

YESCARTA[®]▼
(axicabtagen-ciloleucel)
Dispersie voor infusie

TECARTUS[®]▼
(brexucabtagene autoleucel)
Dispersie voor infusie

**Belangrijke veiligheidsinformatie voor
beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
over de risico's van:**

- cytokine-release-syndroom
- ernstige neurologische bijwerkingen
- secundaire T-cel maligniteiten

▼ DEZE GENEESMIDDELEN ZIJN ONDERWORPEN AAN AANVULLENDE
MONITORING. DAARDOOR KAN SNEL NIEUWE VEILIGHEIDSINFORMATIE WORDEN
VASTGESTELD. BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG WORDT
VERZOCHT ALLE VERMOEDELIJKE BIJWERKINGEN TE MELDEN.

INHOUDSOPGAVE

LIJST MET TABELLEN	2
LIJST MET AFKORTINGEN EN DEFINITIES VAN TERMEN	3
1. INDICATIES	4
2. DOEL VAN HET VOORLICHTINGSMATERIAAL VOOR <i>AXICABTAGEN-CILOLEUCEL</i> OF <i>BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL</i>	4
3. WAT IS <i>AXICABTAGEN-CILOLEUCEL</i> OF <i>BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL</i> ?	5
4. BELANGRIJKE OVERWEGINGEN VOORAFGAAND AAN TOEDIENING VAN <i>AXICABTAGEN-CILOLEUCEL</i> OF <i>BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL</i>	5
5. RICHTLIJNEN VOOR DE BEHANDELING VAN CYTOKINE-RELEASE-SYNDROOM	7
6. RICHTLIJNEN VOOR DE BEHANDELING VAN NEUROLOGISCHE BIJWERKINGEN	10
7. MONITORING NA INFUSIE MET <i>AXICABTAGEN-CILOLEUCEL</i> OF <i>BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL</i>	14
8. BEGELEIDING VAN DE PATIËNT	15
9. OPVOLGING VAN HET RISICO OP SECUNDAIRE MALIGNITEIT VAN T-CEL OORSPRONG	15
10. MELDING VAN BIJWERKINGEN	16
11. REFERENTIES	16
AANTEKENINGEN	17

LIJST MET TABELLEN

Tabel 1. Tekenen en symptomen van CRS	7
Tabel 2. <i>Axicabtagen-ciloleucel</i> CRS-incidentie, tijd tot eerste optreden en duur	7
Tabel 3. <i>Brexucabtagene autoleucel</i> CRS-incidentie, tijd tot eerste optreden en duur	8
Tabel 4. CRS-gradering (zonder neurologische bijwerkingen)	8
Tabel 5. <i>Axicabtagen-ciloleucel</i> en <i>brexucabtagene autoleucel</i> : Categorieën van ernst en behandeling van CRS	9
Tabel 6. Tekenen en symptomen die verband houden met neurologische bijwerkingen	10
Tabel 7. <i>Axicabtagen-ciloleucel</i> neurologische bijwerkingen: Incidentie, tijd tot eerste optreden en duur	11
Tabel 8. <i>Brexucabtagene autoleucel</i> neurologische bijwerkingen: Incidentie, tijd tot eerste optreden en duur	11
Tabel 9. <i>Axicabtagen-ciloleucel</i> en <i>brexucabtagene autoleucel</i> : Gradering en behandeling van neurologische bijwerkingen//ICANS	12

LIJST MET AFKORTINGEN EN DEFINITIES VAN TERMEN

ALL	Acute lymfoblastische leukemie
BTK	Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK)
CRS	Cytokine-release-syndroom
CZS	Centraal zenuwstelsel
DLBCL	Diffuus grootcellig B-cellymfoom
EEG	Elektro-encefalogram
FL	Folliculair lymfoom
HGBL	Hooggradig B-cellymfoom
HLH/MAS	Hemofagocytair lymfocytose/macrofaagactivatiesyndroom
IC	Intensive Care
ICANs	Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom
MC	Medium Care
MCL	Mantelcellymfoom
MRI	Magnetische-resonantiebeeldvorming
PMBCL	Primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

1. INDICATIES

Axicabtagen-ciloleucel is geïndiceerd voor de behandeling van:

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

Volwassen patiënten met recidiverend of refractair DLBCL en primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie.

Volwassen patiënten met recidiverend of refractair folliculair lymfoom (FL) na drie of meer lijnen systemische therapie.

Brexucabtagene autoleucel is geïndiceerd voor de behandeling van:

Volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK remmer).

Volwassen patiënten van 26 jaar en ouder met recidiverend of refractair B-cel precursor acute lymfoblastische leukemie (ALL).

Toediening van *axicabtagen-ciloleucel* en *brexucabtagene autoleucel* kan leiden tot ernstige, levensbedreigende en fatale reacties zoals cytokine-release-syndroom (CRS) en ernstige neurologische bijwerkingen, ook wel immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS, *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*) genoemd.

