobulinemie

In ZUMA-1 trad bij 16% van de patiënten hypogammaglobulinemie op. Cumulatief kregen 33 (31%) van de 108 proefpersonen een behandeling met intraveneuze immunoglobuline ten tijde van de analyse van 24 maanden. Zie rubriek 4.4 voor behandelrichtlijnen.

Immunogeniciteit

De immunogeniciteit van Yescarta is geëvalueerd met ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) voor de detectie van bindende antilichamen tegen FMC63, het oorspronkelijke antilichaam van de anti-CD19 CAR. Drie patiënten testten positief op anti-FMC63 voordat zij werden behandeld met Yescarta. Een eventuele invloed van deze antilichamen op de werkzaamheid of veiligheid was niet waarneembaar.

Speciale populaties

Er is beperkte ervaring met Yescarta bij patiënten van 75 jaar of ouder. In het algemeen waren de veiligheid en werkzaamheid vergelijkbaar tussen patiënten van 65 jaar of ouder en patiënten jonger dan 65 jaar die werden behandeld met Yescarta. De uitkomsten waren consistent tussen patiënten met een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) van 0 en 1 en tussen mannen en vrouwen.

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 Yescarta.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere antineoplastische middelen, ATC-code: **nog niet toegewezen**

Werkingsmechanisme

Yescarta, een product voor 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 de CD28- en CD3zeta-costimulerende domeinen 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 apoptose en necrose van doelcellen die CD19 tot expressie brengen.

Farmacodynamische effecten

In fase 2 van ZUMA-1 werden de farmacodynamische responsen na infusie van Yescarta in 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 , IFN- γ en IL2R α werden geanalyseerd. Piekverhoging werd waargenomen binnen de eerste 14 dagen na infusie en de concentraties waren over het algemeen binnen 28 dagen weer op het niveau van de nulmeting.

Door het on-target, off-tumour effect van Yescarta is na de behandeling een periode met B-celaplasie te verwachten. Van de 73 patiënten met evalueerbare monsters bij de nulmeting had 40% detecteerbare B-cellen; de B-celaplasie die bij het merendeel van de patiënten tijdens de nulmeting werd waargenomen, werd toegeschreven aan eerdere therapieën. Na behandeling met Yescarta nam het percentage patiënten met detecteerbare B-cellen af: na 3 maanden had 20% detecteerbare B-cellen en na 6 maanden had 22% detecteerbare B-cellen. Het begin van een herstel van de B-cellen werd voor het eerst opgemerkt in maand 9, toen 56% van de patiënten detecteerbare B-cellen had. Deze trend in B-celherstel zette zich voort in de tijd: in maand 18 had 64% van de patiënten detecteerbare B-cellen en in maand 24 had 77% van de patiënten detecteerbare B-cellen. Patiënten waren niet verplicht zich te laten volgen na progressie; het merendeel van de patiënten met evalueerbare monsters bestond derhalve uit responders.

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 IL-15, evenals IL-6, gepaard gingen met neurologische bijwerkingen van graad 3 of hoger, en CRS graad 3 of hoger.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

DLBCL, PMBCL en DLBCL voortvloeiend uit folliculair lymfoom (ZUMA-1)

In totaal werden er 108 patiënten behandeld met Yescarta in een open-label, niet-vergelijkend fase 1/2-onderzoek in meerdere centra bij patiënten met recidiverend of refractair agressief B-cel-NHL. De werkzaamheid was gebaseerd op 101 patiënten in fase 2, waaronder patiënten met histologisch bevestigde DLBCL (N = 77), PMBCL (N = 8) of DLBCL ontstaan uit folliculair lymfoom (N = 16), gebaseerd op de WHO-classificatie 2008. DLBCL in ZUMA-1 omvatte patiënten met DLBCL NOS, andere DLBCL-subtypes en hooggradig B-cellymfoom (HGBCL) gebaseerd op de WHO-classificatie 2016. Zevenenveertig patiënten waren evalueerbaar op MYC-, BCL-2- en BCL-6-status. Dertig patiënten bleken een dubbele DLBCL-expressor te hebben (overexpressie van zowel MYC- als BCL-2-eiwit); vijf bleken HGBCL met MYC-, BCL-2- of BCL-6-genherschikking (double- en triple-hit) te hebben en twee bleken HGBCL niet anderszins gespecificeerd te hebben. Zesenzestig patiënten waren evalueerbaar op cel-van-oorsprong-classificaties (germinal center-B-celtype [GCB] of geactiveerde B-celtype [ABC]). Hiervan hadden 49 patiënten het GCB-type en 17 patiënten het ABC-type.

