

**KYMRIAH[®] $1,2 \times 10^6$ – 6×10^8 cells
dispersie voor infusie
(tisagenlecleucel)**

versie 5, augustus 2022

Trainingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren

Product and therapeutische indicaties

- Tisagenlecleucel is een immunocellulaire therapie met autologe T-cellen die *ex vivo* genetisch gemodificeerd zijn door gebruik te maken van een lentivirale vector die voor een anti-CD19 chimere antigeenreceptor codeert (CAR)
- Tisagenlecleucel is geïndiceerd voor de behandeling van:
 - Pediatriche en jongvolwassen patiënten tot en met 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
 - Volwassen patiënten met een recidief of refractair folliculair lymfoom (FL) na twee of meer lijnen systemische therapie

Materialen verstrekt aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten

Het volgende materiaal wordt geleverd in het informatiepakket voor zorgverleners:

- Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC)
- Trainingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren
- Brief voor hematologen, intensivisten, verpleegkundig specialisten, CAR-T coördinatoren, neurologen, apothekers en celtherapie medewerkers
- Handleiding ontvangst en infusie

Het volgende materiaal wordt geleverd in het informatiepakket voor patiënten:

- De bijsluiter
- Patiëntenkaart
 - Een kaart die de patiënt altijd bij zich moet dragen
- Informatiefolder voor patiënten
 - Dit betreft instructies voor de patiënt en informatie voor hun beroepsbeoefenaren



**Redenen om behandeling met
tisagenlecleucel uit te stellen**

Stel infusie van tisagenlecleucel bij de patient uit in geval van:

Ernstige bijwerkingen van voorgaande chemotherapie (vooral pulmonaire bijwerkingen, cardiale bijwerkingen of hypotensie) die nog niet zijn verdwenen

Actieve ongecontroleerde infectie

Actieve graft-versus-hostziekte (GVHD)

Significante klinische achteruitgang van leukemie of lymfoom na chemotherapie voor lymfocytendepletie



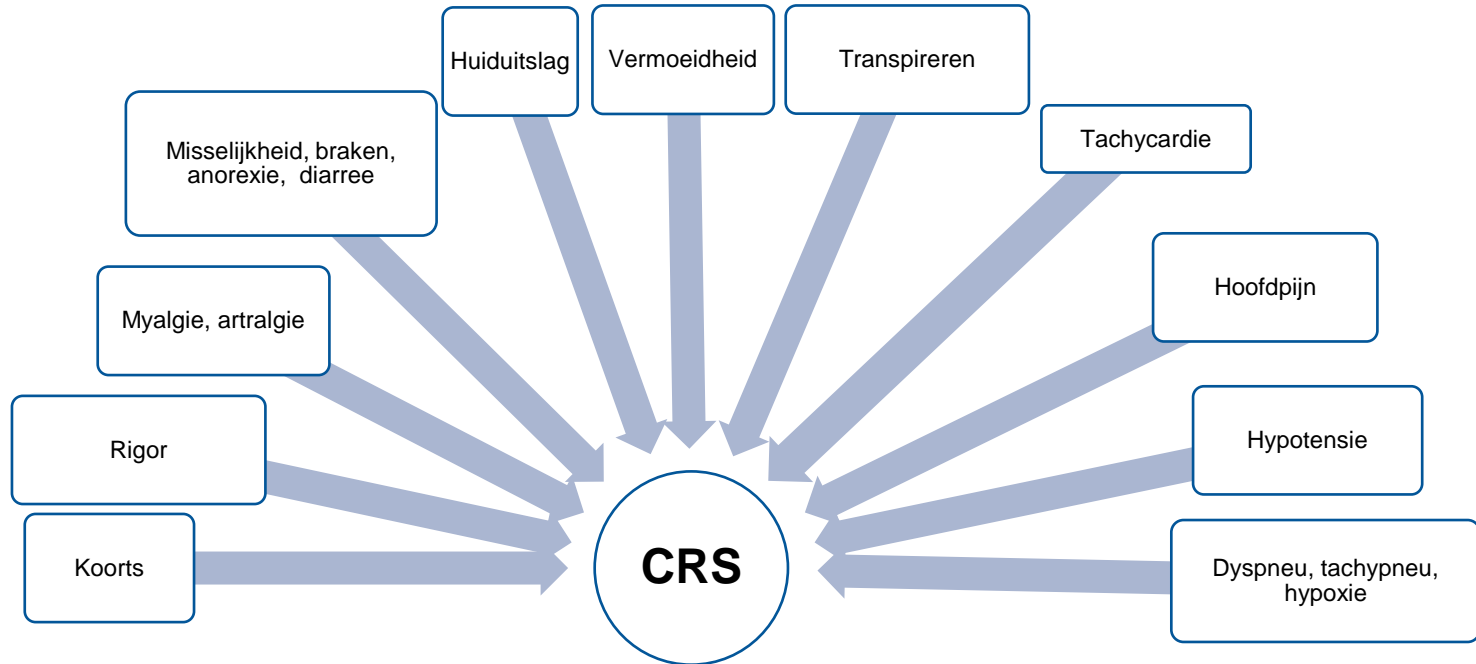
**Cytokine-‘release’-syndroom (CRS)
gerelateerd aan tisagenlecleucel**

Cytokine-‘release’-syndroom (CRS)

- CRS is een systemische ontstekingsreactie dat geassocieerd is met tisagenlecleucel celproliferatie, activering en het doden van tumorcellen
- CRS, waaronder levensbedreigende en fatale gevallen, is frequent waargenomen na infusie met tisagenlecleucel
 - Bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met r/r B-cel ALL (ELIANA-onderzoek, n=79): 77% van de patiënten ontwikkelde CRS van enige graad (volgens gradatiecriteria van Penn) en 48% ontwikkelde graad 3 of 4 CRS
 - Volwassen patiënten met r/r DLBCL (JULIET-onderzoek, n=115): 57% van de patiënten ontwikkelde CRS van enige graad (volgens gradatiecriteria van Penn) en 23% ontwikkelde graad 3 of 4 CRS
 - Volwassen patiënten met r/r FL (ELARA-onderzoek, n=97): 50% van de patiënten ontwikkelde CRS van enige graad (volgens gradatiecriteria van Lee) en geen patiënt ontwikkelde graad 3 of 4 CRS
- In bijna alle gevallen trad CRS op tussen 1 en 10 dagen (mediaan 3 dagen) na infusie met tisagenlecleucel bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL, tussen 1 en 9 dagen (mediaan 3 dagen) bij volwassen patiënten met DLBCL en tussen 1 en 14 dagen (mediaan 4 dagen) bij volwassen patiënten met FL
- De mediane tijd tot herstel van CRS was 8 dagen bij patiënten met B-cel ALL, 7 dagen bij patiënten met DLBCL en 4 dagen bij patiënten met FL
- Patiënten met CRS moeten mogelijk opgenomen worden op de intensive care voor ondersteunende zorg

ALL, Acute lymfoblastaire leukemie; DLBCL, Diffuus grootcellig B cellymfoom; FL, Folliculair lymfoom; r/r, recidiverende/refractaire.

CRS tekenen en symptomen: patiëntpresentatie



Diagnose op basis van klinische tekenen en symptomen¹⁻³

CRS, cytokine-'release'-syndroom.