2. DOEL VAN HET VOORLICHTINGSMATERIAAL VOOR *AXICABTAGEN-CILOLEUCEL* OF *BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL*

Deze gids is bedoeld om informatie te verstrekken over ernstige bijwerkingen van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen/ICANS die in verband worden gebracht met het gebruik van één van de twee Kite celtherapie producten, met inbegrip van richtlijnen voor monitoring op CRS en neurologische bijwerkingen/ICANS en het melden van bijwerkingen. Bovendien kunnen patiënten die met deze twee Kite celtherapie producten worden behandeld, secundaire maligniteiten van T-cel oorsprong ontwikkelen en moeten daarom levenslang worden gecontroleerd. Deze gids biedt informatie over de geschikte monsters die voor verder onderzoek kunnen worden opgestuurd. Deze monsters worden gebruikt om te testen of de T-cel maligniteit het gevolg is van insertiemutagenese als gevolg van behandeling met Kite celtherapie producten.

Het voorlichtingsmateriaal zal zich richten op het omgaan met symptomen die verband houden met CRS en ernstige neurologische bijwerkingen/ICANS. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Alle patiënten of hun verzorgers moeten een SOS-kaart van hun arts krijgen om hen te informeren over de symptomen van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen/ICANS, en de noodzaak om de symptomen onmiddellijk aan hun behandelend arts te melden. Behandelende artsen dienen hun patiënten er ook op te wijzen dat ze hun SOS-kaart altijd bij zich moeten hebben en moeten laten zien aan elke arts die hen behandelt.

Lees de volledige Samenvattingen van de productkenmerken (SmPCs) en de bijsluiters (PILs) van *axicabtagen-ciloleucel* en/of *brexucabtagene autoleucel* voor meer informatie over deze en andere risico's. Lees ook dit voorlichtingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg voordat u *axicabtagen-ciloleucel* en/of *brexucabtagene autoleucel* voorschrijft. Zo krijgt u meer inzicht in het:

- Identificeren van patiënten met de ernstige bijwerking CRS en ernstige neurologische bijwerkingen/ICANS en leert u hoe belangrijk het is om alternatieve oorzaken uit te sluiten
- Graderen van CRS en ernstige neurologische bijwerkingen/ICANS en het behandelen van deze bijwerkingen op gepaste wijze, zoals aangegeven in deze gids
- Gebruik van de SOS-kaart bij patiënten.
- Ervoor zorg dragen dat bijwerkingen adequaat en op de juiste wijze worden gemeld.

Zorg ervoor dat patiënten levenslang worden gecontroleerd op T-cel maligniteiten, en als er een maligniteit van T-cel oorsprong optreedt, moet er contact worden opgenomen met Kite om te bespreken welke patiëntmonsters geschikt zijn om op te sturen voor verder onderzoek.

3. WAT IS AXICABTAGEN-CILOLEUCEL OF BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL?

Axicabtagen-ciloleucel en *brexucabtagene autoleucel* zijn producten voor immunotherapie met gemodificeerde autologe T cellen, die binden aan kankercellen en normale B cellen die CD19 tot expressie brengen. Na binding van anti-CD19 Chimere antigeenreceptor (CAR) T cellen aan doelcellen die CD19 tot expressie brengen, activeren de CD28 costimulerende en CD3zeta signalerende 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.

4. BELANGRIJKE OVERWEGINGEN VOORAFGAAND AAN TOEDIENING VAN AXICABTAGEN-CILOLEUCEL OF BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL

- Om de veiligheidsrisico's die in verband worden gebracht met behandeling met deze twee Kite celtherapie producten zo veel mogelijk te beperken, dienen behandelcentra specifiek gekwalificeerd te zijn voordat ze *axicabtagen-ciloleucel* of *brexucabtagene autoleucel* kunnen bestellen. Als onderdeel van het kwalificatieproces zullen beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden opgeleid in het voorlichtingsmateriaal; het behandelcentrum is verantwoordelijk voor de opleiding van geschikt personeel.
- Deze twee Kite celtherapie producten moeten worden toegediend in een gekwalificeerd behandelcentrum. Tenminste 1 dosis tocilizumab, een interleukine-6 (IL-6)-receptorremmer, per patiënt moet ter plaatse beschikbaar zijn voor administratie, voorafgaand aan infusie met *axicabtagen-ciloleucel* of *brexucabtagene autoleucel*. Het gekwalificeerde behandelcentrum moet binnen 8 uur na elke voorgaande dosis toegang hebben tot een extra dosis tocilizumab. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is vanwege een tekort dat vermeld staat op de door het Europees Geneesmiddelenbureau gepubliceerde tekortenlijst, moet het gekwalificeerde behandelcentrum toegang hebben tot geschikte alternatieve maatregelen in plaats van tocilizumab voor de behandeling van CRS.

- Patiënten moeten dagelijks gecontroleerd worden gedurende de eerste 7 dagen na infusie met *axicabtagen-ciloleucel* of *brexucabtagene autoleucel* op tekenen en symptomen van potentiële CRS, neurologische voorvallen en andere toxiciteiten. Artsen kunnen gedurende de eerste 7 dagen na infusie of bij de eerste tekenen of symptomen van CRS en/of neurologische voorvallen een ziekenhuisopname in overweging nemen. Na de eerste 7 dagen na de infusie met *axicabtagen-ciloleucel* of *brexucabtagene autoleucel* moet de patiënt naar oordeel van de arts worden gecontroleerd.
- Instrueer de patiënt dat ze gedurende minstens 4 weken na infusie in de buurt van een gekwalificeerd behandelcentrum verblijven.
- De European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) houdt een register bij voor de follow-up van patiënten die *axicabtagen-ciloleucel* of *brexucabtagene autoleucel* hebben gekregen. Aanvullende informatie is verkrijgbaar via: **registryhelpdesk@ebmt.org**.
 - Het doel van het register is het verzamelen van gegevens van *axicabtagen-ciloleucel* en *brexucabtagene autoleucel* op lange termijn. Deze gegevens zijn belangrijk om de voordelen/risico's van deze producten beter te begrijpen.
 - Het verzamelen van gegevens in het register vervangt niet de verplichting om alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website **www.lareb.nl** of melden aan de handelsvergunninghouder Kite Pharma EU B.V. via **Safety_FC@gilead.com**.

