

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 – 2×10^8 cellen dispersie voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Yescarta (axicabtagene ciloleucel) is een genetisch gemodificeerd autoloog celproduct dat T cellen bevat die *ex vivo* getransduceerd zijn met 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

Elke patiëntspecifieke infuuszak met Yescarta bevat axicabtagene ciloleucel in een batchafhankelijke concentratie van autologe T cellen die genetisch gemodificeerd zijn om een anti-CD19, chimere antigeenreceptor (CAR-positieve levensvatbare T cellen) tot expressie te brengen. Het geneesmiddel is verpakt in één infuuszak met in totaal een celdispersie voor infusie voor een doeldosis van 2×10^6 anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T cellen per 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 oplossing voor cryopreservatie.

Elke infuuszak bevat ongeveer 68 ml dispersie voor infusie.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke zak Yescarta bevat 300 mg natrium en 3,4 ml dimethylsulfoxide (DMSO). Yescarta kan resthoeveelheden van gentamicine bevatten.

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 diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en hooggradig B-cellymfoom (HGBL) dat recidiveert binnen 12 maanden na voltooiing van, of dat refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie.

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

Yescarta is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met r/r folliculair lymfoom (FL) na drie of meer lijnen systemische therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Yescarta moet worden toegediend in een gekwalificeerd behandelingscentrum door een arts met ervaring in de behandeling van hematologische maligne aandoeningen, die is opgeleid in het toedienen en behandelen 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. 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

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

De behandeling bestaat uit een enkelvoudige dosis voor infusie met een dispersie voor infusie van CAR-positieve levensvatbare T cellen in één infuuszak. De doeldosis is 2×10^6 CAR-positieve levensvatbare T cellen per kg lichaamsgewicht (tussen 1×10^6 en 2×10^6 cellen/kg), met een maximum van 2×10^8 CAR-positieve levensvatbare T cellen voor patiënten van 100 kg of meer.

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/m^2 intraveneus cyclofosfamide en 30 mg/m^2 intraveneus fludarabine moet voorafgaand aan infusie van Yescarta worden gegeven. De aanbevolen dagen zijn op de 5^e, 4^e en 3^e dag voorafgaand aan infusie van Yescarta.

Premedicatie

- 500-1 000 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 corticosteroïden wordt niet aanbevolen aangezien dit de werking van Yescarta kan verstoren.

Controle

- Patiënten moeten de eerste 10 dagen na infusie dagelijks gecontroleerd worden op klachten en verschijnselen van mogelijk CRS, neurologische voorvallen en andere toxiciteiten. Artsen dienen gedurende de eerste 10 dagen na infusie of bij de eerste klachten of verschijnselen 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 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 beperkte klinische ervaring bij patiënten met actieve hiv-, HBV- of HCV-infectie.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van 65 jaar of ouder.

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.

Wijze van toediening

Yescarta wordt toegediend via intraveneuze infusie.

Yescarta mag niet worden bestraald. Er mag geen leukodepletiefilter worden gebruikt.

Voorafgaand aan de toediening moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke patiëntinformatie op de Yescarta-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.
- Yescarta is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik, er moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de patiëntgegevens op de Yescarta-zak.
- Nadat de slangenset is geprimed, moet de volledige inhoud van de Yescarta-infuuszak binnen 30 minuten via infusie worden toegediend, via zwaartekracht of een peristaltische pomp.

Voor gedetailleerde instructies over de bereiding, toediening, onbedoelde blootstelling en verwijdering van Yescarta, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor gentamicine (een mogelijk residu).

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 na de vervaldatum van het product worden bewaard.

Autoloog gebruik

Yescarta is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag in geen geval worden toegediend aan andere patiënten. Vóór de infusie moet worden gecontroleerd of de identiteit van de patiënt overeenkomt met de patiëntgegevens op de Yescarta-infusiezak en -cassette. Yescarta mag niet worden toegediend als de informatie op het etiket van de patiëntspecifieke infusiezak en cassette niet overeenkomt met de identiteit van de patiënt.

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/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 worden gecontroleerd op basis van het inzicht van de arts.

Patiënten moet worden geadviseerd om gedurende minstens 4 weken na de 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. Vitale functies en orgaanfunctie moeten worden gecontroleerd, afhankelijk van de ernst van de reactie.

Redenen om de behandeling uit te stellen

Vanwege de risico's die in verband worden gebracht met een behandeling met Yescarta, moet de 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.
- Actieve graft-versus-hostziekte (GVHD).

Serologische testen

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

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

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

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.

Primair centraalzenuwstelsel (CZS)-lymfoom

Er is geen ervaring met het gebruik van Yescarta bij patiënten met primair CZS-lymfoom. Om die reden zijn de voordelen/risico's 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 in ZUMA-1 en ZUMA-7, en 1 tot 11 dagen in ZUMA-5 (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. 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.

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

Patiënten moet worden geadviseerd 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 corticosteroïden 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 moeten volgens de normen van de kritieke zorg behandeld worden en bij deze patiënten moeten metingen zoals echocardiografie overwogen 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 infectie worden overwogen en worden behandeld met breedspectrumantibiotica, vocht en andere ondersteunende zorg zoals medisch geïndiceerd.

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

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

Tabel 1: CRS gradering en behandelrichtlijnen

CRS-graad^a	Tocilizumab	Corticosteroiden
<p>Graad 1 Voor symptomen is uitsluitend symptomatische behandeling nodig (bijv. koorts, misselijkheid, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, malaise).</p>	<p>Als het na 24 uur niet verbetert, behandel dan als Graad 2.</p>	<p>n.v.t.</p>
<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 CRS.</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>	<p>Conform graad 2</p>	<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 corticosteroiden tot de bijwerking graad 1 of lager is, en bouw de dosis dan 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>	<p>Conform graad 2</p>	<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, ook wel immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS, *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*) genoemd, 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 insulten 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 moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van neurologische bijwerkingen (tabel 2). Patiënten moeten na infusie ten minste gedurende 10 dagen dagelijks worden gecontroleerd in de gekwalificeerde klinische instelling op tekenen en symptomen van neurologische toxiciteit/ICANS. Als de eerste 10 dagen na de infusie zijn verstreken, moet de patiënt naar oordeel van de arts worden gecontroleerd. Patiënten moet worden geadviseerd 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/ICANS optreden. Vitale functies en orgaanfuncties moeten worden gecontroleerd, afhankelijk van de ernst van de reactie.

Patiënten die last krijgen van neurologische toxiciteiten/ICANS van graad 2 of hoger moeten gecontroleerd worden met permanente telemetrie van het hart en pulsoximetrie. Ondersteunende therapie op de intensive care moet worden gegeven voor ernstige of levensbedreigende neurologische toxiciteiten. Niet-sederende anti-epileptica moeten worden overwogen voor epileptische profylaxe 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/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 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 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 af.
	Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) ter profylaxe van insulten.	
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 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 af.
	Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) ter profylaxe van insulten.	

Beoordeling van graad	Gelijktijdig CRS	Geen gelijktijdig CRS
Graad 4	<p>Dien tocilizumab toe conform tabel 1 voor de behandeling van CRS graad 2.</p> <p>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.</p> <p>Als het niet verbetert, overweeg dan driemaal daags 1 000 mg methylprednisolon intraveneus of een alternatieve therapie.^a</p>	<p>Dien gedurende 3 dagen dagelijks 1 000 mg methylprednisolon intraveneus toe; bij verbetering doorgaan met de hierboven beschreven behandeling.</p> <p>Als het niet verbetert, overweeg dan driemaal daags 1 000 mg methylprednisolon intraveneus of een alternatieve therapie.^a</p>
	Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) ter profylaxe van insulten.	

a. Alternatieve therapie omvat (maar is niet beperkt tot): anakinra, siltuximab, ruxolitinib, cyclofosfamide, IVIG en ATG.

Infecties en febrile neutropenie

Ernstige infecties zijn zeer vaak waargenomen met Yescarta (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten 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 infectie worden overwogen en worden behandeld met breed spectrumantibiotica, 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 moet een screening op HBV, HCV en hiv worden uitgevoerd voorafgaand aan afname van cellen voor verwerking van Yescarta.

Langdurige cytopenieën

Patiënten kunnen gedurende een aantal weken na lymfodepletie-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. Bloedceltellingen moeten na behandeling met Yescarta worden gecontroleerd.

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.

Overgevoelighedsreacties

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

Secundaire maligniteiten

Patiënten die met Yescarta worden behandeld, kunnen secundaire maligniteiten ontwikkelen. Patiënten moeten levenslang op secundaire maligniteiten worden gecontroleerd. Wanneer zich een secundaire maligniteit voordoet, moet er contact worden opgenomen 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 moeten gecontroleerd worden en voorvallen moeten behandeld worden overeenkomstig de standaardrichtlijnen.

CD19-negatieve ziekte

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.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over CD19-negatieve patiënten die werden behandeld met Yescarta en het is mogelijk dat CD19-negatieve patiënten er minder baat bij hebben dan CD19-positieve patiënten. Patiënten met een CD19-negatieve status aan de hand van immunohistochemie kunnen nog CD19 tot expressie brengen en er is aangetoond dat ze baat kunnen hebben bij behandeling met Yescarta. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijke risico's en voordelen bij behandeling van CD19-negatieve patiënten met Yescarta.

Follow-up op lange termijn

Patiënten worden geacht zich in te schrijven in een register en zullen worden gevolgd in het register om de veiligheid en werkzaamheid van Yescarta op lange termijn beter te begrijpen.