Referenties: 1. Lee DW et al 2019; 2. Smith LT, et al., 2017; 3. Kymriah SmPC 2022

CRS-geïnduceerde orgaantoxiciteit en geassocieerde bijwerkingen

| | |
|--|---|
| Hepatisch | <ul style="list-style-type: none">• leverschade: verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT), verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) en hyperbilirubinemie |
| Renaal | <ul style="list-style-type: none">• Acute nierschade en nierfalen, hiervoor is mogelijk dialyse nodig |
| Respiratoir | <ul style="list-style-type: none">• Respiratoir falen, pulmonair oedeem, hiervoor is mogelijk intubatie en mechanische beademing nodig |
| Cardiaal | <ul style="list-style-type: none">• Aritmie• Hartfalen |
| Vasculair | <ul style="list-style-type: none">• Hypotensie• Capillairleksyndroom |
| Hematologische aandoeningen waaronder cytopeniën >28 dagen na infusie met tisagenlecleucel | <ul style="list-style-type: none">• Leukopenie, neutropenie, trombocytopenie en/of anemie• Let op: Myeloïde groeifactoren, in het bijzonder granulocyt-macropaagkoloniestimulerende factor (granulocyte macrophage-colony stimulating factor; GM-CSF), kunnen CRS-symptomen verslechteren en worden niet aanbevolen tijdens de eerste 3 weken na tisagenlecleucel-infusie of tot CRS is verdwenen |

CRS, cytokine-'release'-syndroom.

CRS-geïnduceerde orgaantoxiciteit en geassocieerde bijwerkingen (vervolg)

Coagulopathie met hypofibrinogenemie

- Diffuse intravasale stolling (DIS) met lage fibrinogeenspiegels
- Kan resulteren in bloedingen

Hemofagocytair lymfocytair/ macrofagenactivatiesyndroom (HLH/MAS)

- **Let op:** Ernstige CRS en HLH/MAS kunnen overlappende pathologieën, klinische manifestaties en laboratoriumprofielen hebben
- **Let op:** Wanneer HLH of MAS voorkomen als gevolg van tisagenlecleucel, behandel dan volgens het CRS-management algoritme. Voor late begin, tocilizumab refractaire HLH/MAS, overweeg andere anti-cytokine- en anti-T-celtherapieën volgens procedures en gepubliceerde richtlijnen

Risicofactoren voor ernstige CRS in ALL, DLBCL en FL patiënten

Patiënten tot en met de leeftijd van 25 jaar met r/r B-cel ALL

| | |
|-------------------------------|--|
| Tumorlast voor infusie | <ul style="list-style-type: none">• Hoge tumorlast voorafgaand aan infusie, ongecontroleerde of toenemende tumorlast na chemotherapie voor lymfocytendepletie kan worden geassocieerd met ernstig CRS• Voorafgaand aan toediening van tisagenlecleucel moet worden geprobeerd om hoge tumorlast bij de patiënt te verminderen en onder controle te houden. |
| Infectie | <ul style="list-style-type: none">• Actieve infectie kan het risico op ernstige CRS vergroten• Infecties kunnen ook optreden gedurende CRS en kunnen het risico op fatale <u>uitkomst</u> verhogen• <u>Vóór</u> de toediening van tisagenlecleucel moet geschikte profylactische en therapeutische behandeling voor infecties worden gegeven en volledig herstel van bestaande infecties moet zijn vastgesteld |
| Begin van koorts | <ul style="list-style-type: none">• Het vroegtijdig optreden van koorts kan samengaan met ernstige CRS |
| Begin van CRS | <ul style="list-style-type: none">• Het vroegtijdig optreden van CRS kan samengaan met ernstige CRS |

Volwassen patiënten met r/r DLBCL

| | |
|--|--|
| Tumorlast voorafgaand aan infusie | <ul style="list-style-type: none">• Hoge tumorlast kan worden geassocieerd met ernstig CRS |
|--|--|

Volwassen patiënten met r/r FL

- Geen risicofactoren voor ernstig CRS werden gevonden bij volwassen patiënten met r/r FL. Geen patiënten ontwikkelden ernstig CRS in het ELARA klinische onderzoek.

ALL acute lymfoblastaire leukemie; CRS, cytokine-'release'-syndroom, difuus grootcellig B cellymfoom; FL, folliculair lymfoom, , r/r *recidiverend of refractair*.

Monitoren van CRS

- Patiënten moeten gedurende de eerste 10 dagen na infusie dagelijks gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van mogelijk CRS, neurologische voorvallen en andere toxiciteiten.
- Artsen moeten ziekenhuisopname overwegen gedurende de eerste 10 dagen na de infusie of wanneer de eerste tekenen/symptomen van CRS 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 (op minder dan 2 uur reisafstand) van een gekwalificeerd behandelcentrum te blijven gedurende ten minste 4 weken na de infusie.

CRS, cytokine-'release'-syndroom.

Behandeling van CRS

- CRS moet behandeld worden op basis van klinische presentatie en volgens het algoritme voor behandeling van door tisagenlecleucel veroorzaakte CRS, zoals beschreven in de SmPC en in de volgende dia's
- Bij alle indicaties moet geschikte profylactische en therapeutische behandeling voor infecties worden gegeven. Elke bestaande infectie moet volledig verholpen zijn.
- Infecties kunnen ook optreden tijdens CRS en kunnen het risico op een fatale afloop verhogen.
- Patiënten met een medisch relevante hartfunctiestoornis moeten behandeld worden volgens standaarden van intensieve zorg en maatregelen zoals echocardiografie moeten worden overwogen

CRS, cytokine-'release'-syndroom; SmPC, Samevatting vn de productkenmerken.

Behandeling van CRS (vervolg)

- Therapie gericht tegen IL-6 zoals tocilizumab* wordt toegediend voor matig of ernstig tisagenlecleucel-gerelateerde CRS. Eén dosis tocilizumab per patiënt moet ter plekke beschikbaar zijn. Binnen 8 uur moet er toegang zijn tot extra doses tocilizumab, zoals beschreven in de productinformatie
 - In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is vanwege een tekort dat is vermeld in de Tekorten Catalogus van het Europees Geneesmiddelenbureau, moet het behandelcentrum toegang hebben tot alternatieve maatregelen voor tocilizumab om CRS te behandelen.
- Vanwege het bekende lymfolytische effect van corticosteroïden*:
 - Gebruik geen corticosteroïden als pre-medicatie behalve in levensbedreigende situaties
 - Vermijd het gebruik van corticosteroïden na infusie behalve in levensbedreigende situaties of volgens het CRS-management algoritme
- Tumornecrosefactorantagonisten (TNF-blokkers) worden niet aanbevolen voor tisagenlecleucel-gerelateerd CRS

CRS, cytokine-'release'-syndroom.; IL, interleukine.