Vanwege de risico's die in verband worden gebracht met een behandeling met deze twee Kite celtherapie producten, moet de infusie worden uitgesteld als de patiënt last krijgt van een 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 of ontstekingsziekte.
- Actieve graft-versus-hostziekte.

Axicabtagen-ciloleucel en *brexucabtagene autoleucel* mogen niet worden toegediend totdat deze aandoeningen zijn verdwenen.

5. RICHTLIJNEN VOOR DE BEHANDELING VAN CYTOKINE-RELEASE-SYNDROOM

In tabel 1 wordt een overzicht van de tekenen en symptomen die verband houden met CRS gegeven.

Tabel 1. Teken en symptomen van CRS

CYTOKINE-RELEASE-SYNDROOM (CRS)	
Alle organen kunnen worden getroffen door CRS. De meest voorkomende tekenen en symptomen zijn:	
Pyrexie	Rillingen
Vermoeidheid	Nierfunctiestoornis
Hartfalen	Hoofdpijn
Tachycardie	Malaise
Hartritmestoornissen	Transaminitis
Dyspneu	Misselijkheid
Hypoxie	Diarree
Capillairleksyndroom	Hypotensie
Hartstilstand	Tachypnoe

Axicabtagen-ciloleucel

De hieronder beschreven veiligheidsgegevens zijn van in totaal 397 volwassen patiënten die met *axicabtagen-ciloleucel* zijn behandeld in drie multicentrische klinische hoofdonderzoeken (ZUMA-1, ZUMA-5 en ZUMA-7). Tabel 2 vat de CRS-incidentie, tijd tot eerste optreden en duur voor Yescarta samen.

Tabel 2. Axicabtagen-ciloleucel CRS-incidentie, tijd tot eerste optreden en duur

Studie	CRS incidentie	CRS ≥ Graad 3 incidentie	Mediane tijd tot eerste optreden	Gemiddelde duur
ZUMA-1 en ZUMA-7	92%	8%	3 dagen (spreiding: 1 tot 12 dagen)	7 dagen (spreiding: 2 tot 58 dagen)
ZUMA-5	77%	6%	4 dagen (spreiding: 1 tot 11 dagen)	6 dagen (spreiding: 1 tot 27 dagen)

Brexucabtagene autoleucel

De hieronder beschreven veiligheidsgegevens zijn van in totaal 182 patiënten die met brexucabtagene autoleucel werden behandeld in twee multicentrische klinische hoofdonderzoeken (ZUMA-2 en ZUMA-3). Tabel 3 vat de CRS-incidentie, tijd tot eerste optreden en duur voor brexucabtagene autoleucel samen.

Tabel 3. Brexucabtagene autoleucel CRS-incidentie, tijd tot eerste optreden en duur

Studie	CRS incidentie	CRS ≥ Graad 3 incidentie	Mediane tijd tot eerste optreden	Gemiddelde duur
ZUMA-2 en ZUMA-3	91%	20%	3 dagen (spreiding: 1 tot 13 dagen)	9 dagen (spreiding: 1 tot 63 dagen)

Axicabtagen-ciloleucel en brexucabtagene autoleucel

De twee Kite celtherapie producten mogen niet worden toegediend aan patiënten met actieve infecties of een ontstekingsziekte totdat deze aandoeningen zijn hersteld. Voor een diagnose van CRS is het nodig om andere oorzaken van systemische inflammatoire respons, inclusief infectie, uit te sluiten. In het geval van febriële neutropenie moet worden vastgesteld of er sprake is van infectie en moet die worden behandeld met breed spectrumantibiotica, vocht en andere ondersteunende zorg zoals medisch geïndiceerd.

Het is bekend dat CRS gepaard kan gaan met disfunctie van eindorganen (bijv. lever, nieren, hart en longen). Daarnaast kan verslechtering van onderliggende orgaanpathologieën optreden bij CRS. Patiënten met medisch significante cardiale disfunctie moeten volgens de normen van de kritieke zorg behandeld worden en bij deze patiënten dienen metingen, zoals echocardiografie te worden overwogen. Onderzoek naar HLH/MAS dient te worden overwogen bij patiënten met ernstige of therapieresistente CRS.

Er zijn behandelingsalgoritmen ontwikkeld om een aantal van de CRS-symptomen bij patiënten die één van deze twee Kite celtherapie producten krijgen te verlichten (zie Tabel 5 voor meer details).

Axicabtagen-ciloleucel en *brexucabtagene autoleucel* blijven expanderen en houden stand na toediening van tocilizumab en corticosteroiden. Tumornecrosefactor -antagonisten worden niet aanbevolen voor de behandeling van met deze twee Kite celtherapie producten in verband gebracht CRS.