Geschikte patiënten waren \geq 18 jaar oud met refractaire ziekte gedefinieerd als progressieve ziekte (PD) of stabiele ziekte (SD) als beste respons op laatstelijnbehandeling, of ziekteprogressie binnen 12 maanden na autologe stamceltransplantatie (ASCT). Patiënten die refractair waren voor chemotherapie of recidiveerden na twee of meer lijnen systemische therapie, kwamen over het

algemeen niet in aanmerking voor hematopoëtische stamceltransplantatie. Patiënten moeten minstens eerder zijn behandeld met anti-CD20-antistoffen en een therapie met antracycline. Patiënten met een lymfoom in het CZS, een voorgeschiedenis van allogene stamceltransplantatie (SCT) of eerdere anti-CD19 CAR of andere genetisch gemodificeerde T-celtherapie werden uitgesloten. Patiënten met een voorgeschiedenis van CZS-stoornissen (zoals insulden of cerebrovasculaire ischemie), cardiale ejectiefraction van minder dan 50% of zuurstofsaturatie bij kamerlucht van minder dan 92% of een auto-immuunziekte waarvoor systemische immunosuppressie nodig was, kwamen niet in aanmerking. De mediane duur van de follow-up was 27,1 maanden (loopt nog steeds). Een samenvatting van de demografische gegevens van patiënten staat in tabel 4.

Tabel 4: Samenvatting van demografische gegevens voor ZUMA-1 fase 2 (12-maandenanalyse)

Categorie	Alle patiënten die leukafere ondergingen (ITT) Cohort 1 + 2 (N = 111)	Alle behandelde patiënten (mITT) Cohort 1 + 2 (N = 101)
<i>Leeftijd (jaren)</i>		
Mediaan (min, max)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23%	24%
Mannelijk geslacht	69%	67%
<i>Ras</i>		
Blank	85%	86%
Aziatisch	4%	3%
Zwart	4%	4%
<i>ECOG-status</i>		
ECOG 0	41%	42%
ECOG 1	59%	58%
Mediaan aantal eerdere therapieën (min, max)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Patiënten met refractaire ziekte tot ≥ 2 eerdere therapielijnen	77%	76%
Patiënten met een recidief binnen 1 jaar na ASCT	20%	21%
Patiënten met een score van 3/4 op de International Prognostic Index	46%	46%
Patiënten met ziektestadium III/IV	85%	85%

Yescarta werd toegediend als enkelvoudige infusie van een richtdosis van 2×10^6 anti-CD19 CAR T-cellen/kg na lymfodepletie-chemotherapie met 500 mg/m^2 intraveneus cyclofosfamide en 30 mg/m^2 intraveneus fludarabine op de 5^e, 4^e en 3^e dag voorafgaand aan behandeling met Yescarta. Overbruggingschemotherapie tussen leukafere en lymfodepletie-chemotherapie was niet toegestaan. Alle patiënten bleven minstens 7 dagen na infusie van Yescarta opgenomen ter observatie.

Van de 111 patiënten die leukafere ondergingen, werden 101 behandeld met Yescarta. Negen patiënten werden niet behandeld, voornamelijk vanwege progressieve ziekte of ernstige bijwerkingen na registratie en voorafgaand aan celafgifte. Eén van de 111 patiënten werd niet behandeld met het product als gevolg van een productiefout. De mediane tijd vanaf leukafere tot levering van het product was 17 dagen (spreiding: 14 tot 51 dagen), en de mediane tijd vanaf leukafere tot infusie was 24 dagen (spreiding: 16 tot 73 dagen). De mediane dosis was $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-cellen/kg. ITT werd gedefinieerd als alle patiënten die leukafere ondergingen; mITT werd gedefinieerd als alle patiënten die Yescarta kregen.

Het primaire eindpunt was het objectieve responspercentage (ORR). Secundaire eindpunten waren duur van respons (DOR), totale overleving (OS) en ernst van bijwerkingen. Het ORR werd van tevoren gespecificeerd om te testen bij de eerste 92 behandelde patiënten en lag significant hoger dan het vooraf gespecificeerde percentage van 20% ($P < 0,0001$).

Bij de primaire analyse, gebaseerd op de mITT-populatie (minimale follow-up van 6 maanden), was het ORR 72% en het complete responspercentage (CR) 51%, zoals vastgesteld door een onafhankelijke beoordelingscommissie. Bij de 12 maanden follow-up analyse (tabel 5) was het ORR

72% en het CR-percentage 51%. De mediane tijd tot respons was 1,0 maanden (spreiding: 0,8 tot 6,3 maanden). De DOR was langer bij patiënten die een CR hadden bereikt in vergelijking met patiënten met een gedeeltelijke respons (PR) als beste respons. Van de 52 patiënten die CR bereikten, hadden 7 patiënten SD en 9 een PR bij hun eerste tumorbeoordeling en bereikten ze pas na 6,5 maanden CR. De ORR-resultaten binnen PMBCL en DLBCL ontstaan uit folliculair lymfoom waren beide 88%. De CR-percentages waren respectievelijk 75% en 56%. Van de 111 patiënten in de intent-to-treat (ITT)-populatie was het ORR 66% en de CR 47%. Andere uitkomsten waren consistent met die van de mITT-populatie.