* Tisagenlecleucel expansie en persistentie houdt aan na toediening van tocilizumab en corticosteroïden

Behandelingsalgoritme voor tisagenlecleucel-gerelateerde CRS

| Ernst van CRS | Symptomatische Behandeling | Tocilizumab | Corticosteroiden |
|--|---|---------------------|---------------------|
| Lichte symptomen die alleen symptomatische behandeling vereisen, bijv. <ul style="list-style-type: none">- lichte koorts- vermoeidheid- anorexia | Sluit andere oorzaken uit (bijv. infectie) en behandel specifieke symptomen met, bijvoorbeeld, antipyretica, anti-emetica, anti-analgetica, enz. Indien neutropenie optreedt, dien antibiotica toe volgens de lokale richtlijnen | Niet van toepassing | Niet van toepassing |

CRS, cytokine release syndrome.

Behandelingsalgoritme voor tisagenlecleucel-gerelateerde CRS (vervolg)

| Ernst van CRS | Symptomatische Behandeling | Tocilizumab | Corticosteroiden |
|--|---|---|--|
| <u>Symptomen die matige interventie vereisen:</u> - <u>hoge koorts</u> - <u>hypoxie</u> - <u>lichte hypotensie</u> | <u>Antipyretica, zuurstof, intraveneuze vloeistoffen en/of lagedosis-vasopressoren naar behoefte.</u> <u>Behandel andere orgaantoxiciteiten volgens de lokale richtlijnen</u> | <u>Als er geen verbetering is na symptomatische behandeling, dien dan tocilizumab intraveneus gedurende 1 uur toe:</u> | <u>Als er geen verbetering is binnen 12-18 uur na tocilizumab, dien dan een dagelijkse dosis van 2 mg/kg intraveneus methylprednisolon (of equivalent) toe totdat vasopressor en zuurstof niet langer nodig zijn, bouw dan af*</u> |
| <u>Symptomen die agressieve interventie vereisen:</u> - <u>hypoxie die zuurstofsuppletie met een hoge stroomsnelheid vereist of</u> - <u>hypotensie die een hoge dosis of meerdere vasopressoren vereist</u> | <u>Zuurstof met een hoge stroomsnelheid</u> <u>Intraveneuze vloeistoffen en hoge-dosis-vasopressoren.</u> <u>Behandel andere orgaantoxiciteiten volgens de lokale richtlijnen</u> | - <u>8 mg/kg (max. 800 mg) bij lichaamsgewicht ≥ 30 kg</u> - <u>12 mg/kg bij lichaamsgewicht < 30 kg</u> | <u>Als er geen verbetering is, dan elke 8 uur (max. in totaal 4 doses)* herhalen</u> |
| <u>Levensbedreigende symptomen:</u> - <u>hemodynamische instabiliteit ondanks intraveneuze vloeistoffen en vasopressoren</u> - <u>verergering van ademnood</u> - <u>snelle klinische verslechtering</u> | <u>Mechanische ventilatie</u> <u>Intraveneuze vloeistoffen en hoge-dosis-vasopressoren</u> <u>Behandel andere orgaantoxiciteiten volgens de lokale richtlijnen</u> | <u>Als er geen verbetering is, dan elke 8 uur (max. in totaal 4 doses)* herhalen</u> | |

* Als er geen verbetering optreedt na tocilizumab en steroïden, overweeg dan andere anti-cytokine- en anti-T-celtherapieën volgens het institutionele beleid en de gepubliceerde richtlijnen.

Alternatieve strategieën voor de beheerbehandeling van het cytokine 'release' syndroom kunnen worden geïmplementeerd op basis van bijpassende institutionele of academische richtlijnen.



Neurologische bijwerkingen gerelateerd aan tisagenlecleucel

Neurologische bijwerkingen

- Neurologische bijwerkingen, in het bijzonder encefalopathie, verwarde toestand of delier, treden frequent op na infusie van tisagenlecleucel en kunnen ernstig of levensbedreigend zijn. Andere klinische manifestaties omvatten verminderd bewustzijn, epileptische insulten, afasie en spraakstoornissen
 - Bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met r/r B-cel ALL (ELIANA-onderzoek, n=79): manifestaties van encefalopathie en/of delier van alle graden kwamen voor bij 39% van de patiënten en van graad 3 of 4 bij 13 % van de patiënten binnen 8 weken na infusie
 - Bij volwassen patiënten met r/r DLBCL (JULIET-onderzoek, n=115): manifestaties van encefalopathie en/of delier van alle graden kwamen voor bij 20% van de patiënten en van graad 3 of 4 bij 11% van de patiënten binnen 8 weken na infusie van tisagenlecleucel
 - Bij volwassen patiënten met r/r FL (ELARA-onderzoek, n=97): manifestaties van encefalopathie en/of delier van alle graden kwamen voor bij 9 % van de patiënten en van graad 3 of 4 bij 1 % van de patiënten binnen 8 weken na infusie
 - Encefalopathie is een dominant kenmerk van het immuuneffectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS), een nieuwe term die in gebruik wordt genomen tijdens deze studie die werd gemeld bij 4% van de patiënten in alle graden en bij 1% van de patiënten in graad 3 of 4, allemaal binnen 8 weken na infusie

ALL acute lymfoblastaire leukemie; CRS, cytokine-'release'-syndroom; DLBCL, diffuus grootcellig B cellymfoom; FL, folliculair lymfoom, r/r recidiverend of refractair.

Neurologische bijwerkingen (vervolg)

- De meeste neurologische bijwerkingen traden op binnen 8 weken na infusie van tisagenlecleucel en waren tijdelijk van aard
 - Mediane duur tot het optreden*: 8 dagen voor B-cel ALL, en 6 dagen voor DLBCL en 9 dagen voor FL
 - Mediane duur tot verdwijnen: 7 dagen voor B-cel ALL, en 13 dagen voor DLBCL en 2 dagen voor FL
- Neurologische bijwerkingen kunnen zich gelijktijdig met CRS, na het verdwijnen van CRS of in afwezigheid van CRS voordoen.

ALL acute lymfoblastaire leukemie; CRS, cytokine-'release'-syndroom; DLBCL, diffuus grootcellig B cellymfoom; FL, folliculair lymfoom, r/r recidiverend of refractair.

*Mediane duur tot het optreden van de eerste neurologische bijwerkingen op enige tijd na infusie

Monitoren van neurologische bijwerkingen

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

CRS, cytokine- 'release- syndroom

Evaluatie en voorlichting aan patiënt en/of ouders/verzorgers over neurologische bijwerkingen

- Bij patiënten met neurologische bijwerkingen moet verdere diagnostiek plaatsvinden en moeten behandeld worden afhankelijk van de onderliggende pathofysiologie en in overeenstemming met lokale standaardzorg
- Evaluatie en beoordeling van neurologische bijwerkingen kunnen zijn: een neurologische beoordeling en evaluatie van neurologische domeinen zoals bewustzijnsniveau, motorische symptomen, toevallen en tekenen van verhoogde intracraniale druk/hersenoedeem¹
- De patiënt dient te worden gecontroleerd op infecties en in sommige gevallen infecties die laat optreden. Patiënten met neurologische voorvallen moeten diagnostisch worden onderzocht op opportunistische infecties van het centrale zenuwstelsel (CZS) en moeten worden behandeld afhankelijk van de onderliggende pathofysiologie en in overeenstemming met de lokale zorgstandaard
- Als een neurologische bijwerking gelijktijdig optreedt met CRS, raadpleeg dan het CRS behandelalgoritme
- Overweeg medicatie tegen epileptische insulden (bijv. levetiracetam) bij patiënten met een hoog risico (voorgeschiedenis van epileptisch insult) of dien toe in geval van een epileptisch insult
- Voor encefalopathie, delier of gerelateerde voorvallen: passende behandeling en ondersteunende zorg moet ingezet worden in overeenstemming met lokale standaardzorg. Overweeg een kortdurende corticosteroïdenkuur bij verergering van de bijwerking

CRS, cytokine- 'release- syndroom

1. Lee DW, et al. 2019



Voorlichting van de patiënt/verzorgger

Voorlichting aan patiënt en/of ouders/verzorgers

Artsen moeten 3 materialen verstrekken aan de patiënt en/of ouders/verzorgers: de bijsluiter van tisagenlecleucel, de patiënteninformatiefolder van tisagenlecleucel en de patiëntenkaart. Bekijk deze materialen in detail met de patiënt en/of ouders/verzorgers, en vul de patiëntenkaart in.