In tabel 4 staat de gradering van CRS conform de Lee-criteria*:

Tabel 4. CRS-gradering (zonder neurologische bijwerkingen)

Lee-graad	Symptomen
Graad 1	Voor symptomen is uitsluitend symptomatische behandeling nodig (bijv. koorts, misselijkheid, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, malaise)
Graad 2	Voor symptomen is matige interventie nodig waarop patiënt reageert Zuurstofbehoefte < 40% FiO ₂ of Hypotensie die reageert op vocht of lage dosis van één vasopressor of Orgaantoxiciteit graad 2
Graad 3	Voor symptomen is agressieve interventie nodig waarop patiënt reageert Zuurstofbehoefte ≥ 40% FiO ₂ of Hypotensie waarvoor hoge dosering van een vasopressor of meerdere vasopressoren nodig zijn of Orgaantoxiciteit graad 3 of transaminitis graad 4
Graad 4	Levensbedreigende symptomen Noodzaak voor ondersteuning met beademingsapparaat of continue venoveneuze hemodialyse of Orgaantoxiciteit graad 4 (exclusief transaminitis)

* {Lee 2014}

Tabel 5. Axicabtagen-ciloleucel en brexucabtagene autoleucel: Categorieën van ernst en behandeling van CRS

CRS-graad ^a	Ondersteunende zorg	Tocilizumab ^b	Corticosteroïden	Follow-up
Graad 1				
<ul style="list-style-type: none"> Voor symptomen is uitsluitend symptomatische behandeling nodig (bijv. koorts, misselijkheid, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, malaise). 	<ul style="list-style-type: none"> Ondersteunende zorg conform standaardzorg binnen de instelling. Neurologische status zorgvuldig bewaken. 	n.v.t.	n.v.t.	<p><u>Geen verbetering na 24 uur:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tocilizumab 8 mg/kg i.v. verspreid over 1 uur (800 mg niet overschrijden).
Graad 2				
<ul style="list-style-type: none"> Voor symptomen is matige interventie nodig waarop patiënt reageert. Zuurstofbehoefte < 40% FiO₂ of hypotensie die reageert op vocht of een lage dosis van één vasopressor of orgaantoxiciteit graad 2. 	<ul style="list-style-type: none"> Ononderbroken cardiale telemetrie en pulsoximetrie zoals geïndiceerd. Bolus intraveneus vocht voor hypotensie met 0,5 tot 1,0 L isotoon vocht. Ondersteuning met vasopressor voor hypotensie die niet reageert op toediening van intraveneus vocht. Extra zuurstof zoals geïndiceerd. 	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumab 8 mg/kg i.v. verspreid over 1 uur (800 mg niet overschrijden). Herhaal tocilizumab zo nodig elke 8 uur bij non-respons op toediening van intraveneus vocht of verhoging van extra zuurstof; maximaal 3 doses binnen 24 uur. Maximaal in totaal 4 doses indien er geen klinische verbetering in de tekenen en symptomen van CRS optreedt of overweeg alternatieve maatregelen voor de behandeling van CRS indien er geen respons is op de tweede of volgende doses tocilizumab. Stop met tocilizumab bij verbetering. 	<ul style="list-style-type: none"> Indien binnen 24 uur na starten met tocilizumab geen verbetering optreedt, behandelen conform graad 3. 	<p><u>Verbetering</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Behandelen zoals hiervoor vermeld. Als begonnen is met corticosteroïden: gebruik corticosteroïden tot de bijwerking graad 1 of lager is, daarna afbouwen. <p><u>Geen verbetering</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Behandelen conform graad 3 (hierna).
Graad 3				
<ul style="list-style-type: none"> Voor symptomen is agressieve interventie nodig waarop patiënt reageert. Zuurstofbehoefte ≥ 40% FiO₂ of hypotensie waarvoor hoge dosering of meerdere vasopressoren nodig zijn of orgaantoxiciteit graad 3 of transaminitis graad 4. 	<ul style="list-style-type: none"> Behandeling op MC of IC. Overweeg een echocardiogram uit te voeren om de hartfunctie te beoordelen. 	<ul style="list-style-type: none"> Conform graad 2. 	<ul style="list-style-type: none"> Methylprednisolon 1 mg/kg i.v. 2 dd of gelijkwaardig dexamethason (bijv. elke 6 uur 10 mg intraveneus [i.v.]). 	<p><u>Verbetering</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Behandelen zoals hiervoor vermeld. Gebruik van corticosteroïden voortzetten tot de bijwerking graad 1 of lager is, daarna afbouwen. <p><u>Geen verbetering</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Behandelen conform graad 4 (hierna).

