

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Kymriah is een immunocellulaire therapie met tisagenlecleucel, autologe T-cellen die *ex vivo* genetisch gemodificeerd zijn door gebruikt te maken van een lentivirale vector die voor een anti-CD19 chimere antigeenreceptor codeert (CAR).

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke infuuszak van ethyleenvinylacetaat (EVA) met Kymriah bevat tisagenlecleucel-celdispersie in een batch-afhankelijke concentratie autologe T-cellen die zodanig genetisch gemodificeerd zijn dat ze een anti-CD19 chimere antigeenreceptor tot expressie brengen (CAR-positieve levensvatbare T-cellen) (zie rubriek 4.2).

De concentratie CAR-positieve levensvatbare T-cellen is afhankelijk van de indicatie en het lichaamsgewicht van de patiënt (voor B-cel acute lymfoblastaire leukemie [ALL]). De cellulaire samenstelling en het uiteindelijke aantal cellen verschilt tussen individuele patiëntenbatches. Naast T-cellen kunnen ook NK-cellen aanwezig zijn. De kwantitatieve informatie over CAR-positieve levensvatbare T-cellen/ml en de totale hoeveelheid cellen in het product wordt weergegeven in de batch-specifieke documentatie die meegeleverd wordt met Kymriah.

1-3 infuuszakken die in totaal $1,2 \times 10^6$ tot 6×10^8 CAR-positieve levensvatbare T-cellen bevatten.

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 2,43 mg natrium per ml en 24,3 tot 121,5 mg natrium per dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor infusie.

Een kleurloze tot lichtgele dispersie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kymriah is geïndiceerd voor de behandeling van:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Kymriah moet toegediend worden in een gekwalificeerd behandelingscentrum. Behandeling moet gestart worden onder leiding en supervisie van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met de behandeling van hematologische maligniteiten en getraind is in het toedienen en het behandelen van patiënten die Kymriah krijgen. Ten minste vier doses tocilizumab en noodapparatuur moeten aanwezig zijn voorafgaand aan infusie voor gebruik bij eventueel optreden van cytokine-‘release’-syndroom.

Kymriah is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik (zie rubriek 4.4). De productie en de vrijgifte van Kymriah duurt gewoonlijk 3-4 weken.

Dosering

Dosering bij pediatriche en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL

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

Dosering bij volwassen patiënten met DLBCL

- 0,6 tot 6×10^8 CAR-positieve levensvatbare T-cellen (niet op gewicht gebaseerd).

Conditioneringsbehandeling (chemotherapie voor lymfocytendepletie)

Toediening van chemotherapie voor lymfocytendepletie wordt aanbevolen voorafgaand aan infusie van Kymriah tenzij de concentratie witte bloedcellen (*white blood cell*; WBC) binnen één week voor de infusie ≤ 1.000 cellen/ μl is.

Het wordt aanbevolen om Kymriah 2 tot 14 dagen na afloop van de chemotherapie voor lymfocytendepletie te infunderen. De beschikbaarheid van Kymriah moet bevestigd worden voordat de lymfocytendepletie-therapie wordt gestart. De patiënt moet opnieuw worden behandeld met chemotherapie voor lymfocytendepletie voordat hij/zij Kymriah krijgt als er meer dan 4 weken liggen tussen het einde van de chemotherapie voor lymfocytendepletie en de infusie en de WBC-concentratie > 1.000 cellen/ μl is.

B-cel ALL

Het aanbevolen chemotherapieschema voor lymfocytendepletie is:

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

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

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

DLBCL

Het aanbevolen chemotherapieschema voor lymfocytendepletie is:

- fludarabine (25 mg/m² intraveneus dagelijks gedurende 3 dagen) en cyclofosfamide (250 mg/m² intraveneus dagelijks gedurende 3 dagen gelijk beginnend met de eerste dosis fludarabine).

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

- bendamustine (90 mg/m² intraveneus dagelijks gedurende 2 dagen);

Chemotherapie voor lymfocytendepletie hoeft niet gegeven te worden als de WBC-concentratie van een patiënt binnen één week voor de infusie ≤ 1.000 cellen/ μ l is.

Premedicatie

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

Klinische beoordeling voorafgaand aan de infusie

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

Monitoring na infusie

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

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

B-cel ALL: er zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd bij pediatrische patiënten jonger dan 3 jaar.

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

Ouderen

B-cel ALL: de veiligheid en werkzaamheid van Kymriah bij deze patiëntengroep zijn niet vastgesteld.

DLBCL: er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten ouder dan 65 jaar.

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

Er is geen ervaring met de productie van Kymriah voor patiënten met een positieve HBV-, HCV- of HIV-test. Daarom kan leukaferesemateriaal van deze patiënten niet aanvaard worden voor de productie van Kymriah.

Wijze van toediening

Kymriah is uitsluitend voor intraveneus gebruik.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan het hanteren of toedienen van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde menselijke bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Kymriah hanteren moeten daarom geschikte voorzorgsmaatregelen nemen (het dragen van handschoenen en een veiligheidsbril) om mogelijke overdracht van infectieziekten te vermijden.

Vorbereiding van infusie

Voorafgaand aan infusie van Kymriah moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de essentiële unieke patiëntgegevens op de infuuszak(ken).

De tijdstippen van ontdooien van Kymriah en infusie moeten worden gecoördineerd. Raadpleeg rubriek 6.6 voor informatie over de inspectie en het ontdooien van de infuuszak. Het starttijdstip van infusie moet vooraf worden bevestigd, en de starttijd van ontdooien wordt daaraan aangepast zodat Kymriah beschikbaar is voor infusie wanneer de ontvanger klaar is. Zodra Kymriah is ontdooid en op kamertemperatuur (20°C-25°C) is, moet het binnen 30 minuten worden geïnfundeerd, inclusief eventuele onderbrekingen tijdens infusie, om de maximale levensvatbaarheid van het product te behouden.

Toediening

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

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.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Redenen om de behandeling uit te stellen

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

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

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Patiënten behandeld met Kymriah mogen geen bloed, organen, weefsel en cellen voor transplantatie doneren.

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

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

Cytokine-‘release’-syndroom

Cytokine-‘release’-syndroom, waaronder fatale of levensbedreigende voorvallen, is frequent waargenomen na Kymriah-infusie (zie rubriek 4.8). In bijna alle gevallen trad ontwikkeling van cytokine-‘release’-syndroom op tussen 1 en 10 dagen (mediane aanvang 3 dagen) na Kymriah-infusie. De mediane tijd tot herstel van cytokine-‘release’-syndroom was 7 dagen.