Patiënten en/of ouders/verzorgers moeten de bijsluiter lezen en bewaren. Neem de bijsluiter samen met de patiënt en/of ouders/verzorgers door.

Patiënten en/of ouders/verzorgers moeten de patiënteninformatiefolder van tisagenlecleucel lezen en bewaren om ze te herinneren aan de tekenen en symptomen van CRS en neurologische bijwerkingen, die directe medische hulp vereisen.

Patiënten en/of ouders/verzorgers moeten de patiëntenkaart van tisagenlecleucel helemaal lezen en patiënten moeten de kaart altijd bij zich dragen en laten zien aan iedere arts of zorgverlener bij wie ze komen

CRS, cytokine-'release'-syndroom; SmPC, samenvatting van de productkenmerken.

Voorlichting aan patiënt en/of ouders/verzorgers

(vervolg)

Instrueer patiënten en/of ouders/verzorgers over het risico op CRS en neurologische bijwerkingen en adviseer ze contact op te nemen met hun zorgverlener als ze tekenen of symptomen hebben die gerelateerd zijn aan CRS of neurologische bijwerkingen

Patiënten moeten in de nabijheid (d.w.z. op minder dan 2 uur reisafstand) van een gekwalificeerd behandelcentrum blijven gedurende ten minste 4 weken na de infusie met tisagenlecleucel,

Informeer patiënten en/of ouders/verzorgers dat ze gedurende de eerste 10 dagen na infusie dagelijks gecontroleerd moeten worden op tekenen en symptomen van mogelijk CRS, neurologische voorvallen en andere toxiciteiten en mogelijk in het ziekenhuis moeten blijven in verband met bijwerkingen

Patiënten moeten geadviseerd worden om 2 keer per dag hun temperatuur op te nemen gedurende 3-4 weken na toediening van tisagenlecleucel. Als hun temperatuur verhoogd is, moeten ze onmiddellijk hun arts raadplegen

Tisagenlecleucel kan neurologische problemen veroorzaken zoals veranderd of verminderd bewustzijn, verwardheid of epileptische aanvallen in de 8 weken na infusie. Patiënten mogen niet autorijden, zware machines besturen of deelnemen aan activiteiten waarbij men alert moet zijn

Patiënten mogen geen bloed, organen, weefsel en cellen doneren

CRS, cytokine-'release'-syndroom.

Voorlichting aan patiënt en/of ouders/verzorgers

(vervolg)

Informeer patiënten en/of ouders/verzorgers dat tisagenlecleucel mogelijk niet goed kan worden geproduceerd en dat er geen infusie kan worden gegeven als het eindproduct buiten de specificities valt ('out-of-specification', OOS). In sommige gevallen kan een tweede productie van tisagenlecleucel worden geprobeerd. In het geval van OOS kan het eindproduct soms toch worden gegeven op verzoek van de arts, indien de voordelen opwegen tegen de risico's

Informeer patiënten en/of ouders/verzorgers over de mogelijke noodzaak van een overbruggingsbehandeling om de onderliggende ziekte te stabiliseren, en de gerelateerde bijwerkingen, gedurende de periode dat tisagenlecleucel geproduceerd wordt en voordat tisagenlecleucel kan worden toegediend.

Informeer patiënten en/of ouders/verzorgers over het risico op progressie van de ziekte gedurende de periode dat tisagenlecleucel geproduceerd wordt

CRS, cytokine-'release'-syndroom.



**Tisagenlecleucel:
Register en melden van bijwerkingen**

Register

- Zorgverleners moeten hun patiënten aanbieden om zich na behandeling met tisagenlecleucel in te laten schrijven in het CAR-T-register dat bijgehouden wordt door EBMT, voor adequate opvolging m.b.t. veiligheid en werkzaamheid tot 15 jaar na infusie
- Zorgverleners moeten bijwerkingen melden bij het EBMT en tegelijk wordt aangemoedigd om dezelfde bijwerking te melden aan Novartis of het Lareb, als verband met tisagenlecleucel wordt vermoed
- Let op, bij het melden van bijwerkingen moeten zorgverleners altijd het individuele tisagenlecleucel batchnummer vermelden

Melden van bijwerkingen

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

▼ Dit geneesmiddel is 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.

- Bijwerkingen kunnen ook gemeld worden bij Novartis Pharma B.V. | E-mail: bijwerkingen.nederland@novartis.com.

Informatie en aanvragen van risicominimalisatiematerialen

- U kunt het materiaal voor patiënten opvragen bij de medische informatiedienst van Novartis Oncology | Telefoon: 088-04 52 555 | E-mail: info.oncologie@novartis.com
- Het materiaal is online beschikbaar op www.novartis.nl/medicijnen/rmm/kymriah
- Aanvullende informatie betreffende tisagenlecleucel is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.



**Onsuccesvolle productie of product valt
buiten de specificaties**

Overzicht van het leveringsproces van product buiten specificaties

- In sommige gevallen kan het mogelijk zijn dat tisagenlecleucel niet geproduceerd kan worden of dat niet voldaan kan worden aan de criteria voor vrijgifte vanwege patiëntfactoren of onsuccesvolle productie
- In het geval dat het product niet geproduceerd kan worden of het product buiten de specificaties valt ('out-of-specification'), wordt de behandelende beroepsbeoefenaar zo vroeg mogelijk geïnformeerd door Novartis in overeenstemming met sectie 11.5 van deel 4 van de Good Manufacturing Practice (GMP)-richtlijn specifiek voor 'Advanced Therapy Medicinal Products' (ATMPs), zodat de juiste maatregelen voor de veiligheid van de patiënt kunnen worden genomen
- In het geval dat een batch van tisagenlecleucel buiten de specificaties blijkt te vallen, zal Novartis een beoordeling uitvoeren van de verwachte effectiviteit en veiligheidsrisico's op dit specifieke kwaliteitsdefect. Bij de risicobeoordeling wordt rekening gehouden met eerdere klinische ervaring met infusie van tisagenlecleucel in klinische studies en commercieel gebruik en gepubliceerde literatuur. Belangrijk is dat de beoordeling geen aanbevelingen voor infusie geeft, maar dat het bedoeld is om de behandelende arts te informeren over de verwachte risico's die samenhangen met een mogelijke infusie van deze specifieke batch