Hulpstoffen (natrium)

Dit geneesmiddel bevat 300 mg natrium per infuuszak, 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. Als voorzorgsmaatregel wordt vaccinatie met levende virusvaccins 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 ontwikkelingstoxiciteit 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 moeten geïnformeerd worden over de mogelijke risico's voor de foetus. Een zwangerschap na behandeling met Yescarta moet worden besproken met de behandelende arts.

Bij pasgeborenen van met Yescarta behandelde moeders moet beoordeling van de immunoglobulineconcentraties en B cellen in overweging 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 zijn van in totaal 397 volwassen patiënten die met Yescarta werden behandeld in drie multicentrische klinische hoofdonderzoeken (ZUMA-1, ZUMA-5 en ZUMA-7) en van ervaring na het in de handel brengen. Bijwerkingen zijn afkomstig van klinische hoofdonderzoeken en van ervaring na het in de handel brengen en werden medisch beoordeeld als redelijkerwijze toe te schrijven aan axicabtagene ciloleucel.

Recidiverend of refractair DLBCL, PMBCL en DLBCL ontstaan uit folliculair lymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie

Veiligheidsgegevens uit ZUMA-1 weerspiegelen de blootstelling aan Yescarta in een fase 1/2-onderzoek waarin 108 patiënten CAR-positieve T cellen kregen op basis van een aanbevolen dosis die op het lichaamsgewicht was gebaseerd. De beschreven gegevens zijn van de follow-upanalyse na

54 maanden waar de mediane werkelijke duur van de follow-up 23,5 maanden was (spreiding: 0,3 tot 68,2 maanden).

De meest belangrijke en vaakst voorkomende bijwerkingen waren CRS (93%), encefalopathie (60%) en infecties (40%).

Ernstige bijwerkingen traden op bij 51% van de patiënten. De meest voorkomende ($\geq 5\%$) ernstige bijwerkingen waren encefalopathie (22%), infecties met niet-gespecificeerde pathogenen (15%), bacteriële infecties (6%), virusinfectie (6%), febrile neutropenie (5%) en koorts (5%).

De meest voorkomende ($\geq 5\%$) niet-hematologische bijwerkingen van graad 3 of hoger waren encefalopathie (31%), infecties met niet-gespecificeerde pathogenen (19%), CRS (11%), bacteriële infectie (9%), delier (6%), hypertensie (6%), hypotensie (6%), transaminasen verhoogd (6%) en virusinfectie (6%). De meest voorkomende hematologische bijwerkingen van graad 3 of hoger waren lymfopenie (99%), leukopenie (96%), neutropenie (94%), anemie (65%) en trombocytopenie (56%).

DLBCL en HGBL dat recidiveert binnen 12 maanden na voltooiing van, of dat refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie

Veiligheidsgegevens uit ZUMA-7 weerspiegelen de blootstelling aan Yescarta in een fase 3-onderzoek waarin 170 patiënten CAR-positieve T cellen kregen op basis van een aanbevolen dosis die op het lichaamsgewicht was gebaseerd. De beschreven gegevens zijn van een analyse waarbij de mediane werkelijke duur van de follow-up 23,2 maanden was (spreiding: 1,5 tot 41,3 maanden).

De belangrijkste en vaakst voorkomende bijwerkingen waren CRS (92%), encefalopathie (49%) en infecties (45%).

Ernstige bijwerkingen traden op bij 54% van de patiënten. De meest voorkomende ($\geq 5\%$) ernstige bijwerkingen waren CRS (17%), encefalopathie (16%), infecties met niet-gespecificeerde pathogenen (8%), koorts (6%) en virusinfectie (5%).

De meest voorkomende ($\geq 5\%$) niet-hematologische bijwerkingen van graad 3 of hoger waren encefalopathie (19%), infecties met niet-gespecificeerde pathogenen (8%), CRS (6%) en bacteriële infectie (5%). De meest voorkomende hematologische bijwerkingen van graad 3 of hoger waren lymfopenie (99%), leukopenie (95%), neutropenie (94%), anemie (41%) en trombocytopenie (26%).

Folliculair lymfoom na drie of meer lijnen systemische therapie

Veiligheidsgegevens uit ZUMA-5 weerspiegelen de blootstelling aan Yescarta in een fase 2-onderzoek waarin 119 patiënten met recidiverend/refractair FL CAR-positieve T cellen kregen op basis van een aanbevolen dosis die op het lichaamsgewicht was gebaseerd. De beschreven gegevens zijn van de follow-upanalyse na 24 maanden waar de mediane werkelijke duur van de follow-up 25,9 maanden was (spreiding: 0,3 tot 44,3 maanden).

De belangrijkste en vaakst voorkomende bijwerkingen waren CRS (77%), infecties (59%) en encefalopathie (47%).

Ernstige bijwerkingen traden op bij 45% van de patiënten. De meest voorkomende ($\geq 5\%$) ernstige bijwerkingen waren encefalopathie (16%), infecties met niet-gespecificeerde pathogenen (12%), CRS (12%) en bacteriële infectie (5%).

De meest voorkomende ($\geq 5\%$) niet-hematologische bijwerkingen van graad 3 of hoger waren encefalopathie (14%), infecties met niet-gespecificeerde pathogenen (11%), CRS (6%) en bacteriële infectie (5%). De meest voorkomende hematologische bijwerkingen van graad 3 of hoger waren lymfopenie (99%), leukopenie (94%), neutropenie (92%), trombocytopenie (34%) en anemie (33%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De in deze rubriek beschreven bijwerkingen werden vastgesteld bij patiënten die zijn blootgesteld aan Yescarta in ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119) en ZUMA-7 (n = 170) en uit meldingen na het in de handel brengen. Deze bijwerkingen worden gepresenteerd op basis van systeem/orgaanklasse en op basis van frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). 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 Virusinfectie Bacteriële infectie
	Vaak	Schimmelinfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
	Zeer vaak	Febriële neutropenie [#] Neutropenie [#] Lymfopenie [#] Leukopenie [#] Anemie [#] Trombocytopenie [#]
	Vaak	Coagulopathie ^a
Immuunsysteemaandoeningen		
	Zeer vaak	Cytokine-release-syndroom Immunoglobulines verlaagd ^b
	Vaak	Overgevoeligheid
	Soms	Hematofagocytair lymfocytose ^{**}
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
	Zeer vaak	Hyponatriëmie [#] Hypofosfatemie [#] Hyperurikemie ^{****} Hyperglykemie [#] Verminderde eetlust ^c
	Vaak	Hypokaliëmie [#] Hypocalciëmie [#] Hypoalbuminemie [#] Uitdroging ^d Gewicht verlaagd
Psychische stoornissen		
	Zeer vaak	Delier ^e Slapeloosheid
	Vaak	Angst Affectieve stoornis ^f
Zenuwstelselaandoeningen		
	Zeer vaak	Encefalopathie ^g Tremor ^h Hoofdpijn ⁱ Duizeligheid ^j
	Vaak	Ataxie ^k Insulten, waaronder status epilepticus Hemiparese Gelaatsparalyse ^l Neuropathie perifeer ^m Myoclonus
	Soms	Quadriplegie Ruggenmergoedeem Myelitis Dyscalculie

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Hartaandoeningen		
	Zeer vaak	Tachycardie ⁿ Aritmie ^o
	Vaak	Hartstilstand Hartfalen ^p
Bloedvataandoeningen		
	Zeer vaak	Hypotensie ^q Hypertensie
	Vaak	Trombose ^r
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
	Zeer vaak	Hoesten ^s
	Vaak	Respiratoir falen ^t Hypoxie ^u Pleurale effusie Pulmonaal oedeem Dyspneu ^v Neusontsteking ^w
Maagdarmsstelselaandoeningen		
	Zeer vaak	Braken Diarree ^x Constipatie Buikpijn ^y Misselijkheid
	Vaak	Dysfagie ^{****} Droge mond ^z
Lever- en galaandoeningen		
	Zeer vaak	Transaminasen verhoogd ^{aa}
	Vaak	Hyperbilirubinemie ^{bb}
Huid- en onderhuidaandoeningen		
	Zeer vaak	Huiduitslag ^{cc}
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		
	Zeer vaak	Functiestoornis motoriek ^{dd} Skeletspierstelselpijn ^{ee}
	Soms	Rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen		
	Vaak	Nierfunctie verminderd ^{ff}
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Zeer vaak	Koorts ^{gg} Oedeem ^{hh} Vermoeidheid ⁱⁱ Rillingen
	Vaak	Pijn
	Soms	Multi-orgaandisfunctiesyndroom
Oogaandoeningen		
	Vaak	Gezichtsvermogen afgenomen ^{jj}

* Geneesmiddelbijwerkingen werden vastgesteld op basis van een gepoolde analyse van 397 volwassen patiënten die met Yescarta werden behandeld in ZUMA-1, ZUMA-5 en ZUMA-7 en van ervaring na het in de handel brengen.

** Hemofagocytair lymfocytose is gemeld bij CRS.

*** Hyperurikemie werd vastgesteld op basis van een gepoolde analyse van 227 volwassen patiënten die met Yescarta werden behandeld in ZUMA-1 en ZUMA-5.

**** Dysfagie is gemeld bij neurologische toxiciteit en encefalopathie.

Frequentie gebaseerd op laboratoriumparameter van graad 3 of hoger.