Symptomen van cytokine-‘release’-syndroom zijn onder meer hoge koorts, rigor, myalgie, artralgie, misselijkheid, braken, diarree, diaforese, huiduitslag, anorexie, vermoeidheid, hoofdpijn, hypotensie, encefalopathie, dyspneu, tachypneu en hypoxie. Orgaanspecifieke bijwerkingen zijn ook waargenomen, onder andere tijdelijke hartinsufficiëntie en aritmie, nierinsufficiëntie, verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT), verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) en verhoogd bilirubine. In sommige gevallen zijn diffuse intravasale stolling (DIS) met lage fibrinogeenspiegels, capillairleksyndroom (CLS) en hemofagocytair lymfohistiocytose/macrofagenactivatiesyndroom (HLH/MAS) gemeld als er sprake was van cytokine-‘release’-syndroom. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van deze voorvallen, inclusief koorts.

Risicofactoren voor ernstig cytokine-‘release’-syndroom bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL zijn: hoge tumorlast voorafgaand aan infusie, ongecontroleerde of versnelde tumorgroei na chemotherapie voor lymfocytendepletie, actieve infectie en vroegtijdig optreden van koorts of cytokine-‘release’-syndroom na Kymriah-infusie. Risicofactoren voor ontwikkeling van ernstig cytokine-‘release’-syndroom bij volwassen DLBCL-patiënten zijn niet bekend.

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

Behandeling van cytokine-‘release’-syndroom gerelateerd aan Kymriah

Cytokine-‘release’-syndroom wordt uitsluitend behandeld op basis van klinische presentatie en conform het algoritme voor cytokine-‘release’-syndroombehandeling in tabel 1. Therapie gericht tegen IL-6 zoals tocilizumab is toegediend voor matig of ernstig cytokine-‘release’-syndroom gerelateerd aan Kymriah en ten minste vier doses tocilizumab moeten ter plekke beschikbaar zijn voor toediening voorafgaand aan Kymriah-infusie. Corticosteroïden mogen worden toegediend in levensbedreigende noodsituaties. Tisagenlecleucel expansie en persistentie houdt aan na toediening van tocilizumab en corticosteroïden. Patiënten met een medisch significante hartfunctiestoornis moeten behandeld worden volgens standaarden van intensieve zorg en maatregelen zoals echocardiografie moeten worden overwogen. Tumornecrosefactorantagonisten (TNF-blokkers) worden niet aanbevolen voor cytokine-‘release’-syndroom gerelateerd aan Kymriah.

Tabel 1 Algoritme voor behandeling van cytokine-‘release’-syndroom

Ernst van cytokine-‘release’-syndroom	Behandeling
<i>Prodromaal syndroom:</i> Lichte koorts, vermoeidheid, anorexie	Observeer persoonlijk; sluit infectie uit; dien antibiotica toe volgens de lokale richtlijnen in geval van neutropenie, geef symptomatische ondersteuning.
<i>Cytokine-‘release’-syndroom die milde interventie vereist – een of meer van de volgende symptomen:</i> – Hoge koorts – Hypoxie – Milde hypotensie	Dien antipyretica, zuurstof, intraveneuze vloeistoffen en/of lage-dosis vasopressoren toe naar behoefte.
<i>Cytokine-‘release’-syndroom die matige tot agressieve interventie vereist – een of meer van de volgende symptomen:</i> – Hemodynamische instabiliteit ondanks ondersteuning met intraveneuze vloeistoffen en een vasopressor – Verslechtering van ademnood, met inbegrip van pulmonaire infiltraten, verhoogde zuurstofbehoefte met inbegrip van zuurstof met een hoge stroomsnelheid en/of noodzaak van kunstmatige beademing – Snelle klinische achteruitgang	<ul style="list-style-type: none">• Geef hoge-dosis of meerdere vasopressoren, zuurstof, kunstmatige beademing en/of andere ondersteunende zorg naar behoefte.• Dien tocilizumab toe.<ul style="list-style-type: none">- Gewicht van de patiënt lager dan 30 kg: 12 mg/kg intraveneus gedurende 1 uur- Gewicht van de patiënt \geq30 kg: 8 mg/kg intraveneus gedurende 1 uur (maximum dosis 800 mg) <p>Herhaal tocilizumab indien nodig met een minimaal interval van 8 uur als er geen klinische verbetering is.</p> <p>Als er geen respons is op de tweede dosis tocilizumab, overweeg dan een derde dosis tocilizumab of ga verder met alternatieve maatregelen voor de behandeling van cytokine-‘release’-syndroom.</p> <p>Beperk tot een maximum van in totaal 4 doses tocilizumab.</p> <ul style="list-style-type: none">• Als er geen klinische verbetering is binnen 12 tot 18 uur na de eerste dosis tocilizumab of indien er op enig ogenblik een verslechtering is, dien dan 2 mg/kg methylprednisolon toe als initiële dosis, daarna 2 mg/kg per dag tot vasopressoren en zuurstof met een hoge stroomsnelheid niet langer nodig zijn en bouw dan af.

Neurologische bijwerkingen

Neurologische bijwerkingen, in het bijzonder encefalopathie, verwarde toestand of delier, treden frequent op na infusie van Kymriah en kunnen ernstig of levensbedreigend zijn (zie rubriek 4.8). Andere klinische manifestaties omvatten epileptische insulten, afasie en spraakstoornissen. De meeste neurologische bijwerkingen traden op binnen 8 weken na Kymriah-infusie en waren tijdelijk van aard. De mediane duur tot het optreden van neurologische bijwerkingen was 7 dagen bij B-cel ALL en DLBCL. De mediane duur tot het verdwijnen ervan was 7 dagen voor B-cel ALL en 12 dagen voor DLBCL. Neurologische bijwerkingen kunnen zich gelijktijdig met cytokine-‘release’-syndroom, na verdwijnen van cytokine-‘release’-syndroom of in afwezigheid van cytokine-‘release’-syndroom manifesteren.

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

Infecties en febrile neutropenie

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

Ernstige infecties, waaronder levensbedreigende of fatale infecties, zijn frequent opgetreden bij patiënten na Kymriah-infusie (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van infectie en dienen een geschikte behandeling te krijgen. Indien noodzakelijk moeten profylactische antibiotica worden toegediend en moeten regelmatige controles worden verricht voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Kymriah. Het is bekend dat infecties het verloop en de behandeling van gelijktijdig optredend cytokine-‘release’-syndroom kunnen bemoeilijken.

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

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

Langdurige cytopenieën

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

Secundaire maligniteiten

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

Hypogammaglobulinemie

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

Levende vaccins

De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins tijdens of na behandeling met Kymriah is niet onderzocht. Vaccinatie met vaccins met levende virussen wordt niet aanbevolen vanaf ten minste 6 weken voor de start van chemotherapie voor lymfocytendepletie, tijdens Kymriah-behandeling, en tot herstel van het immuunsysteem na behandeling met Kymriah (zie rubriek 4.5).