Overzicht van het leveringsproces van product buiten specificaties (vervolg)

- De risicobeoordeling van Novartis wordt meegedeeld aan de behandelende arts, waarmee de arts een onafhankelijke evaluatie van de risico-batenverhouding van deze batch kan uitvoeren. De arts kan vragen om het product te verstrekken, tegen afweging van de beschikbare alternatieven, zoals andere behandelingen, of herproductie van een nieuwe batch aanvragen (waarbij indien mogelijk rekening wordt gehouden met de medische status van de patiënt)



Bedankt

Referenties

Referenties

1. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):625-638. doi:10.1016/j.bbmt.2018.12.758Smith LT, Venella K. *Clin J Oncol Nurs.* 2017;21(2):29-34.
2. Smith L, Venella K. Cytokine release syndrome: Inpatient care for side effects of CAR T-cell therapy [published correction appears in Vol. 21, No. 6, p. 698]. *Clin J Oncol Nurs.* 2017;21(2 Suppl):29-34. doi:10.1188/17.CJON.S2.29-34.
3. Kymriah Samenvatting van Productkenmerken, zie www.novartis.nl/medicijnen/kymriah

Handleiding ontvangst en infusie Kymriah (tisagenlecleucel)

Risicominimalisatie-materiaal van tisagenlecleucel voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die het product ontvangen, bewaren, transporteren, prepareren voor toediening en toedienen.

Versie 6, augustus 2022

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om de risico's van tisagenlecleucel te beperken of te voorkomen. Het materiaal is goedgekeurd door het college ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Samenvatting

Deze handleiding bevat informatie om het risico op een verminderde levensvatbaarheid van de cellen in het geneesmiddel te beperken of voorkomen en beschrijft:

- Indicaties van tisagenlecleucel
- Aankomst, ontvangst en bewaren van tisagenlecleucel
- Hanteren van tisagenlecleucel
- Voorbereiding voor infusie
- Ontdooien van tisagenlecleucel
- Toediening van tisagenlecleucel

Indicaties van tisagenlecleucel

- Tisagenlecleucel is geïndiceerd voor de behandeling van:
 - Pediatrische en jongvolwassen patiënten tot en met 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.
 - Volwassen patiënten met een recidief of refractair folliculair lymfoom (FL) na twee of meer lijnen systemische therapie.

Aankomst, ontvangst en bewaring van tisagenlecleucel

Zie voor uitgebreide instructie met betrekking tot de ontvangst en opslag van tisagenlecleucel pagina 5-7 van deze handleiding.

- Tisagenlecleucel is een celdispersie en wordt geleverd in één of meer infuuszakken met een patiëntspecifiek etiket. Het wordt direct naar de cryo-opslagfaciliteit van het behandelingscentrum verstuurd in een container voor Cryogene opslag in de dampfase van vloeibare stikstof.
- Controleer het aantal zakken dat is ontvangen voor de benodigde dosis van tisagenlecleucel aan de hand van het batchcertificaat van de QP of 'Certificate of Conformance'.
- Controleer of er tijdens transport geen temperatuurafwijkingen zijn geweest in de online datalogger.
- Haal het product uit de container voor Cryogene opslag.

- Open de secundaire verpakking slaag, inspecteer het product en noteer de donatie-identificatienummer (DIN) of afarese-ID.
- Bewaar de infuuszak(ken) beneden -120°C, bijv. in een cryogene opslagcontainer in de dampfase van vloeibare stikstof. Zorg ervoor dat tisagenlecleucel wordt bewaard in een beschermende container die is gevalideerd, in een cryogene opslagcontainer volgens procedures om risico's omtrent de integriteit van de infuuszak uit te sluiten.

Hanteren van tisagenlecleucel

- Tisagenlecleucel wordt geproduceerd op basis van autoloog bloed van de patiënt, afgenomen door middel van leukaferese. Het leukaferesemateriaal van de patiënt en tisagenlecleucel kunnen een risico hebben op het overbrengen van besmettelijke virussen op beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die het product hanteren.
- Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten geschikte voorzorgsmaatregelen nemen (het dragen van handschoenen en een veiligheidsbril) bij het hanteren van leukaferesemateriaal of tisagenlecleucel om mogelijke overdracht van infectieziekten te vermijden.
- Tisagenlecleucel moet binnen de instelling worden getransporteerd in gesloten, onbreekbare, lekvrije containers. Niet bestralen (X-ray).
- Al het materiaal dat in aanraking is geweest met tisagenlecleucel (vast en vloeibaar afval), moet gehanteerd en afgevoerd worden als mogelijk besmettelijk afval, in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor het hanteren van biologisch afval.

Het wordt aanbevolen om tisagenlecleucel toe te dienen binnen 2 tot 14 dagen na voltooiing van de chemotherapie voor lymfocytendepletie voor de B-cel ALL- en DLBCL-indicaties. Het wordt aanbevolen om tisagenlecleucel toe te dienen 2 tot 6 dagen na voltooiing van de chemotherapie voor lymfocytendepletie voor de FL indicatie. Voordat het product klaargemaakt wordt voor infusie moet bevestigd worden dat de patiënt tisagenlecleucel kan ontvangen.

Voorbereiding voor infusie

- Voorafgaand aan het prepareren van tisagenlecleucel moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de essentiële unieke patiëntgegevens op de infuuszak(ken). Kymriah is uitsluitend voor autoloog gebruik.

Het moment van het ontdooien van tisagenlecleucel en het toedienen van de infusie moeten gecoördineerd worden. De aanvangstijd van infusie moet vooraf worden bevestigd en moet afgestemd worden op de benodigde tijd voor ontdooien, zodanig dat tisagenlecleucel beschikbaar is voor infusie wanneer de patiënt daar klaar voor is.

Zodra tisagenlecleucel is ontdooid en op kamertemperatuur (20°C-25°C) is, moet het binnen 30 minuten worden geïnfundeed, inclusief eventuele onderbrekingen tijdens infusie, om de maximale levensvatbaarheid van het product te behouden.

- Tocilizumab en noodapparatuur moeten voor elke patiënt beschikbaar zijn voorafgaand aan infusie en tijdens de herstelperiode. Het behandelingscentrum moet binnen 8 uur toegang hebben tot extra doses tocilizumab. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is vanwege een tekort dat is vermeld in de Tekorten Catalogus van het Europees Geneesmiddelenbureau, moeten voorafgaand aan de infusie geschikte alternatieve maatregelen voor tocilizumab voor de behandeling van CRS beschikbaar zijn.

Ontdooien van tisagenlecleucel

Een dosis bestaat uit één of meer infuuszakken. Als meer dan één infuuszak ontvangen is voor de dosis, dan mag de volgende infuuszak pas ontdooid worden nadat de inhoud van de vorige zak geïnfundeerd is.

Tisagenlecleucel niet ontdooien tot gebruik.