CRS-graad ^a	Ondersteunende zorg	Tocilizumab ^b	Corticosteroiden	Follow-up
Graad 4				
<ul style="list-style-type: none"> Levensbedreigende symptomen. Noodzaak voor ondersteuning met beademingsapparaat of continue venoveneuze hemodialyse (CVVHD). Orgaantoxiciteit graad 4 (exclusief transaminitis). 	<ul style="list-style-type: none"> Conform graad 3. Beademing en/of nierfunctie vervangende therapie kunnen nodig zijn. 	<ul style="list-style-type: none"> Conform graad 2. 	<ul style="list-style-type: none"> Hoge dosis corticosteroiden: methylprednisolon 1.000 mg/dag i.v. gedurende 3 dagen. 	<u>Verbetering</u> <ul style="list-style-type: none"> Behandelen zoals hiervoor vermeld. Gebruik van corticosteroiden voortzetten tot de bijwerking graad 1 of lager is, daarna afbouwen. <u>Geen verbetering</u> <ul style="list-style-type: none"> Overweeg toevoeging van andere immunosuppressiva.

a {Lee 2014}

b In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is vanwege een tekort dat vermeld staat op de door het Europees Geneesmiddelenbureau gepubliceerde tekortenlijst, moeten geschikte alternatieve maatregelen voor de behandeling van CRS in plaats van tocilizumab beschikbaar zijn voorafgaand aan de infusie.

6. RICHTLIJNEN VOOR DE BEHANDELING VAN NEUROLOGISCHE BIJWERKINGEN

Tabel 6 geeft een overzicht van de tekenen en symptomen die verband houden met neurologische bijwerkingen.

Tabel 6. Tekenen en symptomen die verband houden met neurologische bijwerkingen

NEUROLOGISCHE BIJWERKINGEN	
De meest voorkomende tekenen en symptomen zijn:	
Insulten	Ataxie
Slaperigheid	Geheugenverlies
Hoofdpijn	Veranderingen in mentale status
Verwardheid	Hallucinaties
Agitatie	Verminderd bewustzijn
Spraakstoornissen	Delier
Tremor	Dysmetrie
Encefalopathie	

Axicabtagen-ciloleucel

Tabel 7 vat de neurologische bijwerkingen van axicabtagen-ciloleucel samen; de hieronder beschreven gegevens zijn van in totaal 397 volwassen patiënten die met axicabtagen-ciloleucel zijn behandeld in drie multicentrische klinische hoofdonderzoeken (ZUMA-1, ZUMA-5 en ZUMA-7).

Tabel 7. Axicabtagen-ciloleucel neurologische bijwerkingen: Incidentie, tijd tot eerste optreden en duur

Studie	Neurologische bijwerkingen incidentie	Neurologische bijwerkingen \geq Graad 3 incidentie	Mediane tijd tot eerste optreden	Mediane duur
ZUMA-1 en ZUMA-7	63%	25%	6 dagen (spreiding: 1 tot 133 dagen)	10 dagen
ZUMA-5	57%	16%	7 dagen (spreiding: 1 tot 177 dagen)	14 dagen

Brexucabtagene autoleucel

Tabel 8 vat de neurologische bijwerkingen van brexucabtagene autoleucel samen; de gegevens hieronder beschreven zijn van in totaal 182 patiënten die met Tecartus werden behandeld in twee multicentrische klinische hoofdonderzoeken (ZUMA-2 en ZUMA-3).

Tabel 8. Brexucabtagene autoleucel neurologische bijwerkingen: Incidentie, tijd tot eerste optreden en duur

Studie	Neurologische bijwerkingen incidentie	Neurologische bijwerkingen \geq Graad 3 incidentie	Mediane tijd tot eerste optreden	Mediane duur
ZUMA-2 en ZUMA-3	69%	32%	7 dagen (spreiding: 1 tot 262 dagen)	12 dagen (spreiding: 1 tot 708 dagen)

Axicabtagen-ciloleucel en brexucabtagene autoleucel

Er is beperkte ervaring met *axicabtagen-ciloleucel* en *brexucabtagene autoleucel* bij patiënten met lymfomen waarbij het centraal zenuwstelsel (CZS) is betrokken. Patiënten met een voorgeschiedenis van CZS-stoornissen, zoals insulten of cerebrovasculaire ischemie, kunnen een verhoogd risico lopen.

Er zijn behandelingsalgoritmen ontwikkeld om de neurologische bijwerkingen bij patiënten behandeld met één van de twee Kite producten te verlichten (zie Tabel 9 voor *axicabtagen-ciloleucel* en *brexucabtagene autoleucel* gerelateerde informatie).

Tabel 9. Axicabtagen-ciloleucel en brexucabtagene autoleucel: Gradering en behandeling van neurologische bijwerkingen//ICANS