Tumorlyssyndroom (TLS)

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

Gelijktijdige aandoeningen

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

Eerdere beenmergtransplantatie

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

HBV-reactivatie

HBV-reactivatie, die in sommige gevallen leidde tot fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden, kan optreden bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen gericht tegen B-cellen.

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

Screening op HBV, HCV en HIV moet worden uitgevoerd in overeenstemming met de klinische richtlijnen voordat er cellen worden verzameld voor productie van Kymriah.

Eerdere behandeling met anti-CD19-therapie

Er is beperkte ervaring met Kymriah bij patiënten die eerder werden blootgesteld aan therapie gericht tegen CD19. Kymriah is niet aanbevolen als de patiënt een recidief heeft met CD19-negatieve leukemie na eerdere anti-CD19-therapie.

Interferentie met serologische testen

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

Natrium- en kaliumgehalte

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

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

Gehalte aan dextraan 40 en dimethylsulfoxide (DMSO)

Dit geneesmiddel bevat 10 mg dextraan 40 en 82,5 mg dimethylsulfoxide (DMSO) per ml. Het is voor elk van deze hulpstoffen bekend dat ze een anafylactische reactie kunnen veroorzaken bij parenterale toediening. Patiënten die niet eerder zijn blootgesteld aan dextraan en DMSO moeten nauwkeurig worden geobserveerd gedurende de eerste minuten van de infusieperiode.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar farmacokinetische of farmacodynamische interacties met tisagenlecleucel uitgevoerd. Het gelijktijdig toedienen van stoffen waarvan bekend is dat ze de T-celfunctie inhiberen is niet formeel onderzocht. De toediening van lage-dosis steroïden volgens het behandelingsalgoritme voor cytokine-'release'-syndroom heeft geen impact op de expansie en persistentie van CAR-T-cellen. Het gelijktijdig toedienen van stoffen waarvan bekend is dat ze de T-celfunctie stimuleren is niet onderzocht en de effecten zijn onbekend.

Levende vaccins

De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins gedurende of na de behandeling met Kymriah is niet onderzocht. Vaccinatie met levende virale vaccins is niet aanbevolen gedurende ten minste 6 weken voor het starten van chemotherapie voor lymfocytendepletie, gedurende de behandeling met Kymriah en tot immuunherstel na de behandeling met Kymriah.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die vruchtbaar zijn/anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

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

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

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

Vanwege de kans op neurologische bijwerkingen, zoals verandering in de psychische gesteldheid of epileptische insulden, hebben patiënten die Kymriah krijgen een risico op gewijzigd of verminderd bewustzijn of gewijzigd of verminderde coördinatie in de eerste 8 weken na infusie.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

B-cel ALL

De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen waren cytokine-'release'-syndroom (77%), infecties (65%), hypogammaglobulinemie (47%), pyrexie (40%) en verminderde eetlust (39%).

Bij 88% van de patiënten werden bijwerkingen van graad 3 en 4 gemeld. De meest voorkomende niet-hematologische bijwerking van graad 3 en 4 was cytokine-'release'-syndroom (47%).

De meest voorkomende hematologische laboratoriumafwijkingen van graad 3 en 4 waren verlaagde witte bloedcellen (99%), verlaagde neutrofielen (95%), verlaagde lymfocyten (95%), verlaagde bloedplaatjes (77%) en verlaagd hemoglobine (53%).

Bijwerkingen van graad 3 en 4 werden vaker waargenomen in de eerste 8 weken post-infusie (83% van de patiënten) dan na 8 weken post-infusie (46% van de patiënten).

DLBCL

De bijwerkingen die in deze rubriek worden beschreven, zijn geïdentificeerd bij 111 patiënten die Kymriah geïnfundeerd hebben gekregen in een wereldwijd, internationaal klinisch onderzoek in meerdere centra, te weten het lopende pivotale onderzoek CCTL019C2201.

De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen waren cytokine-‘release’-syndroom (58%), infecties (54%), pyrexie (35%), diarree (32%), misselijkheid (29%), hypotensie (26%) en vermoeidheid (26%).

Bij 89% van de patiënten werden bijwerkingen van graad 3 en 4 gemeld. De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen van graad 3 en 4 waren infecties (32%) en cytokine-‘release’-syndroom (22%).

De meest voorkomende (>25%) hematologische laboratoriumafwijkingen van graad 3 en 4 waren verlaagd aantal lymfocyten (95%), verlaagd aantal neutrofielen (81%), verlaagd aantal witte bloedcellen (77%), verlaagd hemoglobine (59%) en verlaagd aantal bloedplaatjes (55%).

Bijwerkingen van graad 3 en 4 werden vaker waargenomen in de eerste 8 weken post-infusie (85%) dan na 8 weken post-infusie (49%).

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die in deze rubriek beschreven worden, werden geïdentificeerd bij 75 en 111 patiënten in de lopende pivotale onderzoeken in meerdere studiecentra (CCTL019B2202 en CCTL019C2201). Bijwerkingen uit deze klinische onderzoeken (tabel 2) staan per MedDRA-systeem/orgaanklasse vermeld. Binnen elk(e) systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met de meest frequente bijwerkingen eerst, gebruik makend van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken

Bijwerking (MedDRA-systeem/orgaanklasse)	Onderzoeken B2202 (N=75)+C2201 (N=111)	
	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Infecties en parasitaire aandoeningen ^{a)}	Infecties - pathogeen niet-gespecificeerd Virale infecties Bacteriële infecties Schimmelinfecties	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Febriële neutropenie Leukopenie Lymfopenie Anemie Trombocytopenie	Diffuse intravasale stolling Coagulopathie Hemofagocyttaire histiocytose Pancytopenie
Immuunsysteem-aandoeningen	Cytokine-‘release’-syndroom Hypogammaglobulinemie ^{b)}	Graft-versus-hostziekte
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust Hypokaliëmie Hypofosfatemie Hypocalciëmie Hypomagnesiëmie Hypoalbuminemie Hyperuricemie Hyperglykemie	Overvulling (te veel vocht) Hypermagnesiëmie Hyponatriëmie Hyperfosfatemie Tumorlysisyndroom