Bij de 24 maanden follow-up analyse, gebaseerd op de mITT-populatie (resultaten van een onafhankelijke beoordelingscommissie), waren het ORR en het CR-percentage respectievelijk 74% en 54%. De mediane tijd tot respons was 1,0 maanden (spreiding: 0,8 tot 12,2 maanden). De DOR was langer bij patiënten die een CR hadden bereikt in vergelijking met patiënten met een PR als beste respons (tabel 5). Van de 55 patiënten die CR bereikten, hadden 7 patiënten SD en 10 een PR bij hun eerste tumorbeoordeling waarna ze pas 12 maanden na infusie van Yescarta CR bereikten. De mediane responsduur en mediane totale overleving zijn niet bereikt (tabel 5).

In fase 1 van ZUMA-1 werden 7 patiënten behandeld. Vijf patiënten hadden een respons, inclusief vier met CR. Bij de 12 maanden follow-up analyse bleef bij 3 patiënten de CR 24 maanden na infusie van Yescarta behouden. Bij de 24 maanden follow-up analyse bleef bij deze 3 patiënten de CR 30 tot 35 maanden na infusie van Yescarta behouden.

Tabel 5. Samenvatting van de werkzaamheid voor ZUMA-1, fase 2

Categorie	Alle patiënten die leukaferese ondergingen (ITT) Cohort 1 + 2 (N = 111)		Alle behandelde patiënten (mITT) Cohort 1 + 2 (N = 101)	
	Analyse na 12 maanden	Analyse na 24 maanden	Analyse na 12 maanden	Analyse na 24 maanden
ORR (%) [95% BI]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
Duur van respons ^a , mediaan (spreiding) in maanden	14,0 (0,0; 17,3)	NS (0,0; 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	NS (0,0; 29,5)
Duur van respons ^a , CR, mediaan (spreiding) in maanden	NS (0,4; 17,3)	NS (0,4; 29,5)	NS (0,4; 17,3)	NS (0,4; 29,5)
Totale overleving, mediaan (maanden) [95% BI]	17,4 (11,6; NS)	17,4 (11,6; NS)	NS (12,8; NS)	NS (12,8; NS)
6 maanden OS (%) [95% BI]	81,1 (72,5; 87,2)	81,1 (72,5; 87,2)	79,2 (69,9; 85,9)	79,2 (69,9; 85,9)
9 maanden OS (%) [95% BI]	69,4 (59,9; 77,0)	69,4 (59,9; 77,0)	69,3 (59,3; 77,3)	69,3 (59,3; 77,3)
12 maanden OS (%) [95% BI]	59,3 (49,6; 67,8)	59,5 (49,7; 67,9)	60,4 (50,2; 69,2)	60,4 (50,2; 69,2)
24 maanden OS (%) [95% BI]	Niet van toepassing	47,7 (38,2; 56,7)	Niet van toepassing	50,5 (40,4; 59,7)

NS = niet te schatten (niet bereikt)

a Duur van respons werd ten tijde van SCT gecensureerd bij proefpersonen die SCT kregen tijdens een respons.

Opmerkingen: De analyse van 12 maanden had een mediane follow-up van 15,1 maanden. De analyse van 24 maanden had een mediane follow-up van 27,1 maanden. OS heeft betrekking op de tijd vanaf de datum van leukaferese (ITT) of infusie van Yescarta (mITT) tot overlijden door welke oorzaak ook.

SCHOLAR-1

Er werd een retrospectieve gepoolde analyse op patiëntniveau uitgevoerd van de uitkomsten bij refractair agressief NHL (N = 636) (Crump et al., 2017) ter bevestiging van het vooraf gespecificeerde controleresponspercentage van 20% en de historische context voor het interpreteren van de ZUMA-1-resultaten. Bij de analyse waren patiënten zonder respons (SD of PD) op hun laatstelingsbehandeling opgenomen of met een recidief binnen 12 maanden na ASCT. De respons en overleving na behandeling met de beschikbare standaardbehandeling werden beoordeeld. Het ORR was 26% [95% BI (21, 31)] en het CR-percentage was 7% [95% BI (3, 15)], met een mediane OS van 6,3 maanden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Piekconcentraties van anti-CD19 CAR T-cellen traden op binnen de eerste 8 tot 15 dagen na infusie van Yescarta. De mediane piekconcentratie van anti-CD19 CAR T-cellen in het bloed (C_{max}) was 38,3 cellen/ μ l (spreiding: 0,8 tot 1.513,7 cellen/ μ l), die afnam naar een mediaan van 2,1 cellen/ μ l na 1 maand (spreiding: 0 tot 167,4 cellen/ μ l) en naar een mediaan van 0,4 cellen/ μ l na 3 maanden (spreiding: 0 tot 28,4 cellen/ μ l) na infusie van Yescarta.

