

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

YESCARTA, 0,4 – 2 x 10<sup>8</sup> cellen dispersie voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### **2.1 Algemene beschrijving**

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

### **2.2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling**

Elke voor de patiënt specifieke enkele infuuszak met YESCARTA bevat een dispersie van anti-CD19 CAR T-cellen in ongeveer 68 ml voor een richtdosis van 2 x 10<sup>6</sup> anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T-cellen/kg lichaamsgewicht (spreiding: 1 x 10<sup>6</sup> – 2 x 10<sup>6</sup> cellen/kg), met een maximum van 2 x 10<sup>8</sup> anti-CD19 CAR T-cellen.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Elke zak YESCARTA bevat 300 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Dispersie voor infusie.

Een heldere tot ondoorzichtige, witte tot rode dispersie.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

YESCARTA moet worden toegediend in een gekwalificeerde klinische instelling.

Behandeling met YESCARTA moet worden gestart onder begeleiding en supervisie van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van hematologische maligne aandoeningen, die is opgeleid in het beheer en management van patiënten die worden behandeld met YESCARTA. Voorafgaand aan de infusie van YESCARTA moeten er minimaal vier doses tocilizumab, voor gebruik in geval van cytokine-release-syndroom (CRS), en noodhulpapparatuur beschikbaar zijn.

### Dosering

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

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

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

#### *Voorbehandeling (lymfodepletie-chemotherapie)*

- Een lymfodepletie-chemotherapie die bestaat uit  $500 \text{ mg/m}^2$  intraveneus cyclofosfamide en  $30 \text{ mg/m}^2$  intraveneus fludarabine dient op de 5<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> dag voorafgaand aan infusie van YESCARTA te worden gegeven.

#### *Premedicatie*

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

#### *Controle*

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

### Speciale populaties

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

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### *Ouderen*

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

### Wijze van toediening

YESCARTA wordt toegediend via intraveneuze infusie.

YESCARTA mag niet worden bestraald. Gebruik GEEN leukodepletiefilter.

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

#### *Bereiding van YESCARTA*

- Controleer of de identiteit (ID) van de patiënt overeenkomt met de patiëntgegevens op de YESCARTA-cassette.
- De YESCARTA-zak mag niet uit de cassette worden gehaald als de gegevens op het voor de patiënt specifieke etiket niet overeenkomen met die van de beoogde patiënt.
- Haal de YESCARTA-zak uit de cassette zodra de identiteit van de patiënt is bevestigd.
- Controleer of de patiënteninformatie op de cassette overeenkomt met de patiënteninformatie op het etiket op de zak.
- Controleer de infuuszak voor het ontdooien op eventuele beschadigingen. Volg de plaatselijke richtlijnen (of neem onmiddellijk contact op met Kite) als de infuuszak is beschadigd.
- Plaats de infuuszak in een tweede steriele zak of conform plaatselijke richtlijnen.
- Ontdooi YESCARTA bij ongeveer 37 °C in een waterbad of met een droge ontdooimethode totdat er geen ijs meer zichtbaar is in de infuuszak. Meng de inhoud van de zak rustig om brokken celmateriaal te dispergeren. Meng de inhoud van de zak rustig verder indien brokken cellen zichtbaar blijven. Kleine brokken celmateriaal dienen te worden gedispergeerd door rustig handmatig te mengen. YESCARTA mag voorafgaand aan infusie niet worden gespoeld, gecentrifugeerd en/of worden geresuspendeerd in nieuwe media. Het ontdooien dient naar schatting 3 tot 5 minuten in beslag te nemen.
- Eenmaal ontdooid is YESCARTA gedurende maximaal 3 uur stabiel bij kamertemperatuur (20-25 °C).

#### *Toediening*

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

Voor speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

### Algemeen

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

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

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

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

### Gelijktijdige ziekte

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

### Lymfoom in het centraal zenuwstelsel (CZS)

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

### Cytokine-release-syndroom

Vrijwel alle patiënten hebben een zekere mate van CRS ervaren. Ernstige CRS, met inbegrip van levensbedreigende en fatale reacties, werd zeer vaak waargenomen met YESCARTA, met een tijd tot eerste symptomen van 1 tot 12 dagen (zie rubriek 4.8).

Zorg ervoor dat minimaal 4 doses tocilizumab, een interleukine-6 (IL-6)-receptorremmer, beschikbaar zijn voor elke patiënt voorafgaand aan infusie van YESCARTA.