Psychische stoornissen	Delier ^{c)} Angst Slaapstoornis ^{d)}	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn ^{e)} Encefalopathie ^{f)} Duizeligheid	Tremor Perifere neuropathie ^{g)} Sprakstoornissen ^{h)} Epileptisch insult ⁱ⁾ Cerebrale hemorrhagie** Neuralgie Ischemisch cerebraal infarct
Hartaandoeningen	Tachycardie ^{j)}	Hartfalen ^{k)} Aritmie ^{l)} Hartstilstand
Bloedvat-aandoeningen	Hypotensie Hypertensie	Capillairleksyndroom Opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Hoesten ^{m)} Hypoxie Dyspneu ⁿ⁾ Longoedeem Pleurale effusie Tachypneu	Epistaxis Longinfiltratie
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree Misselijkheid Braken Obstipatie Buikpijn ^{o)}	Droge mond Mondbloeding Stomatitis Opgezette buik Ascites Abdominaal compartimentsyndroom
Lever- en galaandoeningen		Hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huiduitslag ^{p)}	Pruritus Erytheem Nachtelijk zweten Petechiën Hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn Myalgie Arthralgie	
Nier- en urineweg-aandoeningen	Acute nierschade ^{q)}	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie Vermoeidheid Oedeem ^{r)} Pijn ^{s)} Koude rillingen	Asthenie Griepachtige symptomen Multiorgaanfalen

Onderzoeken	Verlaagd hemoglobine* Verlaagd aantal lymfocyten* Verlaagd aantal witte bloedcellen* Verlaagd aantal neutrofielen* Verlaagd aantal bloedplaatjes* Verhoogd aspartaataminotransferase Verhoogd alanineaminotransferase Verhoogd bilirubine in bloed Verhoogde INR (<i>international normalized ratio</i>) Gewichtsverlies	Verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd Verlaagd bloedfibrinogeen Verhoogd serumferritine Verhoogd alkalisch fosfatase in het bloed Verhoogd fibrine-D-dimeer Verlengde protrombinetijd
a)	Infecties en parasitaire aandoeningen zijn termen van een groep van het hoogste niveau.	
b)	Hypogammaglobulinemie omvat verlaagde immuunglobulinen, verlaagd bloedimmuunglobuline A, verlaagd bloedimmuunglobuline G, verlaagd bloedimmuunglobuline M, immunodeficiëntie common-variable en hypogammaglobulinemie.	
c)	Delier omvat agitatie, delier, hallucinaties, visuele hallucinaties, prikkelbaarheid en rusteloosheid.	
d)	Slaapstoornis omvat slaapstoornis, slapeloosheid en nachtmerries.	
e)	Hoofdpijn omvat hoofdpijn en migraine.	
f)	Encefalopathie omvat verlaagd bewustzijnsniveau, wijzigingen in mentale toestand, automatisme, cognitieve stoornissen, verwarde toestand, aandachtsstoornissen, encefalopathie, posterieur reversibel encefalopathie-syndroom, somnolentie, lethargie, verminderd geheugen, metabole encefalopathie en abnormaal denken.	
g)	Perifere neuropathie omvat paresthesie, perifere sensorische neuropathie, perifere neuropathie, hyperesthesie en hypo-esthesie.	
h)	Spraakstoornissen omvatten spraakstoornissen, dysartrie en afasie.	
i)	Epileptisch insult omvat epileptisch insult, gegeneraliseerde tonisch-clonische insulden en status epilepticus.	
j)	Tachycardie omvat sinustachycardie en tachycardie.	
k)	Hartfalen omvat hartfalen, linkerventrikeldisfunctie, congestief hartfalen en rechterventrikeldisfunctie.	
l)	Aritmie omvat atriumfibrilleren en supraventriculaire tachycardie.	
m)	Hoesten omvat hoesten, productieve hoest en bovensteluchtweg-hoestsyndroom.	
n)	Dyspneu omvat dyspneu, inspanningsdyspneu, ademnood en respiratoir falen.	
o)	Buikpijn omvat buikpijn, bovenbuikpijn en ongemakkelijk gevoel in de buik.	
p)	Huiduitslag omvat huiduitslag, maculopapuleuze huiduitslag, papuleuze huiduitslag en jeukende huiduitslag.	
q)	Acute nierschade omvat acute nierschade, anurie, azotemie, verhoogd creatinine in het bloed, nierfalen, renale tubulusdisfunctie en renale tubulusnecrose.	
r)	Oedeem omvat perifeer oedeem, algemeen oedeem, plaatselijk oedeem en gezichtsoedeem.	
s)	Pijn omvat pijn en pijn in de ledematen.	
*	De frequentie is gebaseerd op laboratoriumwaarden. Alleen de ergste graad die na de uitgangssituatie is waargenomen bij een patiënt wordt meegeteld.	
**	Met gemelde restverschijnselen van secundair cerebraal oedeem.	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cytokine-‘release’-syndroom

In de lopende klinische onderzoeken met pediatrische en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL (N=75) werd cytokine-‘release’-syndroom gemeld bij 77% van de patiënten (47% met graad 3 of 4). Er waren twee overlijdens binnen 30 dagen na Kymriah-infusie: één patiënt overleed met cytokine-‘release’-syndroom en progressieve leukemie en de tweede patiënt had afnemende cytokine-‘release’-syndroom met abdominaal compartimentsyndroom, coagulopathie en nierfalen bij overlijden ten gevolge van een intracraniele bloeding.

In het lopende klinische onderzoek met DLBCL (N=111) werd cytokine-‘release’-syndroom gemeld bij 58% van de patiënten (22% met graad 3 of 4).

Cytokine-‘release’-syndroom werd als volgt ingeschaald aan de hand van de Penn-schaal:
graad 1: milde reacties, bv. reacties die ondersteunende zorg vereisen; graad 2: matige reacties, bv. reacties die intraveneuze therapie vereisen; graad 3: ernstige reacties, bv. reacties die lage-dosis vasopressoren of aanvullende zuurstof vereisen; graad 4: levensbedreigende reacties, bv. reacties die hoge-dosis vasopressoren of intubatie vereisen; graad 5: overlijden.

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

Febriële neutropenie en infecties

Ernstige febriële neutropenie (graad 3 of 4) werd waargenomen bij 36% van de pediatrische en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL en bij 15% van de DLBCL-patiënten. Zie rubriek 4.4 voor de behandeling van febriële neutropenie voor en na Kymriah-infusie.

Bij patiënten met B-cel ALL kwamen ernstige infecties (graad 3 en hoger), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, voor bij 44% van de patiënten na Kymriah-infusie. De totale incidentie (alle graden) was 65% (niet-gespecificeerd 49%, viraal 32%, bacterieel 24% en schimmel 15%) (zie rubriek 4.4). 43% van de patiënten had een infectie (ongeacht welk type) in de 8 weken na Kymriah-infusie.

Bij DLBCL-patiënten kwamen ernstige infecties (graad 3 en hoger), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, voor bij 32% van de patiënten. De totale incidentie (alle graden) was 54% (niet-gespecificeerd 44%, bacterieel 10%, schimmel 10% en viraal 8%) (zie rubriek 4.4). 34% van de patiënten had een infectie (ongeacht welk type) binnen 8 weken.