- Controleer de infuuszak vóór het ontdooien op scheuren of barsten. Plaats de infuuszak in een tweede, steriele zak gedurende het ontdooien om de insteekopeningen te beschermen tegen contaminatie en om verlies te vermijden in het onwaarschijnlijke geval van een lekkende infuuszak.
- Als de infuuszak beschadigd lijkt of lekt, mag de inhoud niet geïnfundeerd worden en moet deze verwijderd worden volgens de lokale procedures voor het hanteren van biologisch afval. Bel de Novartis Customer Service Centre via tel: +800 100 10 100 en neem contact op met Novartis Nederland Quality afdeling (qa.phnlar@novartis.com) om hen op de hoogte te stellen van het probleem van het product.
- Ontdooi tisagenlecleucel bij 37°C, gebruikmakend van een waterbad of een droge ontdooimethode tot er geen ijs meer zichtbaar is in de infuuszak.
 - Haal de infuuszak onmiddellijk uit het ontdooiapparaat en bewaar deze op kamertemperatuur (20°C-25°C) tot het moment van infusie.
 - Zodra een infuuszak 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.
 - Tisagenlecleucel mag niet gemanipuleerd worden. Tisagenlecleucel mag niet gewassen worden (gecentrifugeerd en geresuspendeerd worden in nieuwe media) vóór de infusie.
 - Er kan verminderde levensvatbaarheid van de cellen in tisagenlecleucel zijn als gevolg van onjuiste behandeling van het geproduceerde product, inclusief transport, opslag als aanvulling op ontdooien en wachttijd voorafgaand aan infusie. Dit kan van invloed zijn op het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van tisagenlecleucel.

Toediening van tisagenlecleucel

- De identiteit van de patiënt moet gecontroleerd worden en overeenkomen met de essentiële unieke patiëntgegevens op de infuuszak.
- Tisagenlecleucel moet worden toegediend als een intraveneuze infusie via latexvrije infuuslijnen met een snelheid van ongeveer 10 tot 20 ml per minuut onder invloed van zwaartekracht. Gebruik GEEN leukocytendepletiefilter.
- Als het toe te dienen volume van tisagenlecleucel ≤ 20 ml is, kan intraveneuze 'bolus' injectie worden gebruikt als alternatieve toedieningsmethode.
- Er moet gebruik worden gemaakt van een steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie om de lijnen te vullen voorafgaand aan infusie en om ze na afloop te spoelen.
- Infundeer de volledige inhoud van de infuuszak(ken). Spoel de infuuszak met 10 tot 30 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie terug om er zeker van te zijn dat de patiënt zoveel mogelijk cellen toegediend krijgt.

Herhaal de stappen van het ontdooien en toedienen opeenvolgend zoals hierboven beschreven voor iedere extra infuuszak van tisagenlecleucel die ontvangen is.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

▼ Dit geneesmiddel is 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.

Bijwerkingen kunnen ook gemeld worden bij Novartis Pharma B.V. via bijwerkingen.nederland@novartis.com.

Informatie en aanvragen van risicominimalisatie-materialen

U kunt extra materiaal opvragen bij de medische informatiedienst van Novartis Oncology, te bereiken via telefoonnummer 088-04 52 555 of via info.oncologie@novartis.com.

Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op www.novartis.nl/medicijnen/rmm/kymriah.

Aanvullende informatie betreffende tisagenlecleucel is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

De instructies in deze bijlage kunnen u helpen bij de voorbereiding voor aankomst en ontvangst van tisagenlecleucel

Verpakking en verzending van tisagenlecleucel

- Tisagenlecleucel wordt geleverd als een bevroren dispersie van genetisch gemodificeerde autologe T-cellen in één of meer infuuszakken met elk een etiket voor de specifieke ontvanger.
- Op de infuuszakken zit een productetiket met unieke patiëntgegevens, waaronder de naam van de patiënt, de geboortedatum van de patiënt, de DIN/afereze-ID en een batch-ID/Lot-nummer (figuur 1).



Figuur 1: voorbeeld productetiket

- Tisagenlecleucel wordt van Novartis direct naar de cryo-opslagfaciliteit van het behandelingscentrum verstuurd in een container voor Cryogene opslag in de dampfase van vloeibare stikstof.
 - Tijdens het transport wordt tisagenlecleucel onder een temperatuur -120°C bewaard.
 - De temperatuur wordt continue gemonitord en geregistreerd met een online datalogger.
- Een verzendingsmelding (e-mail) met link om de verzending te traceren (“traceerlink”) wordt verstuurd naar alle geregistreerde Novartis bestelplatform gebruikers wanneer tisagenlecleucel wordt verzonden vanuit de productiefaciliteit van Novartis.
 - Een traceerlink kan ook gevonden worden in het Novartis bestelplatform.

Aankomst, ontvangst en bewaring van tisagenlecleucel

Na levering van de container moet de cryo-opslagfaciliteit van het behandelingscentrum:

- Controleren of er geen temperatuurafwijkingen waren tijdens transport door de temperatuurgegevens in de online datalogger te bekijken.
- Het product uit de container halen.
- De identiteit van de patiënt en ontvangst van tisagenlecleucel bevestigen in het Novartis bestelplatform.
- Tisagenlecleucel overbrengen naar een opslag van -120°C binnen de instelling, bijv. in een container voor cryogene opslag in de dampfase van vloeibare stikstof.
- Tisagenlecleucel bewaren in een beschermende container die is gevalideerd, in een cryogene opslagcontainer volgens procedures om risico's omtrent de integriteit van de infuuszak uit te sluiten.

De volgende stappen geven details over hoe voldaan kan worden aan deze vereisten:

Terwijl u deze stappen doorloopt moet u de standaardprocedures van de instelling volgen om ervoor te zorgen dat tisagenlecleucel onder -120°C gehouden wordt.

Volg de lokale procedures voor het hanteren van biologisch afval en gebruik passende

voorzorgsmaatregelen (het dragen van handschoenen en een bril) bij het hanteren van tisagenlecleucel om overdracht van besmettelijke virussen te voorkomen.

Maak gebruik van gesloten, onbreekbare, lekvrije containers om het product binnen de instelling te transporteren.