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

Adviseer patiënten om gedurende minimaal 4 weken na infusie in de buurt van een gekwalificeerde klinische instelling te blijven en onmiddellijk medische hulp in te schakelen als er tekenen of symptomen van CRS optreden. Er zijn behandelingsalgoritmen ontwikkeld om een aantal van de CRS-symptomen bij patiënten behandeld met YESCARTA te verlichten. Hieronder valt het gebruik van tocilizumab, of tocilizumab en 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 dienen volgens de normen van de kritieke zorg behandeld te worden en bij deze patiënten dienen metingen zoals echocardiografie overwogen te worden.

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

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

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

**Tabel 1: CRS gradering en behandelrichtlijnen**

<b>CRS-graad (a)</b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Corticosteroiden</b>
<b>Graad 1</b> Voor symptomen is uitsluitend symptomatische behandeling nodig (bijv. koorts, misselijkheid, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, malaise).	n.v.t.	n.v.t.
<b>Graad 2</b> Voor symptomen is matige interventie nodig waarop patiënt reageert. Zuurstofbehoefte is minder dan 40% FiO <sub>2</sub> of hypotensie die reageert op vocht of lage dosis van één vasopressor of orgaan toxiciteit graad 2 (b).	Dien 8 mg/kg intraveneus tocilizumab (c) toe, verspreid over 1 uur (800 mg niet overschrijden). Herhaal tocilizumab zo nodig elke 8 uur als er geen respons is op intraveneus vocht of verhoging van extra zuurstof. Beperken tot maximaal 3 doses binnen 24 uur; maximaal in totaal 4 doses als er geen klinische verbetering optreedt in de tekenen en symptomen van CRS.	Behandel conform graad 3 indien binnen 24 uur na starten met tocilizumab geen verbetering optreedt.
<b>Graad 3</b> Voor symptomen is agressieve interventie nodig waarop patiënt reageert. Zuurstofbehoefte is meer dan of gelijk aan 40% FiO <sub>2</sub> of hypotensie waarvoor hoge doses van een vasopressor of meerdere vasopressoren nodig zijn of orgaan toxiciteit graad 3 of transaminitis graad 4.	Conform graad 2	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 in 3 dagen af. Bij geen verbetering behandelen als graad 4 (hieronder).

CRS-graad (a)	Tocilizumab	Corticosteroiden
<b>Graad 4</b> Levensbedreigende symptomen. Noodzaak voor ondersteuning met beademingsapparaat of continue venoveneuze hemodialyse of orgaantoxiciteit graad 4 (exclusief transaminitis).	Conform graad 2	Dien gedurende 3 dagen dagelijks 1.000 mg methylprednisolon intraveneus toe; bij verbetering doorgaan met de hierboven beschreven behandeling.  Overweeg andere immunosuppressiva indien toestand niet verbetert of verslechtert.

n.v.t. = niet van toepassing

(a) Lee et al 2014.

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

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

### Neurologische bijwerkingen

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

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

**Tabel 2: Gradering neurologische bijwerkingen en behandelrichtlijnen**

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

Beoordeling van graad	Gelijktijdig CRS	Geen gelijktijdig CRS
Graad 3	Dien tocilizumab toe conform tabel 1 voor de behandeling van CRS graad 2. Dien daarnaast 10 mg dexamethason intraveneus toe bij de eerste dosis tocilizumab en herhaal de dosis elke 6 uur. Ga door met gebruik van dexamethason de bijwerking graad 1 of lager is, en bouw de dosis vervolgens in 3 dagen af.	Dien elke 6 uur 10 mg dexamethason intraveneus toe. Ga door met gebruik van dexamethason tot de bijwerking graad 1 of lager is, en bouw de dosis vervolgens in 3 dagen af.
	Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) ter profylaxe van insulten.	
Graad 4	Dien tocilizumab toe conform tabel 1 voor de behandeling van CRS graad 2. Dien 1.000 mg methylprednisolon intraveneus per dag toe met de eerste dosis tocilizumab en continueer 1.000 mg methylprednisolon intraveneus per dag gedurende nog eens 2 dagen; bij verbetering doorgaan met de hierboven beschreven behandeling.	Dien gedurende 3 dagen dagelijks 1.000 mg methylprednisolon intraveneus toe; bij verbetering doorgaan met de hierboven beschreven behandeling.
	Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) ter profylaxe van insulten.	

### Infecties en febrile neutropenie

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

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

### HBV-reactivatie

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

### Langdurige cytopenieën

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

### Hypogammaglobulinemie

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

### Overgevoeligheidsreacties

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



## Secundaire maligniteiten

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

## Tumorlyssyndroom (TLS)

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

## Eerdere behandeling met anti-CD19-therapie

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

## Hulpstoffen

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met YESCARTA.