Langdurige cytopenieën

Cytopenieën komen zeer vaak voor bij Kymriah-therapie.

Bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL werden cytopenieën van graad 3 en 4 die niet verdwenen waren op dag 28 gemeld. Deze meldingen waren gebaseerd op laboratoriumbevindingen en omvatten leukopenie (55%), neutropenie (53%), lymfocytopenie (43%), trombocytopenie (41%) en anemie (12%).

Bij volwassen DLBCL-patiënten werden cytopenieën van graad 3 en 4 die niet verdwenen waren op dag 28 gemeld. Deze meldingen waren gebaseerd op laboratoriumbevindingen en omvatten trombocytopenie (41%), lymfocytopenie (28%), neutropenie (24%), leukopenie (21%) en anemie (14%).

Neurologische bijwerkingen

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

Bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL traden manifestaties van encefalopathie en/of delier op bij 40% van de patiënten (13% was graad 3 of 4) binnen 8 weken na Kymriah-infusie. Bij DLBCL-patiënten traden manifestaties van encefalopathie en/of delier op bij 21% van de patiënten (12% was graad 3 of 4) binnen 8 weken na Kymriah-infusie.

Hypogammaglobulinemie

Hypogammaglobulinemie werd gemeld bij 47% van de patiënten behandeld met Kymriah voor r/r ALL en bij 14% van de patiënten met r/r DLBCL.

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

Immunogeniciteit

In klinische onderzoeken werd de humorale immunogeniciteit van tisagenlecleucel gemeten door bepaling van antimuriene CAR19-antilichamen (anti-mCAR19) in serum voor en na toediening. De meeste patiënten testten vóór toediening positief op anti-mCAR19-antilichamen bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met ALL (B2202 en B2205J, 84,6%) en bij volwassenen met DLBCL (C2201, 91,4%).

Aanwezigheid van behandeling-geïnduceerde anti-mCAR19-antilichamen werd aangetoond bij 34,6% van de pediatrische en jongvolwassen patiënten met ALL en bij 5% van de volwassen DLBCL-patiënten. De reeds aanwezige en behandeling-geïnduceerde antilichamen leken geen invloed te hebben op de klinische respons en ze hadden ook geen invloed op de expansie en persistentie van tisagenlecleucel. Er is geen bewijs dat de aanwezigheid van reeds aanwezige en behandeling-geïnduceerde anti-mCAR19-antilichamen de veiligheid of de werkzaamheid van Kymriah beïnvloedt.

T-cel-immunogeniciteitsresponsen werden niet waargenomen bij pediatrische en jongvolwassen B-cel ALL-patiënten en bij volwassen r/r DLBCL-patiënten

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Acute lymfoblastaire leukemie (ALL)

De veiligheid en werkzaamheid van Kymriah-behandeling bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met recidiverende of refractaire (r/r) B-cel ALL werden geëvalueerd in één pivotaal (B2202) en twee ondersteunende (B2205J en B2101J) open-label, enkelarmige onderzoeken (160 patiënten in totaal, tot de leeftijd van 25 jaar). Bij alle patiënten werd materiaal via leukaferese afgenomen en gecryopreserveerd voor of tijdens inclusie in het onderzoek.

Het pivotale onderzoek (B2202) is een multicenter, enkelarmig fase II-onderzoek met pediatrische en jongvolwassen patiënten met r/r B-cel acute lymfoblataire leukemie. Van de 92 geïncludeerde patiënten, kregen er 75 een infusie met Kymriah; voor 7 patiënten (8%) kon Kymriah niet geproduceerd worden; redenen voor het stoppen van de behandeling vóór Kymriah-infusie omvatten overlijden (n=7, 8%) of bijwerkingen (n=3, 3%) tijdens het wachten op productie van Kymriah in de klinische studie.

Belangrijke informatie over de uitgangssituatie voor geïncludeerde en geïnfundeerde patiënten is weergegeven in tabel 3. In totaal kregen 72 van de 75 patiënten die de Kymriah-infusie ontvingen ook chemotherapie voor lymfocytendepletie na inclusie en voor infusie van een enkele dosis Kymriah (zie rubriek 4.2 voor de voorwaarde voor chemotherapie voor lymfocytendepletie).

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

	Geïncludeerd N=92 n (%)	Geïnfundeerde N=75 n (%)
Leeftijd (jaar)		
Gemiddelde (standaard deviatie)	1,0 (5,43)	12,0 (5,28)
Mediaan (minimum – maximum)	11,0 (3 – 27)	11,0 (3 – 23)
Leeftijdscategorie (jaar) - n (%)		
<10 jaar	39 (42,4)	31 (41,3)
≥10 jaar en <18 jaar	37 (40,2)	31 (41,3)
≥18 jaar	16 (17,4)	13 (17,3)
Geslacht - n (%)		
Man	52 (56,5)	43 (57,3)
Vrouw	40 (43,5)	32 (42,7)
Ziektestatus (%)		
Primair refractair ¹	8 (8,7)	6 (8,0)
Recidiverende ziekte ²	84 (91,3)	69 (92,0)
Eerdere stamceltransplantatie - n (%)		
0	37 (40,2)	29 (38,7)
1	48 (52,2)	40 (53,3)
2	7 (7,6)	6 (8,0)

¹Primair refractair: nooit een morfologische complete remissie (CR) gehad voorafgaand aan de studie;
² Recidiverende ziekte: had ten minste één recidief voorafgaand aan de studie.

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

De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (*health-related quality of life*; HRQoL) werd geëvalueerd aan de hand van PedsQL™- en EQ-5D-vragenlijsten die werden ingevuld door patiënten van 8 jaar en ouder (n=58). Bij de patiënten die de vragenlijsten hadden ingevuld (n=48), was de gemiddelde (SD) verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de totaalscore van PedsQL 13,5 (13,5) in maand 3, 16,9 (17,6) in maand 6 en 27,2 (21,7) in maand 12. De gemiddelde (SD) verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de VAS-score van de EQ-5D was 16,5 (17,5) in maand 3, 15,9 (20,1) in maand 6 en 24,7 (18,6) in maand 12. Dit duidt op een algehele klinisch relevante verbetering in HRQoL na Kymriah-infusie.

Speciale populaties

Er is geen verschil in veiligheid en werkzaamheid waargenomen tussen patiënten uit verschillende leeftijdssubgroepen.