Leeftijd (spreiding: 23 tot 76 jaar) en geslacht hadden geen significante invloed op de AUC en C_{max} van Yescarta.

Er werd een positieve correlatie gevonden tussen het aantal anti-CD19 CAR T-cellen in het bloed en de objectieve respons (CR of PR). De mediane C_{max} -concentratie van anti-CD19 CAR T-cellen bij patiënten met respons op het middel (N = 71) was 216% hoger in vergelijking met de overeenkomstige concentratie bij nonresponders (N = 25) (43,6 cellen/ μ l *versus* 20,2 cellen/ μ l). De mediane $AUC_{dag\ 0-28}$ bij patiënten met respons (N = 71) was 253% van de overeenkomstige concentratie bij nonresponders (N = 25) (562,0 dagen x cellen/ μ l *versus* 222,0 dagen x cellen/ μ l).

Yescarta bevat humane autologe T-cellen. De verwachte metabole producten zijn standaard celafbraakproducten die het resultaat zijn van normale celklaringsmechanismen. De verwachting is derhalve dat de geïnfuseerde CAR T-cellen in de tijd worden geklaard. Tegen maand 3 na infusie daalde de concentratie anti-CD19 CAR T-cellen tot de achtergrondconcentraties.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Yescarta bestaat uit gemodificeerde humane T-cellen. Daarom zijn er geen representatieve *in-vitro*-assays, *ex-vivo*-modellen of *in-vivo*-modellen aan de hand waarvan 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 de carcinogeniteit of genotoxiciteit van Yescarta.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cryostor CS10
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

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

De stabiliteit van Yescarta na ontdooien is maximaal 3 uur bij kamertemperatuur (20°C tot 25°C). De infusie van Yescarta moet echter starten binnen 30 minuten nadat het product volledig is ontdooid, en de totale infusietijd van Yescarta mag niet langer zijn dan 30 minuten. Ontdooid product mag niet opnieuw worden ingevroren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Yescarta-zakken moeten worden bewaard in de dampfase van vloeibare stikstof ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) en Yescarta moet bevroren blijven totdat de patiënt klaar is voor behandeling, om te garanderen dat er levensvatbare levende autologe cellen aan de patiënt worden toegediend.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Eén cryozak is afzonderlijk verpakt in een verzendcassette.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bestraling kan leiden tot inactivatie van het product.

Voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen voor vervoer en verwijdering van het geneesmiddel

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

Yescarta bevat genetisch gemodificeerde menselijke bloedcellen. Voor ongebruikte geneesmiddelen of afvalmateriaal moeten plaatselijke richtlijnen voor de hantering van biologisch afval in acht worden genomen. Al het materiaal dat in contact is geweest met Yescarta (vast en vloeibaar afval) dient te worden behandeld en verwijderd in overeenstemming met de plaatselijke richtlijnen voor hantering van biologisch afval.

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/1/18/1299/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 augustus 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

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

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen 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.

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in

module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

Belangrijkste elementen:

Beschikbaarheid van tocilizumab en kwalificatie van de locatie

Om de risico's die gepaard gaan met de behandeling van Yescarta tot een minimum te beperken, moet de vergunninghouder ervoor zorgen dat ziekenhuizen en de centra die aan die ziekenhuizen verbonden zijn die Yescarta dispensereren speciaal gekwalificeerd zijn in overeenstemming met het overeengekomen controle-distributieprogramma.

De vergunninghouder dient te zorgen voor onmiddellijke toegang ter plaatse tot ten minste 1 dosis tocilizumab voor elke patiënt als CRS-managementmedicatie voordat patiënten worden behandeld. Ziekenhuizen moeten binnen 8 uur na elke voorgaande dosis toegang hebben tot een extra dosis tocilizumab.

Yescarta wordt alleen geleverd aan ziekenhuizen en aan ziekenhuizen verbonden centra die gekwalificeerd zijn, en alleen als de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die bij de behandeling van een patiënt betrokken zijn, het opleidingsprogramma hebben afgerond.