## Levende vaccins

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

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

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

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

### Zwangerschap

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

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

#### Borstvoeding

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

#### Vruchtbaarheid

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

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

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

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

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

**Tabel 3: Bijwerkingen die zijn vastgesteld met YESCARTA**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		
	Zeer vaak	Infecties met niet-gespecificeerde pathogenen Virusinfecties Bacteriële infecties
	Vaak	Schimmelinfecties
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		
	Zeer vaak	Leukopenie Neutropenie Anemie Trombocytopenie
	Vaak	Coagulopathie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		
	Zeer vaak	Cytokine-release-syndroom Hypogammaglobulinemie
	Vaak	Overgevoeligheid Hematofagocyttaire histiocytose
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		
	Zeer vaak	Uitdroging Verminderde eetlust Hypofosfatemie Hyponatriëmie Gewichtsafname
	Vaak	Hypocalciëmie Hypoalbuminemie
<b>Psychische stoornissen</b>		
	Zeer vaak	Delier Angst
	Vaak	Slapeloosheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
	Zeer vaak	Encefalopathie Hoofdpijn Tremor Duizeligheid Afasie
	Vaak	Ataxie Neuropathie Insulten Dyscalculie Myoclonus
	Soms	Ruggenmergoedeem Myelitis Quadriplegie
<b>Hartaandoeningen</b>		
	Zeer vaak	Tachycardie Aritmie
	Vaak	Hartstilstand Hartfalen
<b>Bloedvataandoeningen</b>		
	Zeer vaak	Hypotensie Hypertensie
	Vaak	Trombose Capillairleksyndroom

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
	Zeer vaak	Hoesten Benauwdheid Hypoxie Pleurale effusie
	Vaak	Longoedeem
Maagdarmsstelselaandoeningen		
	Zeer vaak	Diarree Misselijkheid Braken Constipatie Buikpijn Droge mond
	Vaak	Dysfagie*
Huid- en onderhuidaandoeningen		
	Vaak	Huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		
	Zeer vaak	Functiestoornis motoriek Pijn in extremiteit Rugpijn Artralgie Spierpijn
Nier- en urinewegaandoeningen		
	Vaak	Nierinsufficiëntie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Zeer vaak	Vermoeidheid Pyrexie Oedeem Rillingen
Onderzoeken		
	Zeer vaak	Alanineaminotransferase verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd
	Vaak	Bilirubine verhoogd

Alleen cytopenieën die resulteerden in i) nieuwe of verslechterende klinische sequelae of ii) waarvoor behandeling nodig was of iii) waarvoor aanpassing van de lopende behandeling nodig was, zijn opgenomen in tabel 3.

\* Dysfagie is gemeld bij neurologische toxiciteit en encefalopathie.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Cytokine-release-syndroom*

CRS trad op bij 93% van de patiënten. Elf procent (11%) van de patiënten had CRS graad 3 of hoger (ernstig, levensbedreigend en fataal). De mediane tijd tot eerste optreden was 2 dagen (spreiding: 1 tot 12 dagen) en de mediane duur was 7 dagen (spreiding: 2 tot 29 dagen). Achttien procent (18%) van de patiënten herstelde van CRS.

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

#### *Neurologische bijwerkingen*

Neurologische bijwerkingen traden op bij 67% van de patiënten. Tweeëndertig procent (32%) van de patiënten had bijwerkingen van graad 3 of hoger (ernstig of levensbedreigend). De mediane tijd tot eerste optreden was 5 dagen (spreiding: 1 tot 17 dagen). De mediane duur was 13 dagen (spreiding: 1 tot 191 dagen). De meeste patiënten herstelden van neurologische bijwerkingen, met uitzondering van 4 patiënten die ten tijde van hun overlijden aanhoudende neurologische bijwerkingen hadden; de overlijdensgevallen waren toe te schrijven aan andere oorzaken.

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

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

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

Zie rubriek 4.4 voor controle- en behandelrichtlijnen.

#### *Febriële neutropenie en infecties*

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

#### *Langdurige cytopenieën*

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

#### *Hypogammaglobulinemie*

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

#### Immunogeniciteit

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

#### Speciale populaties

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

YESCARTA, een product voor immunotherapie met gemodificeerde autologe T-cellen, bindt aan kankercellen die CD19 tot expressie brengen en normale B-cellen. Na binding van anti-CD19 CAR T-cellen aan doelcellen die CD19 tot expressie brengen, activeren de CD28- en CD3zeta-costimulerende domeinen de neerwaartse signaaltransductieroutes die leiden tot activatie van T-cellen, proliferatie, acquisitie van effectorfuncties en secretie van inflammatoire cytokinen en chemokinen. Deze opeenvolgende gebeurtenissen leiden tot apoptose en necrose van doelcellen die CD19 tot expressie brengen.