- Coagulopathie omvat: coagulopathie, bloedfibrinogeen verlaagd, bloedfibrinogeen verhoogd, gedissemineerde intravasale bloedstolling, hypofibrinogenemie, internationale genormaliseerde ratio verhoogd, protrombinespiegel verlaagd, protrombinetijd verlengd
- Immunoglobulines verlaagd omvat: bloedimmunoglobuline G verlaagd, hypogammaglobulinemie
- Verminderde eetlust omvat: verminderde eetlust, hypofagie
- Uitdroging omvat: uitdroging, hypovolemie
- Delier omvat: delier, agitatie, waan, desoriëntatie, hallucinatie, rusteloosheid
- Affectieve stoornis omvat: impulsief gedrag, stemming veranderd, depressie, paniekaanval

- g. Encefalopathie omvat: encefalopathie, agrafie, veranderd bewustzijn, amnesie, afasie, afonie, apraxie, cognitieve aandoening, verwarde toestand, verminderd bewustzijn, stoornis van aandacht, dysartrie, dysgrafie, dyskinesie, dyspraxie, hypersonnie, immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom, lethargie, leuko-encefalopathie, bewustzijnsverlies, geheugenvermindering, verminderd geestelijk vermogen, psychische toestandsveranderingen, metabole encefalopathie, neurotoxiciteit, langzame spraak, somnolentie, spraakstoornis, stupor, toxische encefalopathie
- h. Tremor omvat: tremor, titubatie van hoofd
- i. Hoofdpijn omvat: hoofdpijn, hoofdongemak, spanningshoofdpijn
- j. Duizeligheid omvat: duizeligheid, duizeligheid houdingsafhankelijk, presyncope, syncope, vertigo
- k. Ataxie omvat: ataxie, evenwichtsstoornis, loopstoornis
- l. Gelaatsparalyse omvat: gelaatsparalyse, gelaatsparese
- m. Neuropathie perifeer omvat: neuropathie perifeer, allodynie, cervicale radiculopathie, hyperesthesie, hypo-esthesie, lumbale radiculopathie, paresthesie, perifere sensorische neuropathie, nervusperoneusverlamming
- n. Tachycardie omvat: tachycardie, posturale-orthostatische-tachycardiesyndroom, sinustachycardie
- o. Aritmie omvat: aritmie, atriumfibrilleren, atriale flutter, atrioventriculair blok, bradycardie, bundeltakblok rechts, elektrocardiogram-QT verlengd, extrasystoles, hartfrequentie verhoogd, hartfrequentie onregelmatig, sinusbradycardie, supraventriculaire extrasystoles, supraventriculaire tachycardie, ventriculaire aritmie, ventriculaire extrasystoles, ventriculaire tachycardie
- p. Hartfalen omvat: hartfalen, acuut linkerventrielfalen, ejectionfracatie verlaagd, stress-cardiomyopathie
- q. Hypotensie omvat: hypotensie, capillairleksyndroom, diastolische hypotensie, hypoperfusie, orthostatische hypotensie
- r. Trombose omvat: trombose, vena-axillarisstrombose, trombose in vena brachiocephalica, diepe veneuze trombose, occlusie van hulpmiddel, embolie, venajugularistrombose, perifere embolie, perifere ischemie, longembolie, miltaderstrombose, trombose in medisch hulpmiddel
- s. Hoesten omvat: hoesten, productieve hoest, bovensteluchtweghoestsyndroom
- t. Respiratoir falen omvat: respiratoir falen, acuut respiratoir falen
- u. Hypoxie omvat: hypoxie, zuurstofsaturatie verlaagd
- v. Dyspneu omvat: dyspneu, inspanningskortademigheid
- w. Neusontsteking omvat: rhinitis allergisch, rhinorroe
- x. Diarree omvat: diarree, colitis, enteritis
- y. Buikpijn omvat: buikpijn, abdominaal ongemak, pijn in de onderbuik, bovenbuikpijn, buikgevoeligheid, dyspepsie, epigastrisch ongemak
- z. Droge mond omvat: droge mond, droge lippen
- aa. Transaminasen verhoogd omvat: transaminasen verhoogd, alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, leverenzym verhoogd, hypertransaminasemie
- bb. Hyperbilirubinemie omvat: hyperbilirubinemie, bloedbilirubine verhoogd
- cc. Huiduitslag omvat: rash, rash op de toedieningsplaats, dermatitis, dermatitis allergisch, bulleuze dermatitis, erytheem, pruritus, rash erythematous, rash vlekkelig, rash maculopapuleus, rash pruritus, pustuleuze rash, urticaria
- dd. Functiestoornis motoriek omvat: functiestoornis motoriek, spiercontracties onwillekeurig, spierrigiditeit, spierspasmen, spierspasticiteit, spierverrekking, gespannenheid spier, spiertrekkingen, spierzwakte
- ee. Skeletspierstelselpijn omvat: skeletspierstelselpijn, artralgie, artritis, rugpijn, botpijn, flankpijn, liespijn, skeletspierstelselpijn van thorax, myalgie, nekpijn, osteoarthritis, pijn in extremiteit
- ff. Nierfunctie verminderd omvat: acuut nierletsel, bloedcreatinine verhoogd, renaal falen
- gg. Koorts omvat: hyperthermie, pyrexie
- hh. Oedeem omvat: oedeem, gezichts-oedeem, oedeem gegeneraliseerd, oedeem gelokaliseerd, oedeem genitaal, oedeem perifeer, perifere zwelling, zwelling
- ii. Vermoeidheid omvat: vermoeidheid, asthenie, verminderde activiteit, malaise
- jj. Gezichtsvermogen afgenomen omvat: gezichtsvermogen afgenomen, hemianopie, gezichtsvermogen wazig, scherpzien gereduceerd

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cytokine-release-syndroom

In ZUMA-1 en ZUMA-7 trad CRS op bij 92% van de patiënten. Acht procent (8%) van de patiënten had CRS graad 3 of hoger (ernstig, levensbedreigend en fataal). De mediane tijd tot eerste optreden was 3 dagen (spreiding: 1 tot 12 dagen) en de mediane duur was 7 dagen (spreiding: 2 tot 58 dagen). Negenennegentig procent (99%) van de patiënten herstelde van CRS. Bij patiënten die met de standaardbehandeling werden behandeld in ZUMA-7 werd geen CRS gemeld.

In ZUMA-5 trad CRS op bij 77% van de patiënten. Zes procent (6%) van de patiënten had CRS graad 3 of hoger (ernstig, levensbedreigend en fataal). De mediane tijd tot eerste optreden was 4 dagen (spreiding: 1 tot 11 dagen) en de mediane duur was 6 dagen (spreiding: 1 tot 27 dagen). Negenennegentig procent (99%) van de patiënten herstelde van CRS.

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) die zich konden voordoen met CRS waren onder andere pyrexie (89%), hypotensie (50%), tachycardie (47%), rillingen (30%) en hypoxie (24%). Ernstige bijwerkingen die zich konden voordoen met CRS waren onder andere pyrexie (12%), hypotensie (5%), hypoxie (3%), aritmie (3%), hartfalen (2%), vermoeidheid (2%), hoofdpijn (2%), tachycardie

(2%), hartstilstand (1%), dyspneu (1%) en tachypneu (1%). Zie rubriek 4.4 voor controle- en behandelrichtlijnen.

Neurologische bijwerkingen

In ZUMA-1 en ZUMA-7 traden neurologische bijwerkingen op bij 63% van de patiënten. Vijftientig procent (25%) van de patiënten had bijwerkingen van graad 3 of hoger (ernstig of levensbedreigend). Er traden neurologische toxiciteiten op in de eerste 7 dagen van infusie bij 75% van de patiënten. De mediane tijd tot eerste optreden was 6 dagen (spreiding: 1 tot 133 dagen). De mediane duur was 10 dagen, waarbij herstel optrad binnen 3 weken voor 66% van de patiënten, na infusie.

In ZUMA-5 traden neurologische bijwerkingen op bij 57% van de patiënten. Zestien procent (16%) van de patiënten had bijwerkingen van graad 3 of hoger (ernstig of levensbedreigend). Er traden neurologische toxiciteiten op in de eerste 7 dagen van infusie bij 65% van de patiënten. De mediane tijd tot eerste optreden was 7 dagen (spreiding: 1 tot 177 dagen). De mediane duur was 14 dagen, waarbij herstel optrad binnen 3 weken voor 60% van de patiënten, na infusie.

De meest voorkomende ($\geq 5\%$) neurologische bijwerkingen waren encefalopathie (51%), tremor (28%) en delier (14%). Ernstige neurologische bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten waren encefalopathie (18%), tremor (2%), delier (2%), hemiparese (1%) en insulden (1%). In ZUMA-7 werden encefalopathie en tremor gemeld bij respectievelijk 49% en 25% van de patiënten die met Yescarta werden behandeld, vergeleken met 8% en 1% van die met de standaardbehandeling werden behandeld.

Andere neurologische bijwerkingen zijn minder frequent gemeld in klinische onderzoeken en waren onder meer dysfagie (3%), myelitis (0,2%) en quadriplegie (0,2%).

Zie rubriek 4.4 voor controle- en behandelrichtlijnen.