Neurologische bijwerking (classificatie CTCAE 4.03)	Ondersteunende zorg	Gelijktijdig CRS ^c	Geen gelijktijdig CRS ^d	Follow-up
Graad 1				
<p>Voorbeelden zijn onder meer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Slaperigheid – lichte sufheid of loomheid. • Verwardheid – lichte desoriëntatie. • Encefalopathie – lichte beperking van ADL's. • Dysfasie – verstoort het communicatievermogen niet. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ondersteunende zorg conform standaardzorg binnen de instelling. • Neurologische status zorgvuldig bewaken. • Overweeg profylactische niet-sederende anti-epileptica, bijv. Levetiracetam. 	n.v.t.	n.v.t.	<p><u>Geen verbetering</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ondersteunende zorg voortzetten.
Graad 2				
<p>Voorbeelden zijn onder meer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Slaperigheid – matige beperking instrumentele ADL's. • Verwardheid – matige desoriëntatie. • Encefalopathie – beperking instrumentele ADL's. • Dysfasie – matige verstoring van het vermogen om spontaan te communiceren. • Insult(en). 	<ul style="list-style-type: none"> • Ononderbroken cardiale telemetrie en pulsoximetrie zoals geïndiceerd. • Controleer neurologische status zorgvuldig met een reeks neurologische onderzoeken, waaronder fundoscopie en Glasgow-comaschaal. Overweeg consult bij neurologie. • Maak hersenscans (bijv. MRI), voer een EEG en lumbaalpunctie (met openingsdruk) uit als er geen contra-indicaties zijn. • Overweeg profylactische niet-sederende anti-epileptica, b.v. levetiracetam. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab 8 mg/kg i.v., verspreid over 1 uur (800 mg niet overschrijden). • Herhaal tocilizumab zo nodig elke 8 uur bij non-respons op toediening intraveneus vocht of verhoging van extra zuurstof; maximaal 3 doses binnen 24 uur. Maximaal in totaal 4 doses indien er geen klinische verbetering in de tekenen en symptomen van CRS optreedt. • Indien binnen 24 uur na starten met tocilizumab geen verbetering optreedt, moet elke 6 uur 10 mg dexamethason^a i.v. worden toegediend. Stop met tocilizumab bij verbetering. 	<ul style="list-style-type: none"> • Elke 6 uur dexamethason 10 mg i.v. Gebruik van dexamethason voortzetten tot de bijwerking graad 1 of lager is, daarna afbouwen. 	<p><u>Verbetering</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandelen zoals hiervoor vermeld. • Gebruik van dexamethason voortzetten tot de bijwerking graad 1 of lager is, daarna afbouwen. <p><u>Geen verbetering</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandelen conform graad 3 (hierna).

Neurologische bijwerking (classificatie CTCAE 4.03)	Ondersteunende zorg	Gelijktijdig CRS ^c	Geen gelijktijdig CRS ^d	Follow-up
Graad 3				
<p>Voorbeelden zijn onder meer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Slaperigheid – apathie of stupor. • Verwardheid – ernstige desoriëntatie. • Encefalopathie – beperkende ADL's m.b.t. zelfzorg. • Dysfasie – ernstige sensorische of expressieve kenmerken, verstoort vermogen om te lezen, te schrijven of begrijpelijk te communiceren. 	<ul style="list-style-type: none"> • Conform graad 2. • Behandeling op MC of IC. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab toedienen conform graad 2. • Dien daarnaast 10 mg dexamethason i.v. toe bij de eerste dosis tocilizumab en herhaal de dosis elke 6 uur. Gebruik van dexamethason voortzetten tot de bijwerking graad 1 of lager is, daarna afbouwen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Elke 6 uur dexamethason 10 mg i.v. Gebruik van dexamethason voortzetten tot de bijwerking graad 1 of lager is, daarna afbouwen. 	<p><u>Verbetering</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandelen zoals hiervoor vermeld. • Gebruik van dexamethason voortzetten tot de bijwerking graad 1 of lager is, daarna afbouwen. <p><u>Geen verbetering</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandelen conform graad 4 (hierna).
Graad 4				
<ul style="list-style-type: none"> • Levensbedreigende gevolgen. • Dringende interventie geïndiceerd. • Noodzaak van beademing. • Overweeg cerebraal oedeem. 	<ul style="list-style-type: none"> • Conform graad 3. • Beademing kan nodig zijn. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab toedienen conform graad 2. • Dien daarnaast 1.000 mg methylprednisolon per dag i.v. toe bij de eerste dosis tocilizumab en continueer 1.000 mg methylprednisolon per dag i.v. gedurende 2 dagen; bij verbetering behandelen zoals hiervoor vermeld. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hoge dosis corticosteroiden: methylprednisolon^b 1.000 mg/dag i.v. gedurende 3 dagen; bij verbetering behandelen zoals hiervoor vermeld. 	<p><u>Verbetering</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandelen zoals hiervoor vermeld. • Gebruik van methylprednisolon voortzetten tot de bijwerking graad 1 of lager is, daarna afbouwen. <p><u>Geen verbetering</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overweeg driemaal daags 1.000 mg methylprednisolon i.v. of een alternatieve therapie^d.

a Of gelijkwaardige dosis methylprednisolon (1 mg/kg).

b Gelijkwaardige dosis dexamethason is 188 mg/dag.

c In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is vanwege een tekort dat vermeld staat op de door het Europees Geneesmiddelenbureau gepubliceerde tekortenlijst, moeten geschikte alternatieve maatregelen voor de behandeling van CRS in plaats van tocilizumab beschikbaar zijn voorafgaand aan de infusie.

d Geen gelijktijdige CRS: tocilizumab niet geïndiceerd.