Voorlichtingsprogramma – Voorafgaand aan de lancering van Yescarta 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 Yescarta in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Yescarta naar verwachting zullen voorschrijven, dispensereren en toedienen een document met richtsnoeren zullen krijgen om:

- 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 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

Voorlichtingsprogramma patiënten

Om patiënten te informeren en voor te lichten

- over de risico's van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen die gepaard gaan met Yescarta
- de noodzaak symptomen direct bij hun behandelend arts te melden

- de noodzaak gedurende minimaal 4 weken na de Yescarta-infusie in de buurt van de locatie te blijven waar Yescarta 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
<p>Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): om het veiligheidsprofiel te beoordelen met inbegrip van de veiligheid op lange termijn bij patiënten met maligniteiten van B-lymfocyten die zijn behandeld met axicabtagene ciloleucel in de post-marketingsetting, dient de aanvrager een op een register gebaseerd onderzoek uit te voeren en in te dienen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Verslagen bijwerken: jaarlijkse veiligheidsverslagen en 5-jaarlijkse tussentijdse verslagen • Eindverslagen van onderzoeksresultaten: december 2038

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (CASSETTE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yescarta, 0,4 – 2 x 10⁸ cellen, dispersie voor infusie
axicabtagene ciloleucel (CAR+ levensvatbare T-cellen)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Autologe T-cellen getransduceerd met retrovirale vector die coderen voor een anti-CD19 CD28/CD3zeta chimere antigeenreceptor (CAR) met een doeldosis van 2 x 10⁶ anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen/kg.

3 LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Cryostor CS10, humaan albumine, natriumchloride. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie

Eén steriele infuuszak.

Inhoud: ongeveer 68 ml celdispersie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Niet bestralen.

Uitsluitend voor intraveneus gebruik.

De inhoud van de zak rustig mengen tijdens het ontgooien.

Gebruik GEEN leukodepletiefilter.

STOP, verifieer de identiteit van de patiënt voorafgaand aan de infusie.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bevoren 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)

Bevat genetisch gemodificeerde cellen.
Afvoeren conform plaatselijke richtlijn voor hantering van biologisch afval.

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/1/18/1299/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

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

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)

Yescarta, 0,4 – 2 x 10⁸ cellen, dispersie voor infusie
axicabtagene ciloleucel (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

Eén steriele infuuszak.
Inhoud: ongeveer 68 ml celdispersie.

6. OVERIGE

Uitsluitend voor autoloog gebruik.
Identiteit patiënt verifiëren.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Yescarta 0,4 – 2 x 10⁸ cellen dispersie voor infusie axicabtagene ciloleucel (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 Yescarta 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 Yescarta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Yescarta is een type geneesmiddel dat een 'genetisch gemodificeerde celtherapie' wordt genoemd.

Yescarta wordt speciaal voor u gemaakt als een enkele toediening van uw eigen gewijzigde (*gemodificeerde*) witte bloedcellen. Het wordt via een *infuus* in een ader (*intraveneus*) toegediend.

Het wordt gebruikt voor de behandeling van agressieve aandoeningen bij volwassenen met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL). Deze aandoeningen tasten uw lymfweefsel aan (deel van het immuunsysteem) dat een type witte bloedcel aantast die B-lymfocyt wordt genoemd, en andere organen in uw lichaam. Te veel van deze afwijkende witte bloedcellen hopen zich in uw weefsel op en dat is de oorzaak van de symptomen die u mogelijk heeft. Yescarta wordt gebruikt om deze aandoeningen te behandelen wanneer andere beschikbare geneesmiddelen niet meer bij u werken.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Yescarta mag niet bij u worden gebruikt als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u denkt dat u allergisch bent, raadpleeg dan uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

Voordat u Yescarta toegediend krijgt, moet u het uw arts vertellen als u:

- problemen heeft met uw zenuwstelsel (zoals stuipen, beroerte of geheugenverlies);
- nierproblemen heeft;
- lage concentraties bloedcellen (bloedceltellingen) heeft;
- in de afgelopen 4 maanden een stamceltransplantatie heeft ondergaan;
- problemen met uw longen, hart of bloeddruk (te laag of te hoog) heeft;
- tekenen of symptomen van graft-versus-hostziekte heeft. Dit komt voor wanneer getransplanteerde cellen uw lichaam aanvallen. De symptomen die hierbij horen, zijn huiduitslag, misselijkheid, braken, diarree en bloederige ontlasting;
- merkt dat de symptomen van uw kanker erger worden. Als u een lymfoom heeft, kunnen die symptomen bestaan uit koorts, zich zwak voelen, nachtzweeten, plotseling gewichtsverlies;
- een infectie heeft. De infectie zal worden behandeld vóór het Yescarta-infuus;
- een hepatitis B-, hepatitis C- of humaan immunodeficiëntievirus- (HIV) infectie heeft gehad.