1. Bekijk de temperatuurgegevens van het transport via de online datalogger.
 - Ga naar de online datalogger via de traceerlink in de email van de verzendingsmelding of via de link op het Novartis bestelplatform.
 - Vernieuw de online datalogger om ervoor te zorgen dat de meest recente temperatuurgegevens weergegeven worden.
2. Controleer de temperatuurgegevens om er zeker van te zijn dat er geen temperatuurafwijkingen waren tijdens het transport.
 - Opmerking: Een temperatuurmeting boven -120°C is een temperatuurafwijking. Een korte piek boven -120°C is normaal en acceptabel op het moment dat tisagenlecleucel in de container werd geplaatst.
 - Meld temperatuurafwijkingen bij de klantenservice van Novartis specifiek voor celtherapie (Novartis Customer Service Centre) via tel: +800 100 10 100 en door contact op te nemen met Novartis Nederland Quality afdeling (qa.phnlar@novartis.com).
 - Vul de Good Receipt Form (GRF) in en stuur deze volgens procedure naar qa.phnlar@novartis.com.
 - Een PDF-versie van het temperatuurrapport moet bewaard worden in het medische dossier van de patiënt.
3. Haal tisagenlecleucel en de bijbehorende documentatie uit de container.
 - Controleer bij levering dat de container verzegeld is met een intacte tie-wrap met daarop de letters "NPC". Als de tie-wrap niet intact is, neem dan contact op met de klantenservice van Novartis specifiek voor celtherapie (Novartis Customer Service Centre) via tel: +800 100 10 100 en neem contact op met Novartis Nederland Quality afdeling (qa.phnlar@novartis.com).
 - Vul de Good Receipt Form (GRF) in en stuur deze volgens procedure naar qa.phnlar@novartis.com.
 - Volg de standaard procedures van de instelling voor het omgaan met vloeibare stikstof wanneer het product uit de container wordt gehaald.
 - Controleer het aantal zakken dat ontvangen is voor de benodigde dosis van tisagenlecleucel met het QP-batchcertificaat of 'Certificate of Conformance'.
4. Controleer de infuuszak(ken) nauwkeurig en verzeker u ervan dat de zak(ken) intact is/zijn en geen beschadigingen zoals scheurtjes en lekken vertonen. Bevestig dat de identiteit van de patiënt volgens de gegevens van de instelling overeenkomt met de essentiële unieke patiëntgegevens op de etiket(ten) van de infuuszak(ken). Als er beschadigingen zijn of die identificatiekenmerken komen niet overeen, neem dan contact op met de klantenservice van Novartis specifiek voor celtherapie (Novartis Customer Service Centre) via tel: +800 100 10 100 en neem contact op met Novartis Nederland Quality afdeling (qa.phnlar@novartis.com).
 - Volg de standaard procedures van de instellingen om ervoor te zorgen dat tisagenlecleucel onder -120°C gehouden wordt.
 - Vul de Good Receipt Form (GRF) in en stuur deze volgens procedure naar qa.phnlar@novartis.com.
5. Log in bij het Novartis bestelplatform en documenteer de ontvangst van tisagenlecleucel.
6. Breng tisagenlecleucel over naar een opslag binnen de instelling.
7. Bewaren en transporteren bij temperaturen lager dan -120°C , bijvoorbeeld in een container voor cryogene opslag in de dampfase van vloeibare stikstof. Bewaren in een beschermende container die is gevalideerd, in een cryogene opslagcontainer volgens procedures om risico's omtrent de integriteit van de infuuszak uit te sluiten.
8. De lege container wordt de volgende werkdag opgehaald. Wanneer u ander tijdstip wilt afspreken voor het ophalen van de container, neem dan contact op met de klantenservice van Novartis specifiek voor celtherapie (**Novartis Customer Service Centre**) via tel: +800 100 10 100.

Neem voor vragen contact op met uw Commercial Lead Cell & Gene Therapy van Novartis Nederland of met de klantenservice van Novartis specifiek voor celtherapie (Novartis Customer Service Centre) via tel: +800 100 10 100.

Uw arts zal u een exemplaar geven van de bijsluiters van Kymriah (ook wel bekend als tisagenlecleucel), een patiëntenkaart en deze informatiefolder. Deze folder beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van uw geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

Lees de bijsluiters, patiëntenkaart en informatiefolder nauwkeurig door en bewaar ze.

Draag uw patiëntenkaart altijd bij u en laat deze zien aan iedere arts of zorgverlener bij wie u komt.

Als u vragen heeft over Kymriah raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

Welke informatie kunt u vinden in deze folder?

- **Wat is Kymriah en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**
- **Wat kunt u verwachten voordat u dit middel krijgt toegediend?**
 - Het duurt enkele weken om Kymriah te maken.
 - In deze periode heeft u mogelijk een aanvullende behandeling (overbruggingsbehandeling) nodig om uw kanker onder controle te houden. Deze kan bijwerkingen veroorzaken die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn. Uw arts zal u hierover informeren.
 - Uw ziekte kan in deze periode verergeren.
- **Waar moet u op letten na uw behandeling met dit middel?**
 - Kymriah kan bijwerkingen veroorzaken die levensbedreigend of fataal zijn, zoals het "cytokine-'release'-syndroom" of neurologische bijwerkingen. De klachten die dan optreden staan beschreven in deze folder. **Raadpleeg onmiddellijk uw arts of ga naar de eerste hulp als een van deze klachten zich voordoet.**
- **Aanvullende belangrijke instructies**
 - Blijf na de behandeling gedurende ten minste 4 weken binnen 2 uur reisafstand van het ziekenhuis waar u behandeld bent.
 - 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.

Wat is Kymriah en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Kymriah is een geneesmiddel dat gemaakt wordt van witte bloedcellen uit uw eigen lichaam en het wordt gebruikt voor de behandeling van:

- **B-cel acute lymfoblataire leukemie (B-cel acute lymfatische leukemie; B-cel ALL)**
Een vorm van kanker die bepaalde andere soorten witte bloedcellen aantast. Het kan worden gebruikt bij kinderen en jongvolwassenen tot en met 25 jaar met deze vorm van kanker.
- **Diffuus grootcellig B-cellymfoom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma; DLBCL)**
Een vorm van kanker die bepaalde soorten witte bloedcellen aantast, vooral in de lymfeklieren. Het geneesmiddel kan worden gebruikt bij volwassen patiënten (18 jaar of ouder) met deze vorm van kanker.
- **Folliculair lymfoom; (FL)**
Een vorm van kanker die bepaalde soorten witte bloedcellen, lymfocyten genaamd, aantast, meestal in de lymfeklieren. Het geneesmiddel kan worden gebruikt bij volwassenen (18 jaar of ouder) met deze vorm van kanker.

Wat kunt u verwachten voordat u dit middel krijgt toegediend?

Bloedafname voor de productie van Kymriah

- Kymriah wordt gemaakt van uw eigen witte bloedcellen. Uw arts of een andere zorgverlener moet deze cellen afnemen uit uw bloed. Dit wordt gedaan met behulp van een slangetje dat ingebracht wordt in uw ader (intraveneuze katheter) en heet "leukaferese".
- Sommige van uw witte bloedcellen worden van het bloed gescheiden. De rest van uw bloed gaat weer terug in uw ader. Dit duurt 3 tot 6 uur en moet misschien herhaald worden.
- De witte bloedcellen die bij u zijn afgenomen worden ingevroren en opgestuurd naar de productiefaciliteit om er Kymriah van te maken.

Productie van dit middel

- Kymriah is een behandeling die speciaal voor u is geproduceerd. De productietijd kan variëren en duurt normaal gesproken enkele weken.
- Er zijn situaties waarin dit middel niet met succes kan worden geproduceerd en aan u gegeven. In sommige gevallen kan een tweede productie van Kymriah worden geprobeerd.
- Er zijn ook gevallen waarbij het eindproduct buiten de vooraf gespecificeerde acceptatiecriteria van Kymriah valt (dat wil zeggen het middel valt buiten de specificatie). Als uw behandelend arts echter beoordeelt dat het verwachte voordeel opweegt tegen de risico's die aan dit product buiten de specificatie zijn verbonden, kan het eindproduct op verzoek van uw arts toch worden gegeven.

Overbruggingsbehandeling / mogelijke verergering van de ziekte

- Terwijl Kymriah gemaakt wordt kan aanvullende behandeling (bekend als overbruggingsbehandeling) nodig zijn om uw kanker onder controle te houden. Deze behandeling kan bijwerkingen veroorzaken die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn. Uw behandelend arts zal u informeren over de mogelijke bijwerkingen van deze behandeling.
- Terwijl u moet wachten totdat Kymriah gemaakt is kan uw ziekte verergeren.