7. MONITORING NA INFUSIE MET *AXICABTAGEN-CILOLEUCEL* OF *BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL*

Aanbevelingen na infusie met *axicabtagen-ciloleucel* of *brexucabtagene autoleucel*:

- Patiënten moeten gedurende de eerste 7 dagen na de infusie gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van mogelijk CRS, neurologische voorvallen en andere toxiciteiten.
- Artsen kunnen gedurende de eerste 7 dagen na infusie of bij de eerste tekenen of symptomen van CRS en/of neurologische voorvallen een ziekenhuisopname in overweging te nemen.
- Na de eerste 7 dagen na de infusie moet de patiënt worden gemonitord naar het oordeel van de arts.
- Voordat de patiënt wordt ontslagen, moet de arts de patiënt en familie/verzorger voldoende voorlichting en advies geven over de tekenen en symptomen van CRS en neurologische bijwerkingen om ervoor te zorgen dat zij deze snel kunnen identificeren (zie Sectie 8 over patiëntenvoorlichting).
- Patiënten moeten in de buurt van het gekwalificeerde behandelcentrum verblijven voor tenminste 4 weken na infusie, zodat ze gemonitord kunnen worden op tekenen en symptomen van CRS en neurologische bijwerkingen.
- Als de patiënten tekenen of symptomen van CRS of neurologische bijwerkingen ontwikkelen, moeten ze geïnstrueerd worden om onmiddellijk naar het gekwalificeerde behandelcentrum te gaan (of het dichtstbijzijnde ziekenhuis als reizen niet veilig wordt geacht) voor een evaluatie inzake ziekenhuisopname en behandeling, waaronder ondersteunende zorg en gebruik van tocilizumab en/of corticosteroïden.

Hieronder staat een controlelijst met een aantal tekenen en symptomen die de arts tijdens wekelijkse telefoongesprekken met de patiënt moet beoordelen. Deze controlelijst is niet uitputtend. Op basis van de onderstaande reacties, kan de arts naar eigen oordeel besluiten om de patiënt voor evaluatie langs te laten komen.

ALGEMEEN	JA	NEE
Heeft u koorts?		
Heeft u koude rillingen?		
Bent u misselijk of moet u braken?		
Heeft u moeite met slapen?		
Heeft u problemen met wakker blijven?		
Bent u licht in het hoofd of duizelig?		
Heeft u hoofdpijn?		
Heeft u verlies van evenwicht of coördinatie?		
Heeft u moeite met praten of spreekt u onduidelijk?		
Bent u verward of gedesoriënteerd?		
Maakt uw lichaam ongewone bewegingen?		
Bent u duizelig als u opstaat?		
Heeft u moeite met het begrijpen van cijfers of berekeningen maken?		
Heeft u moeite met schrijven?		
Bent u kortademig of ademt u snel?		
Heeft u moeite met ademen?		
Heeft u hartkloppingen?		
Bent u vermoeider dan u was voordat u de infusie met <i>axicabtagen-ciloleucel</i> of <i>brexucabtagene autoleucel</i> kreeg?		

8. BEGELEIDING VAN DE PATIËNT

Bespreek met de patiënt het risico van CRS en neurologische reacties. Vroegtijdige diagnose en juiste behandeling van CRS en neurologische bijwerkingen zijn van essentieel belang om levensbedreigende complicaties tot een minimum te beperken. Herinner de patiënt eraan dat hij/zij symptomen niet zelf mag behandelen. Instrueer patiënten om contact op te nemen met hun arts en/of onmiddellijk medische zorg in te schakelen als ze tekenen en symptomen krijgen die in verband worden gebracht met CRS en/of neurologische bijwerkingen zoals:

- Koorts (bijv. temperatuur hoger dan 38°C).
- Ademhalingsproblemen.
- Rillingen of trillen.
- Verwardheid.
- Verminderd bewustzijn.
- Insulten.
- Tremoren.
- Duizeligheid of licht in het hoofd.
- Ernstige misselijkheid, braken of diarree.
- Snelle of onregelmatige hartslag.
- Ernstige vermoeidheid of zwakte.

Verstrek de *axicabtagen-ciloleucel* en *brexucabtagene autoleucel* SOS-kaart aan de patiënt of aan de verzorger van de patiënt. Vertel de patiënt dat hij/zij de SOS-kaart altijd bij zich moet hebben en de SOS-kaart moet laten zien aan elke arts die betrokken is bij de behandeling van de patiënt.

Adviseer patiënten om na de infusie met *axicabtagen-ciloleucel* of *brexucabtagene autoleucel* minstens 4 weken in de buurt van een gekwalificeerde behandelcentra te blijven voor controle op tekenen en symptomen van CRS of neurologische bijwerkingen.

9. OPVOLGING VAN HET RISICO OP SECUNDAIRE MALIGNITEIT VAN T-CEL OORSPRONG

Patiënten die worden behandeld met Kite celtherapie producten kunnen secundaire maligniteiten van T-cel oorsprong ontwikkelen, mogelijk als gevolg van insertiemutagenese en moeten levenslang worden gecontroleerd.

Als er een maligniteit van T-cel oorsprong optreedt, moet Kite gecontacteerd worden om instructies te krijgen over hoe patiëntmonsters opgestuurd moeten worden voor testen. Neem contact op met NLMed.Info@gilead.com.

Kite zal u voorzien van informatie en begeleiden met betrekking tot de geïnformeerde toestemming van de patiënt en welke informatie van u gevraagd kan worden (bijv. medische geschiedenis, behandelresultaat, eerdere en huidige moleculaire analyses, histopathologie, cytogenetische en/of flowcytometrierapporten).

De patiëntmonsters kunnen het volgende omvatten:

- Bloed (perifere mononucleaire bloedcellen),
- Formaline-gefixeerd en paraffine ingebed (FFPE) tumorbiopt,
- Beenmergaspiraats,
- Formaline-gefixeerd en paraffine ingebed (FFPE) beenmergbiopt of DNA.

Deze monsters worden gebruikt om te testen of de T-cel maligniteit het gevolg is van insertiemutagenese als gevolg van behandeling met Kite celtherapie producten.