Patiënten met actieve CZS-leukemie

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

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

Primair eindpunt	Geïnccludeerde patiënten N=92	Geïncfundeerde patiënten N=75
Algehele-remissiepercentage (ORR)^{1,2}, n (%) 95%-BI	61 (66,3) (55,7; 75,8) p<0,0001	61 (81,3) (70,7; 89,4) p <0,0001
CR ³ , n (%)	45 (48,9)	45 (60,0)
CRi ⁴ , n (%)	16 (17,4)	16 (21,3)
Belangrijkst secundair eindpunt	N=92	N=75
CR of CRi met MRD-negatief beenmerg ^{5,6} , n (%) 95%-BI	61 (66,3) (55,7; 75,8) p<0,0001	61 (81,3) (70,7; 89,4) p <0,0001
Duur van remissie (DOR)⁷	N=61	N=61
% kans op ‘event free’ op 6 maanden	79,5	79,5
Mediaan (maanden) (95%-BI)	Niet bereikt (8,6; NE ⁹)	Niet bereikt (8,6; NE)
Ander secundair eindpunt	N=92	N=75
Algehele overleving (OS)⁸		
% overlevingskans op 6 maanden	77,4	90,3
% overlevingskans op 12 maanden	70,3	76,4
Mediaan (maanden) (95%-BI)	19,4 (14,8, NE)	19,1 (15,2; NE)
¹ Vereist dat remissiestaat ten minste 28 dagen aanhoudt zonder klinische aanwijzingen voor recidief.		
² Nominale eenzijdige exacte p-waarde gebaseerd op H0: ORR ≤20% vs. Ha: ORR >20%		
³ CR (complete remissie) werd gedefinieerd als <5% blasten in het beenmerg, circulerende blasten in het bloed moet <1% zijn, geen bewijs van extramedullaire ziekte, en volledig herstel van het perifere bloedbeeld (bloedplaatjes >100.000/μl en absoluut aantal neutrofielen [<i>absolute neutrophil count</i> ; ANC] >1.000/μl) zonder bloedtransfusie.		
⁴ CRi (complete remissie met onvolledig herstel van het bloedbeeld) werd gedefinieerd als <5% blasten in het beenmerg, aantal circulerende blasten in het bloed moet <1% zijn, geen bewijs van extramedullaire ziekte, en zonder volledig herstel van het perifere bloedbeeld met of zonder bloedtransfusie.		
⁵ MRD (minimale restziekte) negatief werd gedefinieerd als MRD aan de hand van flowcytometrie <0,01%.		
⁶ Nominale eenzijdige exacte p-waarde gebaseerd op H0: percentage MRD-negatieve remissie ≤15% vs. Ha: >15%.		
⁷ DOR werd gedefinieerd als de tijd vanaf het begin van CR of CRi tot recidief of overlijden als gevolg van onderliggende indicatie, wat zich het eerst voordoet (N=61).		
⁸ OS werd gedefinieerd als de tijd vanaf de dag van de Kymriah-infusie tot de dag van overlijden ongeacht de oorzaak voor geïncfundeerde patiënten en de tijd vanaf de dag van inclusie tot de dag van overlijden ongeacht de oorzaak voor geïnccludeerde patiënten.		
⁹ Niet te schatten (<i>not estimable</i> ; NE)		

Diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL)

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

Het pivotale onderzoek (C2201) is een multicenter, enkelarmig fase II-onderzoek bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair DLBCL. Van de 165 geïnccludeerde patiënten kregen 111 patiënten de infusie met Kymriah (4 infusies waren nog niet gerealiseerd op het moment van de analyse); voor 12 patiënten (7%) kon Kymriah niet geproduceerd worden. Ongeveer 30% van de patiënten stopte met deelname aan het onderzoek vóór toediening van Kymriah. Redenen voor het stoppen van de behandeling vóór Kymriah-infusie omvatten overlijden (n=16; 10%), beslissing van de arts/progressie van de primaire aandoening (n=16; 10%), beslissing van de patiënt (n=3; 2%) of bijwerkingen (n=2; 1%) tijdens het wachten op productie van Kymriah in de klinische studie.

Belangrijke informatie over de uitgangssituatie voor geïncludeerde en geïnfundeerde patiënten is weergegeven in tabel 5. Bij alle patiënten werd startmateriaal via leukaferese afgenomen en gecryopreserveerd voor of tijdens inclusie in het onderzoek. De meeste patiënten (101/111, 91%) kregen overbruggingsmedicatie voor het stabiliseren van de aandoening. De behandelend arts besliste over het type en de duur van de overbruggingsmedicatie. 103/111 patiënten (93%) kregen chemotherapie voor lymfocytendepletie voorafgaand aan de infusie met Kymriah. Kymriah werd gegeven als een enkelvoudige dosis ($0,6-6,0 \times 10^8$ CAR-positieve levensvatbare T-cellen) via intraveneuze infusie in een gekwalificeerd centrum voor de behandeling met Kymriah aan zowel gehospitaliseerde als ambulante patiënten.

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

	Geïncludeerd N=165 n (%)	Geïnfundeerd N=111 n (%)
Leeftijd (jaar)		
Gemiddelde (standaard deviatie)	56 (12,9)	54 (13,0)
Mediaan (minimum – maximum)	59 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Leeftijdscategorie (jaar) - n (%)		
<65 jaar	118 (71,5)	86 (77,5)
≥65 jaar	47 (28,5)	25 (22,5)
Geslacht - n (%)		
Man	103 (62,4)	68 (61,3)
Vrouw	62 (37,6)	43 (38,7)
Eerdere hematopoëtische stamceltransplantatie (SCT) - n (%)		
Nee	93 (56,4)	57 (51,4)
Ja	72 (43,6)	54 (48,6)
Stadium-III/IV ziekte bij start van de studie - n (%)		
Nee	36 (21,8)	27 (24,3)
Ja	129 (78,2)	84 (75,7)
Aantal eerdere lijnen van antineoplastische therapie – n (%)		
1	6 (3,6)	5 (4,5)
2	72 (43,6)	49 (44,1)
3	51 (30,9)	34 (30,6)
≥4	36 (21,8)	23 (20,7)
Ziektestatus (%)		
Refractair op de laatste lijn van therapie	96 (58,2)	61 (55,0)
Recidief op de laatste lijn van therapie	69 (41,8)	50 (45,0)