Als een van het bovengenoemde op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), praat dan met uw arts voordat u Yescarta krijgt toegediend.

Tests en controles**Voordat u Yescarta toegediend krijgt, zal uw arts:**

- uw longen, hart en bloeddruk controleren;
- kijken of u tekenen heeft van een infectie; elke infectie zal worden behandeld voordat u Yescarta 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;
- uw bloed controleren op urinezuur en controleren hoeveel kankercellen er in uw bloed zijn. Hieruit blijkt of u mogelijk een aandoening ontwikkelt die tumorlysisyndroom wordt genoemd. U kunt medicijnen krijgen om deze aandoening 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.

Nadat u Yescarta toegediend heeft gekregen**Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u iets van het volgende heeft:**

- rillingen, extreme vermoeidheid, zwakte, duizeligheid, hoofdpijn, hoesten, kortademigheid of snelle hartslag; dit kunnen symptomen zijn van een aandoening die cytokine-release-syndroom wordt genoemd. Neem gedurende 3-4 weken na de behandeling met Yescarta twee keer per dag uw temperatuur op. Als uw temperatuur hoog is, neem dan direct contact op met uw arts;
- stuipen, trillen of spraakproblemen of onduidelijk praten, verlies van bewustzijn of verminderd bewustzijn, verwardheid en desoriëntatie, evenwichts- of coördinatieproblemen;
- koorts, wat een symptoom kan zijn van een infectie;
- extreme vermoeidheid, zwakte en kortademigheid, wat symptomen kunnen zijn van een tekort aan rode bloedcellen;
- gemakkelijker bloeden of blauwe plekken krijgen, wat symptomen kunnen zijn van lage concentraties van cellen in het bloed die bloedplaatjes worden genoemd.

Uw arts zal uw bloed regelmatig controleren aangezien de concentraties bloedcellen en andere componenten in uw bloed kunnen dalen.

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

Als een van het bovengenoemde op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), praat dan met uw arts of verpleegkundige voordat u Yescarta krijgt toegediend. Het kan zijn dat uw arts extra zorg aan u moet besteden tijdens uw behandeling met Yescarta.

In sommige gevallen is het niet mogelijk om de geplande behandeling met Yescarta door te zetten. Bijvoorbeeld:

- Als de infusie van Yescarta langer dan 2 weken is vertraagd nadat u voorbereidende chemotherapie heeft gehad, moet u misschien meer voorbereidende chemotherapie krijgen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Yescarta 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 Yescarta krijgt toegediend, moet u uw arts of verpleegkundige vertellen of u geneesmiddelen gebruikt die uw immuunsysteem verzwakken, zoals corticosteroiden, aangezien deze geneesmiddelen het effect van Yescarta nadelig kunnen beïnvloeden.

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

- in de 6 weken voordat u de korte kuur chemotherapie krijgt (lymfodepletie-chemotherapie genoemd) om uw lichaam op de Yescarta-cellen voor te bereiden;
- tijdens de behandeling met Yescarta;
- na de behandeling als uw immuunsysteem 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 of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt. De reden hiervoor is dat de effecten van Yescarta bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven niet bekend zijn en het geneesmiddel schadelijk kan zijn voor uw ongeboren baby of uw kind dat borstvoeding krijgt.

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

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige mensen kunnen zich moe, duizelig of trillerig voelen nadat ze Yescarta toegediend hebben gekregen. Als dit gebeurt, mag u geen voertuigen besturen of zware machines bedienen tot minstens 8 weken na de infusie of tot uw arts u heeft verteld dat u volledig bent hersteld.

Yescarta bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 300 mg natrium (hoofdbestanddeel van keuken-/tafelzout) in elk infuus. Dat is vergelijkbaar met 15% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid zout voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

- Aangezien Yescarta is 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 in beslag nemen en moet mogelijk worden herhaald.
- Uw witte bloedcellen worden bevroren en opgestuurd om Yescarta te maken. Het duurt doorgaans 3 tot 4 weken om uw Yescarta-behandeling te krijgen, maar de duur kan variëren.

Geneesmiddelen die voorafgaand aan de behandeling met Yescarta worden gegeven

In de 30 tot 60 minuten voordat u Yescarta krijgt, kunt u andere geneesmiddelen krijgen. Dit is om infusiereacties en koorts te voorkomen. Deze andere geneesmiddelen kunnen bestaan uit:

- paracetamol;
- een antihistaminicum (stof die de werking van histamine tegengaat) zoals difenhydramine;

Voordat u Yescarta krijgt, krijgt u een voorbereidende behandeling met chemotherapie, waardoor uw gemodificeerde witte bloedcellen in Yescarta zich in uw lichaam kunnen vermenigvuldigen als het geneesmiddel aan u wordt toegediend.