Febriële neutropenie en infecties

Na infusie van Yescarta werd febriële neutropenie waargenomen bij 10% van de patiënten. Infecties traden op bij 48% van de patiënten. Infecties van graad 3 of hoger (ernstig, levensbedreigend of fataal) traden op bij 19% van de patiënten. Infecties met niet-gespecificeerde pathogenen, bacteriën en virussen van graad 3 of hoger traden op bij respectievelijk 12%, 6% en 5% van de patiënten. De luchtwegen waren de meest voorkomende plaats van infectie met niet-gespecificeerde pathogenen. In ZUMA-7 werden febriële neutropenie en virusinfectie gemeld bij respectievelijk 2% en 16% van de patiënten die met Yescarta werden behandeld, vergeleken met 27% en 5% van die met de standaardbehandeling werden behandeld. Zie rubriek 4.4 voor controle- en behandelrichtlijnen.

Langdurige cytopenieën

Neutropenie (waaronder febriële neutropenie), anemie en trombocytopenie van graad 3 of hoger traden op bij respectievelijk 68%, 31% en 23% 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%, 12% en 6% van de patiënten. Na dag 93 nog aanwezige neutropenie, trombocytopenie en anemie van graad 3 of hoger traden in ZUMA-1, ten tijde van de follow-upanalyse na 24 maanden, op bij respectievelijk 11%, 7% en 3% van de patiënten. In ZUMA-7 werden neutropenie en trombocytopenie van graad 3 of hoger gemeld bij respectievelijk 94% en 26% van de patiënten die met Yescarta werden behandeld, vergeleken met 51% en 63% van die met de standaardbehandeling werden behandeld. Zie rubriek 4.4 voor behandelrichtlijnen.

Hypogammaglobulinemie

Bij 15% van de patiënten die met Yescarta werden behandeld, werd hypogammaglobulinemie gemeld. Cumulatief kregen 36 (33%) van de 108 patiënten in ZUMA-1 een behandeling met intraveneuze immunoglobuline ten tijde van de analyse van 54 maanden, 28 (16%) van de 170 patiënten in ZUMA-7 kregen een behandeling met intraveneuze immunoglobuline ten tijde van de analyse na 23,2 maanden en 33 (28%) van de 119 proefpersonen in ZUMA-5 kregen een behandeling met

intraveneuze immunoglobuline ten tijde van de follow-upanalyse na 24 maanden. In ZUMA-7 werd immunoglobuline verlaagd gemeld bij 11% van de patiënten die met Yescarta werden behandeld, vergeleken met 1% van die met de standaardbehandeling werd behandeld. 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. 11 van de 278 patiënten (4%) testten positief op anti-FMC63-antilichamen voordat zij werden behandeld met Yescarta in ZUMA-1 en ZUMA-7, en 1 patiënt (1%) in ZUMA-7 die voorafgaand aan de behandeling een negatief testresultaat had, had na de behandeling een positief testresultaat in de ELISA-test. De resultaten van een bevestigende analyse op celbasis, gebruikmakend van een correct gevouwen en tot expressie gebracht extracellulair gedeelte van de CAR (ScFv, scharnier en linker), toonden aan dat alle patiënten die werden behandeld met Yescarta en die een positief ELISA-resultaat hadden, negatief waren voor antilichamen op alle geteste tijdstippen. Er zijn geen aanwijzingen dat de kinetiek van de initiële expansie en persistentie van Yescarta, of de veiligheid of werkzaamheid van Yescarta bij deze patiënten was veranderd. In ZUMA-5 testten 13 van de 116 patiënten (11%) positief op antilichamen in de ELISA-test voordat zij werden behandeld met Yescarta, en hadden 2 proefpersonen met negatieve resultaten vóór de behandeling positieve testresultaten na de behandeling. De resultaten van een bevestigende analyse op celbasis toonden aan dat alle patiënten die met Yescarta werden behandeld en die een positief ELISA-resultaat hadden, negatief waren voor antilichamen vóór, tijdens en na de behandeling.

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.

Ervaring na het in de handel brengen

Bijwerkingen die werden gemeld na het in de handel brengen, omvatten status epilepticus (0,3%), ruggenmergoedeem en ICANS.

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: Antineoplastische middelen, andere antineoplastische middelen, ATC-code: L01XX70

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 CD3-zèta-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

De farmacodynamische responsen werden na infusie van Yescarta geëvalueerd door het meten van tijdelijke verhoging van cytokinen, chemokinen en andere moleculen in het bloed met een tussenperiode van 4 weken. 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.

Analyses ter identificatie van verbanden tussen cytokineconcentraties en incidentie van CRS of neurologische voorvallen toonden aan dat hogere concentraties na de infusie (piek en AUC na 1 maand) van meerdere immuun-modulatoire en pro-inflammatoire analyten verband hielden met neurologische bijwerkingen van graad 3 of hoger en CRS van graad 3 of hoger in ZUMA-1, ZUMA-7 en ZUMA-5.

Vanwege het *on-target/off-tumour*-effect van Yescarta wordt na de behandeling een periode van B-celaplasie verwacht. Van de 73 patiënten in ZUMA-1 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. Van de 141 patiënten in ZUMA-7 met evalueerbare monsters bij de nulmeting had 57% detecteerbare B cellen. Na behandeling met Yescarta nam het percentage patiënten met detecteerbare B cellen af: na 3 maanden had 38% detecteerbare B cellen en na 6 maanden had 41% detecteerbare B cellen. Het begin van een herstel van de B cellen was duidelijk in maand 9, toen 58% detecteerbare B cellen had. Deze trend van B-celherstel zette zich voort in de tijd: in maand 18 had 64% van de patiënten detecteerbare B cellen en in maand 24 had 84% van de patiënten detecteerbare B cellen. Van de 113 FL-patiënten in ZUMA-5 met evalueerbare monsters bij de nulmeting had 75% van de patiënten detecteerbare B cellen. Na behandeling met Yescarta nam het percentage patiënten met detecteerbare B cellen af: na 3 maanden had 40% van de patiënten detecteerbare B cellen. B-celherstel werd waargenomen in de tijd, en na 24 maanden had 61% 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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Recidiverend of refractair DLBCL, PMBCL en DLBCL ontstaan uit folliculair lymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie (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 r/r 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 NAO andere DLBCL-subtypes en HGBL 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 HGBL met MYC-, BCL-2- of BCL-6-genherschikking (double- en triple-hit) te hebben en twee bleken HGBL 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 ≥ 18 jaar oud met refractaire ziekte gedefinieerd als progressieve ziekte (PD) of stabiele ziekte (SD) als beste respons op laatstelingsbehandeling, 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 insulten 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 63,1 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 leukafereze 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 doeldosis van 2×10^6 anti-CD19 CAR T cellen/kg na lymfodepletie-chemotherapie met 500 mg/m² intraveneus cyclofosfamide en 30 mg/m² intraveneus fludarabine op de 5^e, 4^e en 3^e dag voorafgaand aan behandeling met Yescarta. Overbruggingschemotherapie tussen leukafereze en lymfodepletie-chemotherapie was niet toegestaan. Alle patiënten bleven minstens 7 dagen na infusie van Yescarta opgenomen ter observatie.

Van de 111 patiënten die leukafereze 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 leukafereze tot levering van het product was 17 dagen (spreiding: 14 tot 51 dagen), en de mediane tijd vanaf leukafereze 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 leukaferese 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 OS zijn niet bereikt (tabel 5). In een analyse van 36 maanden (mediane follow-upstudie van 39,1 maanden) bedroeg de mediane OS 25,8 maanden met 47 patiënten (47%*) nog in leven. In een analyse van 48 maanden (mediane follow-up van het onderzoek van 51,1 maanden) was de mediane OS 25,8 maanden met 43 patiënten (44%*) nog in leven. In een analyse van 60 maanden (mediane studiefollow-up van 63,1 maanden) bedroeg de mediane totale overleving 25,8 maanden met 42 patiënten (43%*) nog in leven.

*De Kaplan-Meier-schattingen van de 3-jaars, 4-jaars en 5-jaars OS-percentages bedroegen respectievelijk 47%, 44% en 43%.

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)

Categorie	Alle patiënten die leukaferese ondergingen (ITT) Cohort 1 + 2 (N = 111)		Alle behandelde patiënten (mITT) Cohort 1 + 2 (N = 101)	
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 patiënten 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. De totale overleving 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 geïncludeerd 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.

DLBCL en HGBL dat recidiveert binnen 12 maanden na voltooiing van, of dat refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie (ZUMA-7)

De werkzaamheid en veiligheid van Yescarta bij volwassen patiënten met r/r grootcellig B-cellymfoom (LBCL) werden aangetoond in een gerandomiseerd, open-label multicentrisch fase 3-onderzoek (ZUMA-7). Geïncludeerde patiënten waren hoofdzakelijk gediagnosticeerd met DLBCL- en HGBL-ziektesubtypes gebaseerd op de WHO-classificatie 2016, en alle patiënten hadden eerstelijns rituximab en op antracycline gebaseerde chemotherapie gekregen. In totaal werden 359 patiënten in een verhouding 1:1 gerandomiseerd naar een enkelvoudige infusie van Yescarta of naar de standaardbehandeling (gedefinieerd als 2 tot 3 cycli standaard chemo-immunotherapie [R-ICE, R-DHAP of R-DHAX, R-ESHAP of R-GDP] gevolgd door hooggedoseerde therapie [HDT] en ASCT bij degenen met ziekterespons). De randomisatie werd gestratificeerd naar respons op de eerstelijnsbehandeling (primair refractair vs. recidief \leq 6 maanden na eerstelijnsbehandeling vs. recidief $>$ 6 en \leq 12 maanden na eerstelijnsbehandeling) en tweedelijns-, aan de leeftijd aangepaste International Prognostic Index (IPI) (0 tot 1 vs. 2 tot 3) zoals beoordeeld ten tijde van de screening. Bij het onderzoek werden patiënten met eerdere HSCT, detecteerbare maligne cellen in de cerebrospinale vloeistof of hersenmetastasen, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performancestatus van 2 of hoger en een voorgeschiedenis van lymfoom in het centrale zenuwstelsel, uitgesloten. Patiënten met actieve of ernstige infecties werden uitgesloten, patiënten met een enkelvoudige urineweginfectie en ongecompliceerde bacteriële faryngitis werden echter toegestaan indien ze reageerden op actieve behandeling.