10. MELDING VAN BIJWERKINGEN

▼Deze geneesmiddelen zijn onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg kunnen ook bijwerkingen met betrekking tot *axicabtagen-ciloleucel* of *brexucabtagene autoleucel* direct melden aan de handelsvergunninghouder Kite Pharma EU B.V. via Safety_FC@gilead.com, naast het vastleggen van gegevens in de Cell Therapy Registry.

De informatie in deze gids wordt verstrekt door Kite, een onderdeel van Gilead, voor artsen die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten die *axicabtagen-ciloleucel* of *brexucabtagene autoleucel* krijgen. Voor meer exemplaren van het voorlichtingsmateriaal kunt u contact opnemen met Kite Medical Information via NLMed.Info@gilead.com. Zie ook de SmPCs van *axicabtagene-ciloleucel* of *brexucabtagene autoleucel* voor meer informatie.

11. REFERENTIES

Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124 (2):188-95.

AANTEKENINGEN

Zie de Samenvatting van de productkenmerken van *axicabtagen-ciloleucel* of *brexucabtagene autoleucel*, inclusief de bijsluiter en het voorlichtingsmateriaal voor artsen, te verkrijgen door contact op te nemen met Kite, een Gilead company, Medical Information, via NLMed.Info@gilead.com.

De Europese groep voor bloed- en mergtransplantatie (European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT) houdt een register bij voor de follow-up van patiënten die *axicabtagen-ciloleucel* of *brexucabtagene autoleucel* hebben gekregen. Aanvullende informatie is verkrijgbaar via: registryhelpdesk@ebmt.org.

BELANGRIJKE INFORMATIE VOOR ARTSEN

- Deze patiënt is behandeld met een product voor immunotherapie met gemodificeerde autologe T cellen dat kan leiden tot ernstige en zelfs fatale cytokine-release-syndroom en neurologische bijwerkingen. Het cytokine-release-syndroom kan zich in elk orgaan manifesteren.
- **WAARSCHUWING:** cytokine-release-syndroom en neurologische bijwerkingen. Zie de Samenvatting van de productkenmerken voor volledige informatie.

BELANGRIJKE INFORMATIE VOOR ARTSEN (vervolg)

- Monitor de patiënt op tekenen en symptomen van cytokine-release-syndroom en neurologische bijwerkingen.
- Zie het voorlichtingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg over de behandeling van cytokine-release-syndroom en neurologische bijwerkingen.
- **Neem onmiddellijk contact op met de arts van de patiënt voor meer informatie.**

YESCARTA[®]▼ (axicabtagen-ciloleucel)
Dispersie voor infusie

TECARTUS[®]▼ (brexucabtagene autoleucel)
Dispersie voor infusie

SOS-kaart

▼ Deze geneesmiddelen zijn onderworpen aan aanvullende monitoring.

Neem deze kaart mee als u naar het ziekenhuis of naar een andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, dan uw behandelaar gaat.

Vergeet niet om alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met wie u een afspraak hebt, te zeggen dat u wordt behandeld met een immunotherapie met autologe T cellen en LAAT ZE DEZE KAART ZIEN.

CONTACTGEGEVENS VAN MIJN BEHANDELAAR EN DATUM VAN INFUSIE

Naam van de behandelaar:

Telefoonnummer werk:

Telefoon buiten kantooruren:

Naam en telefoonnummer patiënt:

Product toegediend:

Schrijf de naam op van het toegediende product

Product lotnummer:

Datum van infusie:

BELANGRIJKE HERINNERINGEN VOOR PATIËNTEN

- Als u last heeft van ernstige misselijkheid, braken, diarree, moeheid, koorts of andere nieuw optredende symptomen, met name één van de symptomen op deze kaart, informeer dan onmiddellijk uw arts, uw behandelaar of een andere beschikbare behandelaar.
- Neem na de behandeling 2 keer per dag uw temperatuur op gedurende 3 tot 4 weken. Als uw temperatuur verhoogd is, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- Behandel deze symptomen niet zelf met zelfzorggeneesmiddelen of kruidenmiddelen/voedingssupplementen zonder goedkeuring van uw behandelaar.

BELANGRIJKE HERINNERINGEN VOOR PATIËNTEN (vervolg)

Schrijf de naam op van het toegediende product

kan ernstige bijwerkingen in verschillende delen van uw lichaam veroorzaken. Deze symptomen kunnen levensbedreigend of zelfs fataal zijn, en moeten onmiddellijk worden behandeld.

Symptomen die mild lijken, kunnen snel verergeren.

Symptomen kunnen vertraagd optreden, soms weken na uw infusie.

Voel u niet bezwaard om contact op te nemen met uw behandelaar. U bent hem/haar niet tot last.

Bel onmiddellijk uw behandelaar als u een van deze symptomen heeft

Neurologische bijwerkingen

- verwardheid
- moeite met praten
- moeite met gesprekken begrijpen
- tremoren (trillende armen of lichaamsdelen)
- onrust
- slaperiger zijn
- duizeligheid

Cytokine-release-syndroom

- koorts (bijv. temperatuur hoger dan 38°C)
- vermoeidheid
- kortademigheid
- lage urineproductie
- misselijkheid
- braken
- diarree
- onregelmatige hartslag