Uw arts of verpleegkundige zal zorgvuldig controleren of het geneesmiddel van u is.

Hoe krijgt u Yescarta toegediend?

- Yescarta is een eenmalige behandeling. U krijgt deze niet nogmaals.
- Uw arts of verpleegkundige dient u één infusie van Yescarta toe in uw ader gedurende ongeveer 30 minuten.
- Yescarta bevat menselijke bloedcellen. Uw arts die Yescarta toedient, zal daarom de nodige voorzorgsmaatregelen treffen (handschoenen en een bril dragen) om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.

U moet uw infusie van Yescarta in een gekwalificeerde klinische instelling krijgen en wordt pas ontslagen als uw arts van mening is dat u veilig naar huis kunt.

Uw arts kan bloedonderzoeken doen ter controle op bijwerkingen.

Nadat u Yescarta heeft gekregen

- Zorg dat u nadat u Yescarta heeft gekregen, minimaal 4 weken in de buurt van het ziekenhuis blijft. Uw arts zal u aanraden gedurende ten minste 10 dagen dagelijks terug te komen naar het ziekenhuis en zal kijken of u in de eerste 10 dagen na de infusie in het ziekenhuis moet worden 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 de gekwalificeerde klinische instelling 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.

Yescarta kan bijwerkingen in uw immuunsysteem veroorzaken die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn, en tot overlijden kunnen leiden.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met Yescarta.

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

- Koorts, rillingen, lagere bloeddruk die symptomen kunnen veroorzaken zoals duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, vocht in de longen, wat ernstig en fataal kan zijn (allemaal symptomen van een aandoening die cytokine-release-syndroom heet).
- Koorts of rillingen.
- Afname van het aantal rode bloedcellen (cellen die zuurstof vervoeren), wat ertoe kan leiden dat u zich extreem moe en futloos voelt.
- Lage bloeddruk, duizeligheid.
- Zich misselijk voelen, constipatie, diarree, maagpijn of overgeven.
- Hoofdpijn, verminderd bewustzijn, moeite met praten, onrust (agitatie), trillen.
- Afname van het aantal witte bloedcellen, die belangrijk zijn bij het tegengaan van infecties.
- Verlaagde concentraties natrium, fosfaat of kalium, wat blijkt uit bloedonderzoeken.
- Veranderingen in het ritme of de frequentie van uw hartslag.
- Angst.
- Afname van het aantal cellen dat helpt om bloed te laten stollen (trombocytopenie).
- Infecties in het bloed veroorzaakt door bacteriën, virussen of andere typen infectie.
- Kortademigheid, hoesten.
- Lage concentraties van antistoffen die immunoglobulines heten, wat tot infecties kan leiden.
- Hoge bloeddruk.
- Zwelling in de ledematen, vocht rond de longen (pleurale effusie).
- Spier- en gewrichtspijn, rugpijn.
- Extreme vermoeidheid.
- Uitdroging.
- Verminderde eetlust, gewichtsverlies.
- Verwardheid.
- Verhoogd gehalte aan leverenzymen, wat blijkt uit bloedonderzoeken.
- Droge mond.
- Laag zuurstofgehalte in het bloed.
- Pijn in de handen of voeten.

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

- Moeite met begrijpen van getallen, geheugenverlies, stuipen, verlies van controle over de bewegingen van het lichaam.
- Nierfalen waardoor uw lichaam vocht vasthoudt, wat ernstig of levensbedreigend kan zijn.
- Vocht in de longen.
- Longinfectie.
- Plots, onverwachts stoppen van het hart (hartstilstand); dit is ernstig en levensbedreigend.
- Hartfalen.
- Spierkrampen.
- Moeite met slikken.
- Lekken van vocht uit bloedvaten in omliggend weefsel. Dat kan leiden tot gewichtstoename en problemen met de ademhaling.
- Verlaagde concentraties calcium, wat blijkt uit bloedonderzoeken.
- Infecties in het bloed veroorzaakt door schimmels.
- Verlaagd gehalte aan albumine, wat blijkt uit bloedonderzoeken.
- Huiduitslag.
- Verhoogd gehalte aan bilirubine als indicatie voor de werking van uw lever, wat blijkt uit bloedonderzoeken.
- Tekenen en symptomen van bloedstolsels.
- Moeite met slapen.
- Overgevoeligheid.

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

- Ontsteking en zwelling van ruggenmerg wat kan leiden tot gedeeltelijke of volledige verlamming van ledematen en torso.