#### Farmacodynamische effecten

In fase 2 van ZUMA-1 werden de farmacodynamische responsen na infusie van YESCARTA in een tussenperiode van 4 weken geëvalueerd door het meten van tijdelijke verhoging van cytokinen, chemokinen en andere moleculen in het bloed. Concentraties cytokinen en chemokinen, zoals IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  en IL2R $\alpha$  werden geanalyseerd. Piekverhoging werd waargenomen binnen de eerste 14 dagen na infusie en de concentraties waren over het algemeen binnen 28 dagen weer op het niveau van de nulmeting.

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

Analyses ter identificatie van verbanden tussen cytokineconcentraties en incidentie van CRS of neurologische voorvallen toonden aan dat hogere concentraties (piek en AUC na 1 maand) van IL-15, evenals IL-6, gepaard gingen met neurologische bijwerkingen van graad 3 of hoger, en CRS graad 3 of hoger.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

In totaal werden er 108 patiënten behandeld met YESCARTA in een open-label, niet-vergelijkend fase 1/2-onderzoek in meerdere centra bij patiënten met recidiverend of refractair agressief B-cel-NHL. De werkzaamheid was gebaseerd op 101 patiënten in fase 2, waaronder patiënten met histologisch bevestigde DLBCL (N = 77), PMBCL (N = 8) of DLBCL ontstaan uit folliculair lymfoom (N = 16), gebaseerd op de WHO-classificatie 2008. DLBCL in ZUMA-1 omvatte patiënten met DLBCL NOS, andere DLBCL-subtypes en hooggradig B-cellymfoom (HGBCL) gebaseerd op de WHO-classificatie

2016. Zevenenveertig patiënten waren evalueerbaar op MYC-, BCL-2- en BCL-6-status. Dertig patiënten bleken een dubbele DLBCL-expressor te hebben (overexpressie van zowel MYC- als BCL-2-eiwit); vijf bleken HGBCL met MYC-, BCL-2- of BCL-6-genherschikking (double- en triple-hit) te hebben en twee bleken HGBCL niet anderszins gespecificeerd te hebben. Zesenzestig patiënten waren evalueerbaar op cel-van-oorsprong-classificaties (germinal center-B-celtype [GCB] of geactiveerde B-celtype [ABC]). Hiervan hadden 49 patiënten het GCB-type en 17 patiënten het ABC-type.

Geschikte patiënten waren  $\geq 18$  jaar oud met refractaire ziekte gedefinieerd als progressieve ziekte (PD) of stabiele ziekte (SD) als beste respons op 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 27,1 maanden (loopt nog steeds). Een samenvatting van de demografische gegevens van patiënten staat in tabel 4.

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

Categorie	Alle patiënten die leukaferese 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)
$\geq 65$	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 $\geq 2$ eerdere therapielijnen	77%	76%
Patiënten met een recidief binnen 1 jaar na ASCT	20%	21%
Patiënten met een score van 3/4 op de International Prognostic Index	46%	46%
Patiënten met ziektestadium III/IV	85%	85%

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

Van de 111 patiënten die leukaferese 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 leukaferese tot levering van het

product was 17 dagen (spreiding: 14 tot 51 dagen), en de mediane tijd vanaf leukaferese 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 totale overleving zijn niet bereikt (tabel 5).

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

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

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

NS = niet te schatten (niet bereikt)

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



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

### *SCHOLAR-1*

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

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

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

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

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

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

YESCARTA bestaat uit gemodificeerde humane T-cellen. Daarom zijn er geen representatieve *in-vitro*-assays, *ex-vivo*-modellen of *in-vivo*-modellen aan de hand waarvan de toxicologische eigenschappen van het humane product accuraat kunnen worden beoordeeld. Er zijn derhalve geen traditionele toxicologie-onderzoeken uitgevoerd voor de ontwikkeling van het geneesmiddel.

Er is geen onderzoek gedaan naar de carcinogeniteit of genotoxiciteit van YESCARTA.

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Cryostor CS10  
Natriumchloride

Humaan albumine

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

## **6.3 Houdbaarheid**

YESCARTA is gedurende 1 jaar stabiel indien bevroren bewaard in de dampfase van vloeibare stikstof ( $\leq -150$  °C).

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

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

YESCARTA-zakken moeten worden bewaard in de dampfase van vloeibare stikstof ( $< -150$  °C) en YESCARTA moet bevroren blijven totdat de patiënt klaar is voor behandeling, om te garanderen dat er levensvatbare levende autologe cellen aan de patiënt worden toegediend.

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

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

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

Eén cryozak is afzonderlijk verpakt in een verzendcassette.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Bestraling kan leiden tot inactivatie van het product.

Voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen voor de verwijdering van het geneesmiddel

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

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

Kite Pharma EU B.V.  
Science Park 408  
1098 XH Amsterdam  
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>.