Na lymfodepletie-chemotherapie werd Yescarta toegediend als enkelvoudige infusie in een doeldosis van 2×10^6 anti-CD19 CAR T cellen/kg (maximale dosis: 2×10^8 cellen). Het lymfodepletieschema bestond uit 500 mg/m^2 intraveneus cyclofosfamide en 30 mg/m^2 intraveneus fludarabine, beide gegeven op de 5^e, 4^e en 3^e dag voorafgaand aan de behandeling met Yescarta. Niet-ziektemodificerende overbruggingstherapie beperkt tot corticosteroiden kon worden toegediend tussen leukaferese en lymfodepletie-chemotherapie aan patiënten met een hoge ziektelast bij de screening.

In de totale onderzoekspopulatie was de mediane leeftijd 59 jaar (spreiding: 21 tot 81 jaar); 66% was man en 83% was blank. Vierenzeventig procent van de patiënten had primair refractair LBCL en 26% van de patiënten had een recidief binnen 12 maanden na de eerstelijnsbehandeling. Patiënten hadden een tweedelijns-, voor de leeftijd aangepaste IPI-score van 0-1 (55%) of 2-3 (45%) en een ECOG-performancestatus van 0 (54%) of 1 (46%). De mediane onderzoeksduur bedroeg 24,9 maanden.

Patiënten in de Yescarta-arm en de arm met de standaardbehandeling werden gecategoriseerd als DLBCL NAO/zonder verdere classificatie mogelijk (respectievelijk 126 patiënten en 120 patiënten); DLBCL ontstaan uit folliculair lymfoom (respectievelijk 19 patiënten en 27 patiënten); HGBL met *MYC*-, *BCL2*- en/of *BCL6*- (double- en triple-hit) herschikkingen (respectievelijk 31 patiënten en 25 patiënten) of HGBL NAO, (1 patiënt in de groep met de standaardbehandeling); de overige proefpersonen werden gecategoriseerd onder niet bevestigd, ontbrekend of overige.

Van de 180 patiënten die werden gerandomiseerd naar Yescarta, ondergingen er 178 leukaferese en werden er 170 behandeld met Yescarta. Van de behandelde patiënten kregen er 60 (33%) een overbruggende corticosteroïdenbehandeling. Er waren geen productiefouten. Acht patiënten (4%) werden niet behandeld na leukaferese, voornamelijk als gevolg van progressieve ziekte, ernstige bijwerkingen of overlijden. De mediane tijd van leukaferese tot productvrijgifte was 13 dagen (spreiding: 10 tot 24 dagen), en van leukaferese tot infusie van Yescarta 26 dagen (spreiding: 16 tot 52 dagen). De mediane dosis was $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T cellen/kg. Alle 170 patiënten die Yescarta kregen, bleven minstens 7 dagen in het ziekenhuis opgenomen ter observatie. Van de 179 patiënten die werden gerandomiseerd naar de standaardbehandeling, kreeg 36% HDT-ASCT en kreeg 56% van de patiënten cellulaire immunotherapie na geen respons op of een recidief na randomisatie naar de standaardbehandeling.

Het primaire eindpunt was voorvalvrije overleving (event-free survival, EFS), zoals bepaald door geblindeerde centrale beoordeling. De samenvatting van de werkzaamheidsresultaten in de totale populatie wordt weergegeven in tabel 6 en de Kaplan-Meier-curve voor de EFS wordt weergegeven in figuur 1. De EFS na 24 maanden was 40,5% [95%-BI: 33,2; 47,7] in de Yescarta-arm en 16,3% [95%-BI: 11,1; 22,2] in de arm met de standaardbehandeling. De mediane progressievrije overleving (progression free survival, PFS) in de Yescarta-arm was 14,7 maanden [95%-BI: 5,4; NS] vergeleken met 3,7 maanden [95%-BI: 2,9; 5,3] in de arm met de standaardbehandeling (HR: 0,490 [95%-BI: 0,368; 0,652]). Er werd een consistente werkzaamheid waargenomen in de geselecteerde subgroepen waaronder respons op eerstelijnsbehandeling, tweedelijns-, voor de leeftijd aangepaste IPI-score, ECOG-performancestatus, leeftijd, double-expressor-lymfoomstatus en HGBL-ziektesubtype. Bij een vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse ten tijde van de primaire analyse van de EFS, waren de totale overlevingsgegevens niet volledig. Van de patiënten met HGBL volgens het centraal laboratorium, werd voor Yescarta een verbetering in de EFS aangetoond vergeleken met de standaardbehandeling (HR: 0,285 [95%-BI: 0,137; 0,594]). De ORR was 81% [95%-BI: 62,5; 92,5] en het percentage CR was 68% [95%-BI: 48,6; 83,3] bij patiënten die met Yescarta werden behandeld, vergeleken met respectievelijk 42% [95%-BI: 23,4; 63,1] en 23% [95%-BI: 9,0; 43,6] in de arm met de standaardbehandeling.

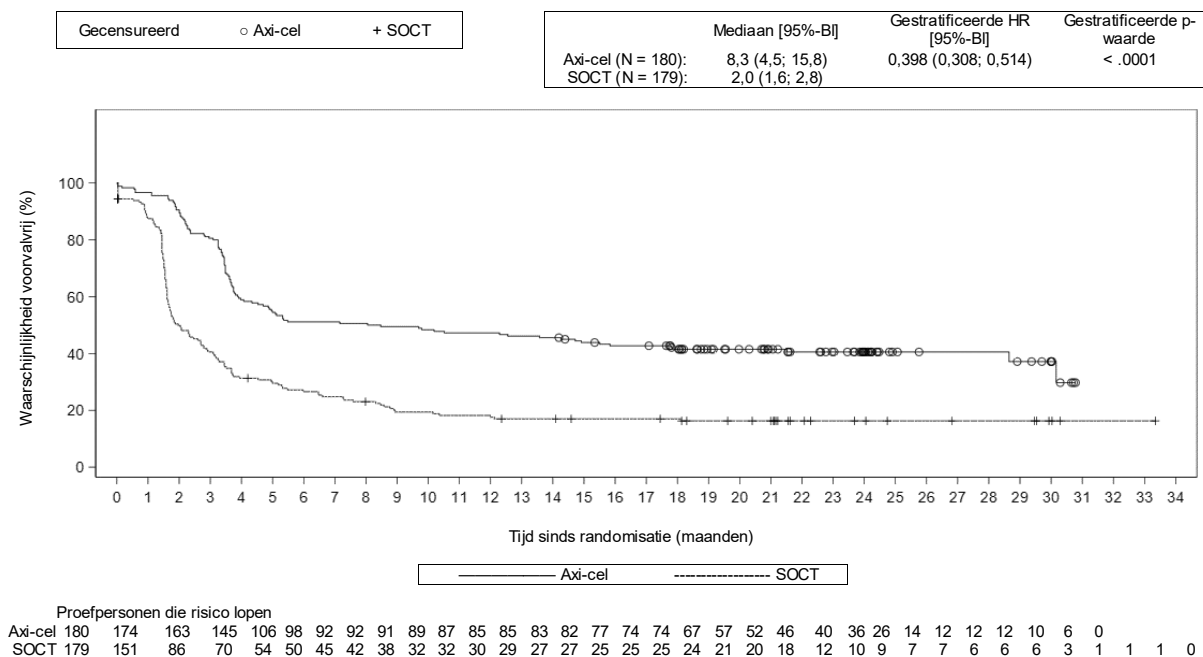
Tabel 6. Samenvatting van de werkzaamheidsresultaten voor ZUMA-7 (primaire analyse)

	Yescarta N = 180	Standaardbehandeling N = 179
Voorvalvrije overleving		
Aantal voorvallen (%)	108 (60)	144 (80)
Mediaan, maanden [95%-BI] ^a	8,3 [4,5; 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]
Gestratificeerde hazardratio [95%-BI]	0,398 [0,308; 0,514]	
Gestratificeerde log-rank p-waarde	< 0,0001	
Percentage objectieve respons (%) [95%-BI]	83 [77,1; 88,5]	50 [42,7; 57,8]
Oddsratio [95%-BI]	5,31 [3,08; 8,90]	
Gestratificeerde CMH-test p-waarde	< 0,0001	
Percentage complete respons (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Percentage partiële respons (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]