Chemotherapie voor lymfocytendepletie

- Vlak voordat u Kymriah krijgt kan de behandelend arts u een bepaalde chemokuur geven gedurende een aantal dagen, de zogeheten chemotherapie voor lymfocytendepletie of conditionerende chemotherapie. Deze krijgt u om uw lichaam klaar te maken voor het infuus met Kymriah.

Mogelijke bijwerkinge die kunnen optreden na behandeling met dit middel

- **Neem onmiddellijk contact op met uw arts als** u last krijgt van een van volgende bijwerkingen nadat u Kymriah heeft gekregen. Ze treden meestal op gedurende de eerste 8 weken na de infusie, maar ze kunnen ook later optreden.
 - Hoge koorts en koude rillingen. Dit kunnen klachten zijn van een ernstige aandoening, genaamd cytokine-'release'-syndroom, ook wel cytokinestorm genoemd. Andere klachten van cytokine-'release'-syndroom zijn moeite met ademen, misselijkheid, braken, diarree, verlies van eetlust, vermoeidheid, spierpijn, gewrichtspijn, zwelling, lage bloeddruk, versnelde hartslag, hoofdpijn, hart-, long- en nierfalen en leverschade. Deze klachten treden bijna altijd op in de eerste 14 dagen na de infusie.
 - Neurologische problemen zoals een veranderd denkvermogen of verminderd bewustzijn, verlies van realiteitszin, verwardheid, opwinding, epileptische aanvallen, moeite met praten en gesproken taal begrijpen en moeite met lopen. Dit kunnen symptomen zijn van een aandoening die immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) wordt genoemd.
 - Warm gevoel, koorts, (koude) rillingen, keelpijn of aften kunnen verschijnselen zijn van een infectie. Sommige infecties kunnen levensbedreigend of dodelijk zijn.
- *Lees voor andere bijwerkingen die kunnen optreden de bijsluiter van Kymriah.*

De bovenstaande bijwerkingen zijn niet alle mogelijke bijwerkingen van Kymriah. Een volledig overzicht van de bijwerkingen kunt u vinden in de bijsluiter van uw medicijn. Het kan zijn dat u opgenomen moet worden om bijwerkingen te behandelen.

Monitoring / mogelijke ziekenhuisopname

- Blijf na de behandeling gedurende ten minste 4 weken binnen 2 uur reisaafstand van het ziekenhuis waar u behandeld bent.
- Uw arts zal u aanraden om dagelijks naar het ziekenhuis terug te komen gedurende ten minste 10 dagen en zal overwegen of u in het ziekenhuis opgenomen moet worden gedurende de eerste 10 dagen na de infusie. Op die manier kan uw arts controleren of uw behandeling werkt en u helpen als u bijwerkingen heeft, zoals mogelijk cytokine-'release'-syndroom, neurologische en andere bijwerkingen.
- Na deze eerste 10 dagen zal u gecontroleerd worden volgens het advies van uw arts.

Aanvullende belangrijke instructies voor u (en/of uw verzorgende) over het gebruik van Kymriah

- 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.
- Bestuur geen auto, bedien geen zware machines en neem ook niet deel aan activiteiten waarbij u alert moet zijn. Kymriah kan problemen veroorzaken zoals veranderd of verminderd bewustzijn, verwardheid of epileptische aanvallen in de 8 weken na infusie.
- Doneer geen bloed, organen, weefsels of cellen.

Effect op hiv-testen

- De resultaten van sommige hiv-testen kunnen worden beïnvloed. Kymriah kan een onterechte positieve uitslag geven. Vraag dit na bij uw arts.

Meld bijwerkingen bij het Nationaal Bijwerkingencentrum Lareb

▼ Dit medicijn staat onder extra toezicht. Dit zorgt ervoor dat we snel nieuwe informatie over de veiligheid van dit medicijn verkrijgen.

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Doe dit ook bij bijwerkingen die niet in de bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn.

Als u een bijwerking meldt, geef dan ook uw individuele batch-ID/lot-nummer door. Dat staat op uw patiëntenkaart.

Meer informatie

Deze informatie is ook terug te vinden op <https://www.novartis.nl/medicijnen/rmm/kymriah>.

Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of verpleegkundige.

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlands College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).

Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

- Deze patiënt heeft een infuus met Kymriah (tisagenlecleucel) ontvangen. Dit is een autologe immunotheapie gericht tegen CD19 (autologe T-cellen die een anti-CD19 chimere antigeenreceptor [CAR] tot expressie brengen; CAR-T-celtherapie). Het is geïndiceerd voor de behandeling van:
 - Pediatrische en jongvolwassen patiënten tot en met 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.
 - Volwassen patiënten met een recidief of refractair folliculair lymfoom (FL) na twee of meer lijnen systemische therapie.

- Na behandeling met tisagenlecleucel kan cytokine-'release'-syndroom (cytokinestorm) of kunnen neurologische bijwerkingen optreden. Deze treden meestal op binnen de eerste weken na de infusie maar ze kunnen ook later optreden.
- Neem alstublieft contact op met zijn/haar behandelend arts voordat u corticosteroïden of cytotoxische medicatie voorschrijft en voor de verdere behandeling van de patiënt.

Contactgegevens van de behandelend arts

Naam:

Behandelingscentrum / Plaats:

Telefoonnummer(s):

Informatie voor de arts of zorgverlener

Deze patiënt heeft tisagenlecleucel ontvangen. Dit is een autologe CAR-T-celtherapie. Deze patiënt mag geen bloed, organen, weefsels en cellen doneren.

Neem voordat u enige behandeling start contact op met de behandelend arts van wie de contactgegevens op de binnenzijde van deze kaart staan.

Meld bijwerkingen bij het Nationaal Bijwerkingencentrum Lareb

▼ Dit medicijn staat onder extra toezicht. Dit zorgt ervoor dat we snel nieuwe informatie over de veiligheid van dit medicijn verkrijgen. Gebruik het meldingsformulier op www.lareb.nl om de bijwerking door te geven. Wanneer u mogelijke bijwerkingen meldt, vermeld dan ook het individuele batch-ID/lot-nummer dat op de binnenzijde van deze kaart staat.

0820KYM1341540

PATIËNTENKAART

Kymriah (tisagenlecleucel)

versie 2, oktober 2020

Van (naam): _____



Draag deze kaart altijd bij u.



Ik ben behandeld met Kymriah (tisagenlecleucel), een immunocellulaire therapie die genetisch gemodificeerde autologe T-cellen bevat.

Batch-ID/Lot-nummer: _____

Datum van behandeling: _____

Naam behandelend arts
en contactgegevens: _____



Neem alstublieft contact op met mijn behandelend arts (zie linkerkant voor contactgegevens) voordat u een behandeling bij mij start.

Wanneer u mogelijke bijwerkingen meldt, vermeld dan ook het individuele batch-ID/lot-nummer dat aan de linkerkant is genoteerd.

Ik mag geen bloed, organen, weefsels en cellen doneren.