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

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

	Geïnfundeerde patiënten	Geïncludeerde patiënten
Primair eindpunt	N=165	EAS⁵ N=93⁶
Algehele-responspercentage (ORR) (CR+PR)¹, n (%) 95%-BI	56 (33,9) (26,8; 41,7)	48 (51,6) (41,0; 62,1)
CR, n (%)	40 (24,2)	37 (39,8)
PR, n (%)	16 (9,7)	11 (11,8)
Respons op maand 3	N=165	N=93
ORR (%)	39 (23,6)	35 (37,6)
CR (%)	33 (20,0)	30 (32,3)
Respons op maand 6	N=165	N=92
ORR (%)	34 (20,6)	30 (32,6)
CR (%)	30 (18,2)	27 (29,3)
Duur van de respons (DOR)²	N=56	N=48
Mediaan (maanden) (95%-BI)	Niet bereikt (10,0; NE ⁴)	Niet bereikt (10,0; NE ⁴)
% kans op recidiefvrij op 6 maanden	66,7	68,2
% kans op recidiefvrij op 12 maanden	63,7	65,1
Andere secundaire eindpunten	N=165	FAS⁷ N=111
Algehele overleving (OS) ³		
% overlevingskans op 6 maanden	56,2	62,1
% overlevingskans op 12 maanden	40,2	49,0
Mediaan (maanden) (95%-BI)	8,2 (5,8; 11,7)	11,7 (6,6; NE)
¹ ORR is het percentage patiënten met als beste algehele respons (<i>best overall response</i> ; BOR) een CR of PR op basis van de Lugano responscriteria (Cheson 2014); aan patiënten die geen infusie ontvingen werd BOR=onbekend toegekend (d.w.z. non-responders).		
² DOR werd gedefinieerd als het moment dat CR of PR werd bereikt, wat zich het eerst voordeed, tot recidief of overlijden als gevolg van DLBCL.		
³ OS werd gedefinieerd als de tijd vanaf de dag van de Kymriah-infusie tot de dag van overlijden ongeacht de oorzaak voor FAS (N=111) en tijd vanaf de dag van inclusie tot de dag van overlijden ongeacht de oorzaak voor geïncludeerde patiënten (N=165).		
⁴ Niet te schatten (<i>not estimable</i> ; NE).		
⁵ De “efficacy analysis set” (EAS) omvat patiënten die een Kymriah-infusie kregen ten minste 3 maanden voor de “data cutoff” datum.		
⁶ Het primaire eindpunt werd geanalyseerd voor alle patiënten van wie Kymriah geproduceerd werd in de US-faciliteit van Novartis.		
⁷ De “full analysis set” (FAS) omvat alle patiënten die een Kymriah-infusie kregen.		

Speciale populaties

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

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Kymriah in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten onder de volgende omstandigheden: a) behandeling van B-cel lymfoblastische lymfomen, en b) behandeling van rijpe B-cel neoplasma's (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na infusie van Kymriah bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met r/r B-cel ALL en r/r DLBCL-patiënten, vertoonde Kymriah gewoonlijk een eerste snelle expansie gevolgd door een tragere bi-exponentiële afname.

Celkinetiek bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL

In tabel 7 hieronder wordt een samenvatting van de celkinetische parameters van tisagenlecleucel bij pediatrische en jongvolwassen B-cel ALL-patiënten gegeven. De maximale expansie (C_{max}) was ongeveer 2-maal hoger bij CR/CRi-patiënten (n=79) vergeleken met niet-responderende (NR) patiënten (n=10) gemeten door middel van qPCR.

Tabel 7 Celkinetische parameters van tisagenlecleucel bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met r/r B-cel ALL (onderzoek B2202 en B2205J)

Parameter	Samenvattende statistieken	Responderende patiënten (CR/CRi) N=0	Niet-responderende patiënten (NR) N=11
C_{max} (kopieën/ μ g)	Geometrisch gemiddelde (CV%), n	32.700 (163,4), 79	19.500 (123,7), 10
T_{max}^{\ddagger} (dag)	Mediaan [min; max], n	9,83 [0,0111; 27,8], 79	20,0 [0,0278; 62,7], 10
AUC_{0-28d} (kopieën/ μ g*dag)	Geometrisch gemiddelde (CV%), n	300.000 (193,4), 78	210.000 (111,7), 8
$T_{1/2}$ (dag)	Geometrisch gemiddelde (CV%), n	21,7 (196,8), 65	2,70 (154,4), 3
T_{last}	Mediaan [min; max], n	170 [17,8; 617], 80	28,8 [13,9; 376], 11

[‡]In totaal hadden 5 patiënten een vroege T_{max} (<1 dag), de volgende laagste T_{max} trad op na 5,7 dagen. De vroege T_{max} indiceert niet altijd de daadwerkelijke maximale expansie, maar kan ook een representatie zijn van de hoeveelheid transgen die aanwezig is in de katheter waarmee het monster werd afgenomen.

Celkinetiek bij volwassen DLBCL-patiënten

In tabel 8 hieronder wordt een samenvatting van de celkinetische parameters van tisagenlecleucel bij DLBCL-patiënten gegeven.

Tabel 8 Celkinetische parameters van tisagenlecleucel bij r/r DLBCL-patiënten bij klinische respons op maand 3

Parameter	Samenvattende statistieken	Responderende patiënten (CR en PR) N=35	Niet-responderende patiënten (SD/PD/onbekend) N=58
C _{max} (kopieën/μg)	Geometrisch gemiddelde (CV%), n	6210 (226,1), 35	5100 (372,6), 51
T _{max} (dag)	Mediaan [min; max], n	9,83 [5,78; 16,8], 35	8,86 [3,04; 27,7], 51
AUC _{0-28d} (kopieën/μg*dag)	Geometrisch gemiddelde (CV%), n	64300 (156,1), 33	64800 (301,1), 42
T _½ (dag)	Geometrisch gemiddelde (CV%), n	91,3 (200,7), 22	15,4 (156,0), 34
T _{last}	Mediaan [min; max], n	289 [18,0; 693], 35	57,0 [16,0; 374], 48

Distributie

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

Bij volwassen DLBCL-patiënten (onderzoek C2201) is tisagenlecleucel tot 2 jaar teruggevonden in perifeer bloed en tot maand 9 in beenmerg bij patiënten met een complete respons. De opname van bloed naar beenmerg was bijna 70% op dag 28 en 50% op maand 3 bij patiënten met en zonder een respons.

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

De spreidingsdiagrammen van celkinetische parameters versus leeftijd (22-76 jaar) lieten geen relevant verband zien tussen celkinetische parameters (AUC_{0-28d} en C_{max}) en leeftijd.

Geslacht

Geslacht is geen belangrijke factor die de expansie van tisagenlecleucel bij patiënten met B-cel ALL en DLBCL beïnvloedt. In onderzoek B2202 kregen 43% vrouwelijke en 57% mannelijke patiënten Kymriah en in onderzoek C2201 kregen 39% vrouwelijke en 61% mannelijke patiënten Kymriah.

Ras/ethniciteit

Er zijn beperkte data dat ras/ethniciteit invloed zou hebben op de expansie van Kymriah bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met ALL en DLBCL. In onderzoeken B2202 en B2205J was 79,8% van de patiënten blank, 7,7% Aziatisch en 12,5% van andere etnische afkomst. In onderzoek C2201 was 88% van de patiënten blank, 5% Aziatisch, 4% zwart of Afro-Amerikaans, en er waren 3 patiënten (3%) van wie het ras niet bekend was.