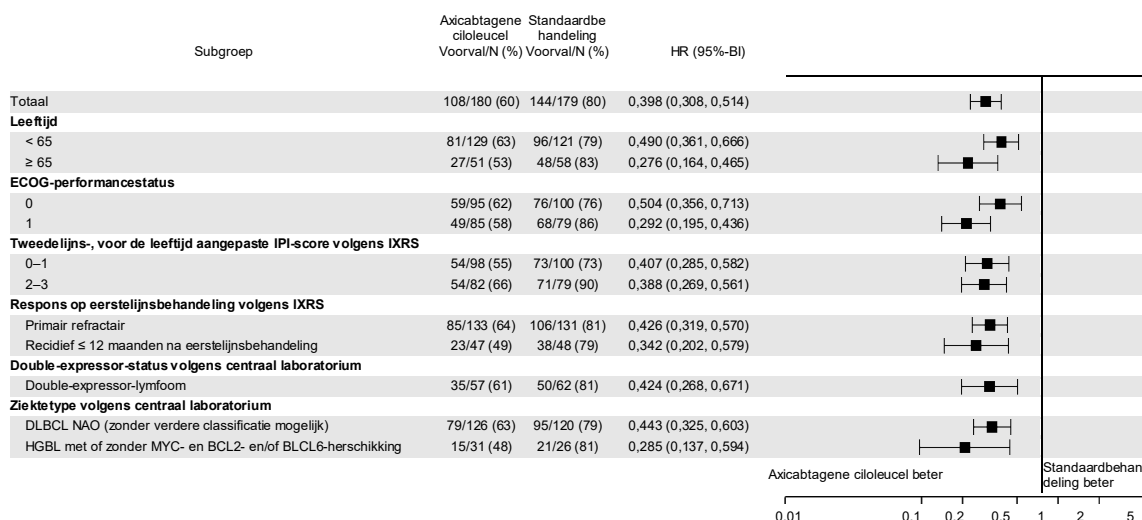
BI = betrouwbaarheidsinterval; NS = niet te schatten; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

a. Kaplan-Meier-methode.

Figuur 1. Kaplan-Meier-curve van de voorvalvrije overleving in ZUMA-7



Figuur 2. Forest-plot van de voorvalvrije overleving in geselecteerde subgroepen in ZUMA-7



BI = betrouwbaarheidsinterval; IxRS = *interactive voice/web response system*.

Ziektype volgens centraal laboratorium werd bevestigd bij 303 van de 359 patiënten, de overige patiënten werden door het centraal laboratorium gecategoriseerd als niet bevestigd, ontbrekend of overige.

Recidiverend of refractair FL na drie of meer lijnen systemische therapie (ZUMA-5)

De werkzaamheid en veiligheid van Yescarta bij volwassen patiënten met FL werden geëvalueerd in een eenarmig, open-label fase 2-onderzoek in meerdere centra bij patiënten met r/r FL, gebaseerd op de WHO-classificatie 2016.

In aanmerking komende patiënten waren ≥ 18 jaar oud met refractaire ziekte na 2 of meer eerdere therapielijnen. Bij eerdere therapie moest een monoklonaal anti-CD20-antilichaam zijn inbegrepen in combinatie met een alkylnerend middel (anti-CD20-antilichaam monotherapie geldt niet als therapielijne om in aanmerking te komen). Patiënten met een stabiele ziekte (SD, *stable disease*) (zonder recidief) > 1 jaar na voltooiing van de laatste therapie werden niet geschikt geacht. 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 insulten of cerebrovasculaire ischemie),

linkerventrieklejectiefractie 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. Het onderzoek sloot patiënten met actieve of ernstige infecties en patiënten met FL van graad 3b uit. De werkelijke duur van de follow-up was 25,9 maanden (spreiding: 0,3 tot 44,3 maanden, loopt nog steeds). Een samenvatting van de demografische gegevens van patiënten staat in tabel 7.

Ten tijde van de primaire analyse werden in totaal 122 FL-patiënten geïncludeerd (d.w.z. *patiënten die leukaferese ondergingen*), waaronder 75 patiënten die 3 of meer eerdere therapielijnen hadden gekregen. In de periode tussen de cut-offdatum van de primaire analysegegevens en de cut-offdatum van de follow-upanalyse na 24 maanden zijn geen extra patiënten met FL geïncludeerd of behandeld met Yescarta.

Tabel 7: Samenvatting van demografische gegevens voor ZUMA-5 FL-patiënten (24-maandenanalyse)

Categorie	Alle patiënten die leukaferese ondergingen (N = 122)	Alle patiënten die leukaferese ondergingen met ≥ 3 therapielijnen (N = 75*)
<i>Leeftijd (jaren)</i>		
Mediaan (min., max.)	60 (34, 79)	60 (34, 79)
≥ 65	30%	31%
Mannelijk geslacht	60%	63%
<i>Ras</i>		
Blank	93%	93%
Aziatisch	2%	4%
Zwart	2%	1%
<i>ECOG-status</i>		
0	63%	59%
1	37%	41%
Hoge tumormassa zoals gedefinieerd door de GELF-criteria	52%	57%
Mediaan aantal eerdere therapieën (min., max.)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Patiënten met refractaire ziekte tot ≥ 2 eerdere therapielijnen	30%	24%
Patiënten met ziektestadium III/IV	86%	86%
Patiënten met eerdere autologe stamceltransplantatie	25%	29%
Eerdere PBK-remmer	26%	40%
Tijd tot recidief vanaf de eerste anti-CD20-chemotherapie combinatietherapie < 24 maanden	54%	51%

* Alle patiënten met lokaal bevestigde diagnose, waaronder 60 patiënten met centraal bevestigde diagnose. Aantal patiënten die leukaferese ondergingen (n = 75) en behandelde patiënten (n = 73).

Yescarta werd toegediend als enkelvoudige infusie van een doeldosis van 2×10^6 anti-CD19 CAR T cellen/kg na lymfodepletie-chemotherapie met 500 mg/m² intraveneus cyclofosfamide en 30 mg/m² intraveneus fludarabine, beide gegeven op de 5^e, 4^e en 3^e dag voorafgaand aan behandeling met Yescarta. Alle patiënten bleven minstens 7 dagen na infusie van Yescarta in het ziekenhuis opgenomen ter observatie. De toediening en de controle van Yescarta zijn consistent tussen ZUMA-5 en ZUMA-1.

De primaire analyse werd uitgevoerd, toen ten minste 80 opeenvolgende geïncludeerde FL-patiënten een minimale follow-up van 12 maanden hadden vanaf de eerste responsbeoordeling. Het primaire eindpunt was ORR. De secundaire eindpunten omvatten CR-percentage, ORR en CR bij patiënten die 3 of meer eerdere therapielijnen kregen, DOR, OS en PFS en incidentie van bijwerkingen. Drie van de 122 FL-patiënten die waren geïncludeerd ten tijde van de primaire analyse werden niet behandeld,

voornamelijk vanwege ongeschiktheid, het ervaren van CR voorafgaand of overlijden voorafgaand aan de behandeling.

Er werd een follow-upanalyse na 24 maanden uitgevoerd, waarbij ten minste 80 FL-patiënten een minimale follow-up van 24 maanden na de infusie hadden.

Er waren vanaf de follow-upanalyse na 24 maanden geen extra patiënten die leukaferese ondergingen of die werden behandeld met Yescarta. Er zijn geen productiefouten opgetreden. De mediane tijd vanaf leukaferese tot vrijgave van het product was 12 dagen (spreiding: 10 tot 37 dagen), vanaf leukaferese tot levering van het product 17 dagen (spreiding: 13 tot 72 dagen) en vanaf leukaferese tot infusie van Yescarta 27 dagen (spreiding: 19 tot 330 dagen). De mediane dosis was $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T cellen/kg.

Ten tijde van de cut-offdatum van de primaire analysegegevens werden 122 FL-patiënten geïncludeerd. Van de 75 geïncludeerde FL-patiënten die 3 of meer eerdere therapielijnen hadden, was het ORR 91% en het CR-percentage 77%.

De follow-upanalyse na 24 maanden werd uitgevoerd op de 122 geïncludeerde FL-patiënten, en 119 van deze patiënten werden behandeld met Yescarta. Van de 122 geïncludeerde FL-patiënten hadden 75 3 of meer eerdere therapielijnen, wat leidde tot een ORR van 91% en een CR-percentage van 77%. De mediane tijd tot respons was 1 maand (spreiding: 0,8 tot 3,1 maanden), de mediane DOR was 38,6 maanden en het percentage responders die een respons behielden was 62% in maand 24. Negenentwintig van de 75 FL-patiënten met 3 of meer eerdere therapielijnen bereikten aanvankelijk een PR, waarvan er 19 later CR bereikten. Subgroepanalyse omvatte ORR bij patiënten die refractair waren (88%), FLIPI-score ≥ 3 (94%), hoge tumorlast (91%), progressie van de ziekte binnen 24 maanden na de eerste immunotherapie (89%) en eerdere behandeling met PI3K-remmer (90%). De belangrijkste werkzaamheidsresultaten voor FL-patiënten met 3 of meer eerdere therapielijnen worden samengevat in tabel 8.