Informeer uw arts onmiddellijk als u last krijgt van een van de bovengenoemde bijwerkingen. Probeer uw symptomen niet eigenhandig met andere geneesmiddelen te behandelen.

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?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

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

Niet opnieuw invriezen.

Aangezien dit geneesmiddel wordt toegediend door gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, zijn zij verantwoordelijk voor het correct afvoeren van het product. De geneesmiddelen worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht. Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde bloedcellen. Plaatselijke richtlijnen voor de hantering van biologisch afval dienen in acht te worden genomen voor ongebruikte geneesmiddelen of afvalmateriaal.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof is axicabtagene ciloleucel. 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.

De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn: Cryostor CS10, natriumchloride, humaan albumine. Zie rubriek 2 “Yescarta bevat natrium”.

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

Yescarta 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

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 SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

- Controleer of de identiteit (ID) van de patiënt overeenkomt met de patiëntgegevens op de Yescarta-cassette.
- De Yescarta-zak mag niet uit de cassette worden gehaald als de gegevens op het voor de patiënt specifieke etiket niet overeenkomen met die van de beoogde patiënt.
- Haal de Yescarta-zak uit de cassette zodra de identiteit van de patiënt is bevestigd.
- Controleer of de patiënteninformatie op de cassette overeenkomt met de patiënteninformatie op het etiket op de zak.
- Controleer de infuuszak voor het ontdooien op eventuele beschadigingen. Volg de plaatselijke richtlijnen (of neem onmiddellijk contact op met Kite) als de infuuszak is beschadigd.
- Plaats de infuuszak in een tweede steriele zak of conform plaatselijke richtlijnen.
- Ontdooi Yescarta bij ongeveer 37°C in een waterbad of met een droge ontdooimethode totdat er geen ijs meer zichtbaar is in de infuuszak. Meng de inhoud van de zak rustig om brokken celmateriaal te dispergeren. Meng de inhoud van de zak rustig verder indien brokken cellen zichtbaar blijven. Kleine brokken celmateriaal dienen te worden gedispergeerd door rustig handmatig te mengen. Yescarta mag voorafgaand aan 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 Yescarta gedurende maximaal 3 uur stabiel bij kamertemperatuur (20°C – 25°C).

Gebruik GEEN leukodepletiefilter.

Toediening

- Intraveneuze infusie met Yescarta moet worden gestart onder begeleiding en supervisie van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van hematologische maligne aandoeningen, die is opgeleid in het beheer en management van patiënten die worden behandeld met Yescarta.
- Zorg ervoor dat er voorafgaand aan de infusie en tijdens de herstelperiode per patiënt ten minste 1 dosis tocilizumab en noodhulpapparatuur aanwezig zijn. Ziekenhuizen moeten binnen 8 uur na elke voorgaande dosis toegang hebben tot een extra dosis tocilizumab.
- De identiteit van de patiënt moet overeenkomen met de patiëntgegevens op de infuuszak.
- Yescarta is uitsluitend voor autoloog gebruik.

- Yescarta 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 rustig tijdens infusie van Yescarta om klonteren van cellen te voorkomen. De volledige inhoud van de infuuszakken moet via infusie worden toegediend.
- Er moet een steriele 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol natrium per ml) natriumchlorideoplossing voor injectie worden gebruikt om de slangenset voorafgaand aan de infusie te primen en na afloop te spoelen. Yescarta is stabiel bij kamertemperatuur gedurende maximaal 3 uur na ontdooien. Wanneer de volledige hoeveelheid Yescarta via infusie is toegediend, moet de infuuszak met 10 tot 30 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie worden teruggeprimeerd om er zeker van te zijn dat de patiënt zoveel mogelijk cellen krijgt toegediend.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan hantering of toediening van Yescarta

- Yescarta bevat genetisch gemodificeerde menselijke bloedcellen. Voor het verwijderen moeten plaatselijke richtlijnen voor de hantering van biologisch afval in acht worden genomen.
- Al het materiaal dat in contact is geweest met Yescarta (vast en vloeibaar afval) dient te worden behandeld en verwijderd als mogelijk besmettelijk afval in overeenstemming met de plaatselijke richtlijnen voor hantering van biologisch afval.
- Yescarta moet binnen de instelling in gesloten, breukvaste, lekvrije verpakkingen worden vervoerd.
- Yescarta wordt geprepareerd uit autoloog bloed van de patiënt dat middels leukaferese is afgenomen. Leukaferesemateriaal van de patiënt en Yescarta hebben mogelijk het risico van overdracht van besmettelijke virussen op de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die het product hanteert. Dienovereenkomstig dienen beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg passende voorzorgsmaatregelen te nemen (handschoenen en een bril dragen) wanneer zij leukaferesemateriaal of Yescarta hanteren om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.