Lichaamsgewicht

Bij DLBCL-patiënten lieten spreidingsdiagrammen van qPCR-parameters voor celkinetiek versus gewicht binnen alle gewichtsgroepen (38,4 tot 186,7 kg) geen duidelijk verband zien tussen celkinetische parameters en gewicht.

Eerdere transplantatie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Carcinogeniciteit en mutageniciteit

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

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

Reproductietoxiciteit

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

Onderzoeken met juveniele dieren

Er werden geen toxiciteitsonderzoeken met juveniele dieren uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

9 maanden

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren en transporteren bij temperaturen lager dan -120°C, bijvoorbeeld in een container voor cryogene opslag (Dewar) in de dampfase van vloeibare stikstof.

Bewaren in de originele beschermende envelop (Tyvek) die de cassette bevat die de infuuszak beschermt.

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

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

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

Elke infuuszak wordt in een aluminium cassette geplaatst en vervolgens in een kunststof verpakkingszak met een absorberende laag en verzegeld in een beschermende envelop (Tyvek).

Een individuele behandelingsdosis bestaat uit 1 tot 3 infuuszakken.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Inspectie en ontdooien van de infuuszak(ken)

Het product niet ontdooien tot gebruik.

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

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

De infuuszak(ken) moeten vóór het ontdooien worden gecontroleerd op scheuren of barsten. Als de infuuszak beschadigd lijkt of lekt, mag de inhoud niet geïnfundeerd worden en moeten ze verwijderd worden in overeenstemming met de lokale procedures voor biologische veiligheid (zie rubriek 4.2).

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor transport en het verwijderen van het geneesmiddel

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

Kymriah bevat genetisch gemodificeerde menselijke bloedcellen. De lokale richtlijnen voor biologische veiligheid moeten worden opgevolgd voor ongebruikt product of afvalmateriaal. Al het materiaal dat in aanraking is geweest met Kymriah (vast en vloeibaar afval), moet gehanteerd en afgevoerd worden als mogelijk besmettelijk afval, in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor biologische veiligheid.

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

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

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

EU/1/18/1297/001

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

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 I

- 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

Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie
Perlickstrasse 1
Hauptgebäude und Erweiterungsbau 1
D-04103 Leipzig
Duitsland

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

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

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

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

• Risk Management Plan (RMP)

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

• Extra risicobeperkende maatregelen

Kernelementen:

Beschikbaarheid van tocilizumab en centrumkwalificatie

Om de risico's te beperken die geassocieerd zijn met een behandeling met KYMRIA, moet de vergunninghouder ervoor zorgen dat ziekenhuizen en bijbehorende centra die KYMRIA afleveren specifiek gekwalificeerd zijn in overeenstemming met het overeengekomen gecontroleerde distributieprogramma.

De vergunninghouder moet zich ervan verzekeren dat voor iedere patiënt 4 doses tocilizumab onmiddellijk beschikbaar zijn in het behandelingscentrum als medicatie voor CRS-management, voordat patiënten behandeld worden.

KYMRIA wordt alleen geleverd aan ziekenhuizen en bijbehorende centra die gekwalificeerd zijn en alleen als de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg betrokken bij de behandeling van een patiënt de training van het educatieve programma hebben voltooid.

De beschikbaarheid van tocilizumab in alle ziekenhuizen en bijbehorende centra moet gegarandeerd worden door de vergunninghouder tot een geregistreerde behandeling voor CRS beschikbaar is in de EU.

Educatief programma

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

Educatief programma voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

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

- te faciliteren bij het identificeren van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen
- te faciliteren bij het behandelen van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen
- adequate monitoring van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen te garanderen
- te faciliteren bij het verschaffen van alle relevante informatie aan patiënten
- ervoor te zorgen dat bijwerkingen adequaat en op gepaste wijze worden gemeld
- ervoor te zorgen dat er gedetailleerde instructies worden verstrekt m.b.t. het proces van ontgooien
- ervoor te zorgen dat er 4 doses tocilizumab beschikbaar zijn in het centrum alvorens een patiënt behandeld wordt

Educatief programma voor patiënten

Om patiënten te informeren en uitleg te geven over:

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

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

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

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): om de veiligheid - inclusief de langtermijnveiligheid – van KYMRIA H verder te karakteriseren moet de aanvrager een studie uitvoeren en indienen op basis van gegevens van een ziekteregister bij ALL- en DLBCL-patiënten.	Tussentijdse verslagen: Jaarlijks veiligheidsverslag en 5-jaarlijkse tussentijdse verslagen. Finaal studieverslag: december 2038
Studie naar de werkzaamheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): om de werkzaamheid en veiligheid van KYMRIA H verder te evalueren bij ALL-patiënten jonger dan 3 jaar, moet de aanvrager een studie uitvoeren en indienen op basis van gegevens van een ziekteregister bij ALL-patiënten.	Tussentijdse verslagen: Geïncorporeerd als onderdeel van de jaarlijkse verslagen van de niet-interventionele “PASS”. Finaal studieverslag: december 2023
Studie naar de werkzaamheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): om de werkzaamheid van KYMRIA H verder te evalueren bij recidief/refractair DLBCL, moet de aanvrager een prospectieve, observationele studie uitvoeren en indienen met patiënten met r/r DLBCL op basis van gegevens van een ziekteregister met werkzaamheidseindpunten in lijn met studie C2201, waaronder informatie over de doorlooptijd van de productie (d.w.z. tijd van laatste recidief of bevestigde refractaire status, tijd vanaf het besluit te behandelen en tijd vanaf leukafereze tot infusie).	Juni 2022
Studie naar de werkzaamheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): om de langetermijnwerkzaamheid- en veiligheid van KYMRIA H verder te karakteriseren bij recidief/refractair DLBCL, moet de aanvrager de gegevens indienen van 24 maanden follow-up van patiënten in de hoofdcohort en van 24 maanden follow-up van alle geïnfecteerde patiënten uit studie C2201. In aanvulling daarop moet de aanvrager het finale studieverslag met inbegrip van de gegevens van 5 jaar follow-up, indienen.	Tussentijdse verslagen: september 2019, november 2020 Finaal studieverslag: augustus 2023
Studie naar de werkzaamheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): om de langetermijnwerkzaamheid- en veiligheid van KYMRIA H verder te karakteriseren bij recidief/refractair DLBCL, moet de aanvrager de resultaten indienen van studie CCTL019H2301 – open-label, fase III-studie van KYMRIA H versus standaardzorg bij volwassen patiënten met recidief of refractaire agressieve B-cel non-Hodgkin lymfomen.	Juni 2022