Tabel 8. Samenvatting van de resultaten van de werkzaamheid voor alle geïncludeerde ZUMA-5 FL-patiënten met 3 of meer eerdere therapielijnen (24-maandenanalyse)

Categorie	Alle patiënten die leukaferese ondergingen (ITT) N = 75*
ORR ^a , (%) [95%-BI]	91% (82, 96)
CR, (%)	77%
PR, (%)	13%
Duur van de respons ^b , mediaan in maanden [95%-BI] (spreiding)	38,6 (24,7, NS) (0,0, 38,6)
Blijvende respons (n)	42
Percentage voortdurende remissie ^b % [95%-BI]	
12 maanden	79,5 (67,2, 87,6)
18 maanden	75,5 (62,5, 84,6)
24 maanden	67,6 (52,7, 78,7)

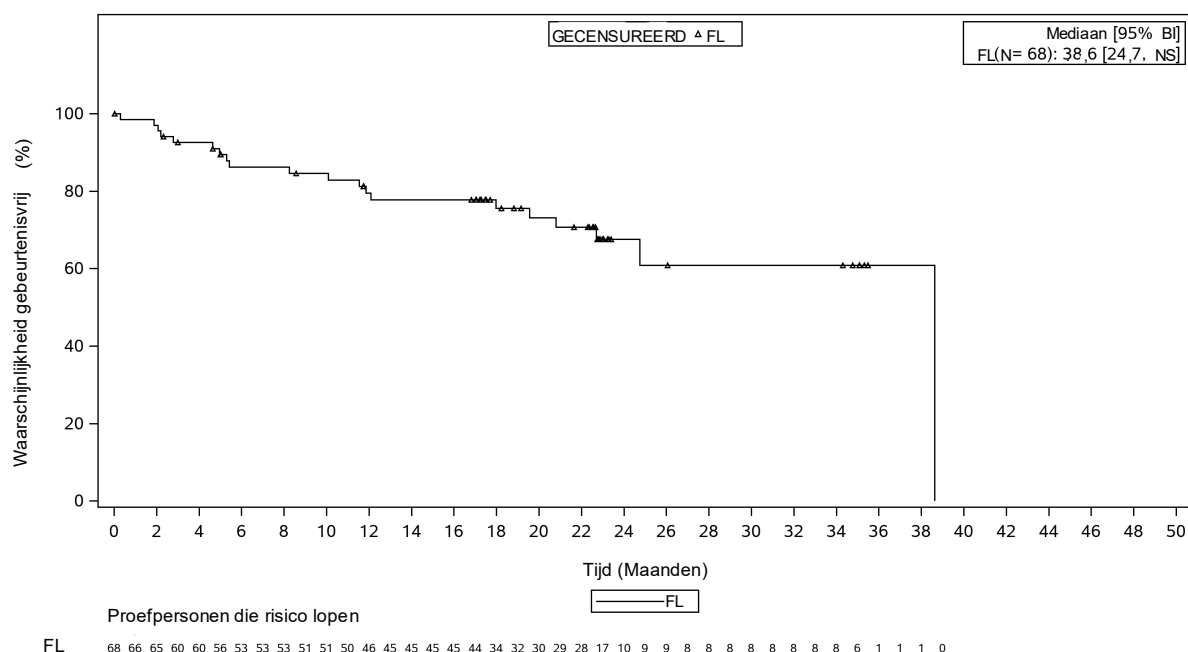
BI, betrouwbaarheidsinterval; NS, niet te schatten; ORR, objectief responspercentage; CR, complete respons; PR, partiële respons.

a. Volgens de International Working Group Lugano Classification (Cheson 2014), zoals beoordeeld door de Independent Radiology Review Committee.

b. Gemeten vanaf de datum van de eerste objectieve respons tot de datum van progressie of overlijden.

* Alle patiënten met lokaal bevestigde diagnose, waaronder 60 patiënten met centraal bevestigde diagnose. Aantal patiënten die leukaferese ondergingen (n = 75) en behandelde patiënten (n = 73).

Figuur 3 Kaplan Meier DOR in de set met alle patiënten die leukafereze ondergingen, patiënten met een objectieve respons (FL-patiënten met 3 of meer eerdere therapielijnen, 24-maandenanalyse, onafhankelijke beoordelingscommissie)



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 Yescarta in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van rijpe B-celneoplasmata (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Yescarta bevat humane autologe T cellen. De verwachte restproducten zijn standaard celfbraakproducten die het resultaat zijn van normale celklaringsmechanismen. De verwachting is derhalve dat de geïnfundeerde CAR T cellen in de tijd worden geklaard.

Celkinetiek

Na infusie van Yescarta anti-CD19 CAR T cellen werd eerst een snelle expansie gezien, na 3 maanden gevolgd door een afname tot bijna het niveau van de nulmeting. Piekconcentraties van anti-CD19 CAR T cellen traden op binnen de eerste 7 tot 14 dagen na de dag van de infusie van Yescarta. Leeftijd (spreiding: 21 tot 80 jaar) en geslacht hadden geen significante invloed op de AUC en de piekconcentraties van Yescarta.

Onder de patiënten in ZUMA-1 was de mediane piekconcentratie van anti-CD19 CAR T cellen in het bloed 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. Van de patiënten in ZUMA-7 was de mediane piekconcentratie van anti-CD19 CAR T cellen in het bloed 25,84 cellen/ μ l (spreiding: 0,04 tot 1 173,25 cellen/ μ l), die afnam naar de beginwaarde bij evalueerbare patiënten na 3 maanden (0,35 cellen/ μ l; spreiding: 0,00 tot 28,44 cellen/ μ l), maar ze waren nog steeds detecteerbaar bij 12 van de 30 evalueerbare patiënten tot 24 maanden na de behandeling.

Onder de patiënten in ZUMA-5 met FL was de mediane piekconcentratie van anti-CD19 CAR T cellen in het bloed 37,6 cellen/ μ l (spreiding: 0,5 tot 1.415,4 cellen/ μ l). De mediane tijd tot de piek van anti-CD19 CAR T cellen in het bloed was 8 dagen na infusie (spreiding: 8 tot 371 dagen). Na 3 maanden daalden de concentraties van anti-CD19 CAR T cellen tot bijna op het niveau van de nulmeting tot een mediaan van 0,3 cellen/ μ l (spreiding: 0 tot 15,8 cellen/ μ l).

Onder de patiënten in ZUMA-1 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 piekconcentratie 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 AUC₀₋₂₈ bij patiënten met respons (N = 71) was 253% van de overeenkomstige concentratie bij nonresponders (N = 25) (562,0 dagen \times cellen/ μ l *versus* 222,0 dagen \times cellen/ μ l).

Onder de patiënten in ZUMA-7 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 piekconcentraties van anti-CD19 CAR T cellen bij patiënten met respons op het middel (n = 142) waren ongeveer 275% hoger in vergelijking met de overeenkomstige concentratie bij non-responders (n = 20) (28,9 cellen/ μ l *versus* 10,5 cellen/ μ l). De mediane AUC₀₋₂₈ bij patiënten met respons (n = 142) was ongeveer 417% hoger dan de overeenkomstige concentratie bij non-responders (n = 20) (292,9 dagen \times cellen/ μ l *versus* 70,1 dagen \times cellen/ μ l).

Onder de patiënten met FL in ZUMA-5 waren de mediane piekconcentraties van anti-CD19 CAR T cellen bij responders (n = 112) *versus* niet-responders (n = 5) respectievelijk 38,0 cellen/ μ l en 31,3 cellen/ μ l. De mediane AUC₀₋₂₈ bij responders *versus* niet-responders was respectievelijk 454,8 cellen/ μ l•dagen en 247,1 cellen/ μ l•dagen.

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 (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

1 jaar.

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.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De Yescarta-zak moet worden bewaard in de dampfase van vloeibare stikstof ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) en moet bevroren blijven totdat de patiënt klaar is voor behandeling, om te garanderen dat er levensvatbare levende autologe cellen beschikbaar zijn om aan de patiënt toe te dienen. Na het ontdooien niet opnieuw invriezen.

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 voorafgaand aan hantering of toediening van het geneesmiddel

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

Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Yescarta hanteren, moeten gepaste 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 Yescarta-cassette.
- De Yescarta-zak 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 Yescarta-zak uit de metalen cassette zodra de identiteit van de patiënt is bevestigd.
- Controleer of de patiëntinformatie op de metalen cassette overeenkomt met de patiëntinformatie op het etiket op de zak.
- Controleer de productzak voorafgaand aan het ontdooien op eventuele beschadigingen. Volg de lokale richtlijnen voor 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 Yescarta 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 celmateriaal zichtbaar blijven. Kleine klontjes celmateriaal dienen te worden gedispergeerd door voorzichtig handmatig te mengen. Yescarta mag niet worden gespoeld, gecentrifugeerd en/of worden geresuspendeerd in een nieuw medium voorafgaand aan infusie. Het ontdooien neemt ongeveer 3 tot 5 minuten in beslag.
- Na het ontdooien is Yescarta gedurende maximaal 3 uur stabiel bij kamertemperatuur (20°C – 25°C).
De Yescarta-infusie moet echter binnen 30 minuten nadat het product volledig is ontdooid, starten.

Toediening

- Gebruik geen leukodepletiefilter.
- Voorafgaand aan de infusie en tijdens de controleperiode moeten tocilizumab en noodhulpapparatuur 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 er voorafgaand aan de infusie, in de plaats van tocilizumab, geschikte alternatieve maatregelen voor de behandeling van CRS beschikbaar zijn.
- Voor de toediening van Yescarta wordt centrale veneuze toegang aanbevolen.
- Uitsluitend voor autoloog gebruik.
- Controleer opnieuw of de identiteit van de patiënt overeenkomt met de patiëntgegevens op de Yescarta-zak.
- Prime de slangenset voorafgaand aan de infusie met natriumchlorideoplossing 0,9% (0,154 mmol natrium per ml).
- Dien de volledige inhoud van de Yescarta-zak binnen 30 minuten via infusie toe, via zwaartekracht of een peristaltische pomp.
- Schud de zak voorzichtig tijdens de infusie van Yescarta om klonten van cellen te voorkomen.
- Spoel, nadat de volledige inhoud van de zak via infusie is toegediend, de slangenset met natriumchlorideoplossing 0,9% (0,154 mmol natrium per ml) op dezelfde infusiesnelheid om er zeker van te zijn dat alle Yescarta is toegediend.

Onbedoelde blootstelling

In geval van onbedoelde blootstelling moeten de lokale richtlijnen voor het hanteren van materiaal van menselijke oorsprong gevolgd worden. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Yescarta, moeten met een geschikt desinfectiemiddel worden ontsmet.

Voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen voor verwijdering van het geneesmiddel

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

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

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 Yescarta 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 Yescarta. 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 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 ontdooien 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; 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 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
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.	<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 – 2×10^8 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/CD3-zèta chimere antigeenreceptor (CAR) met een doeldosis van 2×10^6 anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T cellen/kg.

Dit geneesmiddel bevat cellen van menselijke oorsprong.

3 LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Cryostor CS10 (bevat DMSO), 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)

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 bijsluiter.

Uitsluitend voor intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT 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 dient te worden vernietigd in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor de hantering van afvalmateriaal 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/1/18/1299/001

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 $0,4 - 2 \times 10^8$ 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 × 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 geneesmiddel voor genterapie. Het wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met agressief diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL) en folliculair lymfoom (FL). 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 klachten die u mogelijk heeft.

Het geneesmiddel is speciaal voor u gemaakt als een eenmalige toediening van uw eigen gewijzigde witte bloedcellen.

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 axicabtagene ciloleucel of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u geen behandeling kunt krijgen die lymfodepletie-chemotherapie wordt genoemd, die het aantal witte bloedcellen in uw bloed verlaagt (zie ook rubriek 3 “Hoe gebruikt u dit middel?”).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Yescarta wordt gemaakt van uw eigen witte bloedcellen en mag alleen aan u (autoloog gebruik) 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 klachten van graft-versus-hostziekte heeft. Dit komt voor wanneer getransplanteerde cellen uw lichaam aanvallen. De klachten die hierbij horen, zijn huiduitslag, misselijkheid, braken, diarree en bloederige ontlasting;
- merkt dat de klachten van uw kanker erger worden. Als u een lymfoom heeft, kunnen die klachten 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 klachten 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 klachten kan zijn van een infectie;
- extreme vermoeidheid, zwakte en kortademigheid, wat klachten kunnen zijn van een tekort aan rode bloedcellen;
- gemakkelijker bloeden of blauwe plekken krijgen, wat klachten 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, omdat Yescarta in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

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. Deze geneesmiddelen kunnen namelijk de werking van Yescarta beïnvloeden.

U mag vooral 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, dimethylsulfoxide (DMSO) en resten gentamicine

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

Dit geneesmiddel bevat DMSO en resten van gentamicine, die ernstige allergische reacties kunnen veroorzaken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Yescarta wordt altijd aan u toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Het wordt toegediend via een druppelinfuus (infusie) in een ader (intraveneus).

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

- Yescarta wordt in één enkele dosis gegeven.
- Uw arts of verpleegkundige dient u één infusie van Yescarta toe via een katheter die geplaatst wordt in uw ader (intraveneuze infusie) en dit duurt ongeveer 30 minuten.

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 blijft van het ziekenhuis waar u behandeld werd. 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 klachten kunnen veroorzaken zoals duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, vocht in de longen, wat ernstig en fataal kan zijn (allemaal klachten van een aandoening die cytokine-release-syndroom heet).
- Abnormaal laag aantal witte bloedcellen, wat uw kans op infectie kan verhogen.
- Bewustzijnsverlies of verminderd bewustzijnsniveau, verwardheid of geheugenverlies vanwege stoornissen van de hersenfunctie, onvrijwillig trillen (tremor), plotselinge verwardheid met agitatie, desoriëntatie, hallucinatie of prikkelbaarheid (delier).
- Afname van het aantal rode bloedcellen (cellen die zuurstof vervoeren): klachten kunnen extreme vermoeidheid met futloosheid omvatten.
- Extreme vermoeidheid.
- Laag aantal cellen dat helpt om bloed te laten stollen (trombocytopenie): klachten kunnen overmatige of langdurige bloeding of kneuzingen omvatten.
- Spier- en gewrichtspijn, rugpijn.
- Koorts of rillingen, wat tekenen van een infectie kunnen zijn.
- Hoofdpijn.
- Hoge concentraties urinezuur of suiker (glucose), wat blijkt uit bloedonderzoeken.
- Lage concentraties natrium of fosfaat, wat blijkt uit bloedonderzoeken.
- Zich misselijk voelen, constipatie, diarree, maagpijn, overgeven.
- Verminderde eetlust.
- Lage bloeddruk, duizeligheid.
- Kortademigheid, hoesten.
- Snelle hartslag.
- Onregelmatige hartslag (aritmie).
- Lage concentraties immunoglobulines, wat blijkt uit bloedonderzoeken, wat tot infecties kan leiden.
- Vochtophoping in weefsel (oedeem), wat kan leiden tot zwelling, gewichtstoename en moeite met ademen, verlaagde urine-uitscheiding.
- Gebrek aan energie of kracht, spierzwakte, moeite met bewegen, spierspasme.
- Huiduitslag of huidproblemen.
- Slaapproblemen.
- Hoge bloeddruk.
- Verhoogd gehalte aan leverenzymen, wat blijkt uit bloedonderzoeken.

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

- Droge mond, uitdroging, moeite met slikken.
- Pijn in de handen of voeten.
- Hoge gehalten aan bilirubine, wat blijkt uit bloedonderzoeken.
- Lage gehalten albumine, kalium of calcium, wat blijkt uit bloedonderzoeken.
- Laag zuurstofgehalte in het bloed.
- Nierfalen waardoor uw lichaam vocht vasthoudt, wat ernstig of levensbedreigend kan zijn.
- Zwelling in de ledematen, vocht rond de longen (pleurale effusie).

- Verandering in het stollingsvermogen van het bloed (coagulopathie): klachten kunnen overmatige of langdurige bloeding of kneuzingen omvatten.
- Veranderingen in gezichtsvermogen waardoor het moeilijk is om dingen te zien (afgenomen gezichtsvermogen).
- Pijn.
- Plots, onverwachts stoppen van het hart (hartstilstand); dit is ernstig en levensbedreigend.
- Hartfalen.
- Bloedstolsels. Klachten kunnen zijn: pijn in de borst of de bovenrug, moeite met ademen, ophoesten van bloed of krampende pijn, zwelling in één been, warme huid en donkere verkleuring van de huid rond het pijnlijke gebied.
- Stuipen (epileptische aanvallen, waaronder epileptische aanvallen die langdurig en levensbedreigend kunnen zijn).
- Onvermogen om één kant van het lichaam te bewegen.
- Overgevoeligheid: klachten zoals uitslag, galbulten, jeuk, zwelling en anafylaxie.
- Stemmingsstoornissen.
- Neusontsteking.
- Zwakte of onvermogen om één kant van het lichaam te bewegen, waardoor het moeilijk is om dagelijkse activiteiten zoals eten of aankleden uit te voeren.
- Verlies van controle over de bewegingen van het lichaam.
- Verlies van beweging in de spieren van het gezicht.
- Angst.
- Onvermogen om op eigen kracht adem te halen (respiratoir falen).
- Gewichtsverlies.

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

- Moeite met begrijpen van getallen.
- Afbraak van spierweefsel wat leidt tot het vrijkomen van spiervezels in het bloed.
- Onjuist functioneren van ten minste 2 organen (bijv. lever, longen en nieren) waarvoor medische behandeling en/of procedures nodig zijn om de normale werking van het orgaan te herstellen.
- Zwelling van ruggenmerg wat kan leiden tot gedeeltelijke of volledige verlamming van ledematen en romp.
- Verlamming van alle vier de ledematen.
- Toestand van ernstige systemische ontsteking.

Informeer uw arts onmiddellijk als u last krijgt van een van de bovengenoemde bijwerkingen. Probeer uw klachten 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 bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

De volgende informatie is alleen bedoeld voor artsen.

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

Bevroren 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 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 (bevat DMSO), natriumchloride, humaan albumine. Zie rubriek 2 “Yescarta bevat natrium, dimethylsulfoxide (DMSO) en resten van gentamicine”.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde menselijke bloedcellen.

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 SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

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

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
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:

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

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel Yescarta

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

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

Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Yescarta moeten worden ontsmet volgens de lokale richtlijnen voor de hantering van afvalmateriaal van menselijke oorsprong.

Bereiding voorafgaand aan toediening

- Controleer of de identiteit (ID) van de patiënt overeenkomt met de patiëntgegevens op de Yescarta-cassette.
- De Yescarta-zak 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 Yescarta-zak 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 Yescarta 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. Yescarta mag niet worden gespoeld, gecentrifugeerd en/of worden geresuspendeerd in een nieuw medium voorafgaand aan infusie. Het ontdooien neemt naar schatting 3 tot 5 minuten in beslag.
- Eenmaal ontdooid is Yescarta gedurende maximaal 3 uur stabiel bij kamertemperatuur (20°C - 25°C).
- De Yescarta-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 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. 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.
- 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 voorzichtig tijdens infusie van Yescarta om klonteren van cellen te voorkomen. De volledige inhoud van de infuuszak 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. 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.

Onbedoelde blootstelling

In geval van onbedoelde blootstelling moeten de lokale richtlijnen voor het hanteren van materiaal van menselijke oorsprong gevolgd worden. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Yescarta, moeten met een geschikt desinfectiemiddel worden ontsmet.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor de vernietiging van het geneesmiddel

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