

ABECMA

IDECABTAGENE VICLEUCEL

(IDE-CEL)

Risicominimalisatie-materiaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg over de risico's van ide-cel

- Deze gids bevat informatie over met ide-cel geassocieerde bijwerkingen waaronder het cytokinereleasesyndroom (CRS) en/of neurologische toxiciteit, inclusief immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), en secundaire maligniteit van T-celoorstroom.
- CRS, waaronder fatale of levensbedreigende reacties, kan optreden na infusie met ide-cel. Voor ernstige of levensbedreigende CRS moeten monitoring op intensive care-niveau en ondersteunende therapie worden overwogen.
- Neurologische toxiciteiten, waaronder ICANS, die fataal of levensbedreigend kunnen zijn, traden op na de behandeling met ide-cel. Ondersteunende therapie op intensive care moet worden verstrekt voor ernstige of levensbedreigende neurologische toxiciteiten.
- Patiënten die behandeld zijn met ide-cel kunnen secundaire maligniteiten ontwikkelen. Patiënten moeten levenslang worden gecontroleerd op secundaire maligniteiten.
- Aanvullende informatie betreffende ide-cel is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiters op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van ide-cel te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

INHOUDSOPGAVE

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| LIJST VAN TABELLEN..... | 3 |
| LIJST VAN AFKORTINGEN | 3 |
| 1 INTRODUCTIE | 4 |
| 2 SAMENVATTING VAN DE ADDITIONELE RISICOMINIMALISATIE-MAATREGELEN | 4 |
| 3 WAT IS IDE-CEL?..... | 5 |
| 4 BELANGRIJKE PUNTEN OM TE OVERWEGEN VOORDAT IDE-CEL WORDT TOEGEDIEND | 5 |
| 5 VOORBEREIDING OP IDE-CEL TOEDIENING | 6 |
| 5.1 Instructies voor ontdooien | 6 |
| 6 CRS | 7 |
| 6.1 Tekenen en symptomen van CRS | 7 |
| 6.2 Monitoring en behandeling van CRS | 7 |
| 7 NEUROLOGISCHE TOXICITEIT, WAARONDER ICANS | 10 |
| 7.1 Tekenen en symptomen van neurologische toxiciteit | 10 |
| 7.2 Monitoring en behandeling van neurologische toxiciteit, waaronder ICANS | 10 |
| 8 TRANSGEEN ASSAY SERVICE TESTEN VAN SECUNDAIRE MALIGNITEITEN | 14 |
| 9 BEGELEIDING VAN PATIËNTEN | 15 |
| 9.1 Patiëntenregisters | 16 |
| 10 MELD BIJWERKINGEN BIJ HET NEDERLANDS BIJWERKINGENCENTRUM LAREB | 16 |
| 11 CONTACTGEGEVENS | 16 |

LIJST VAN TABELLEN

| | | |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 1 | CRS-gradering en behandelrichtlijnen | 9 |
| Tabel 2 | Gradering neurologische toxiciteit waaronder ICANS en behandelrichtlijnen | 12 |

LIJST VAN AFKORTINGEN

| Term | Definitie |
|------------------|-----------------------------------------------------------|
| ASTCT | American Society for Transplantation and Cellular Therapy |
| BCMA | B-cel-maturatie-antigeen |
| CAR | Chimere antigeenreceptor |
| CBG | College ter Beoordeling van Geneesmiddelen |
| CD | Cluster van differentiatie |
| CRS | Cytokinereleasesyndroom |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CVVHD | Continue Venovenueuze HemoDialyse |
| EBMT | European Society for Blood and Marrow Transplantation |
| EEG | Elektro-encefalogram |
| EMA | European Medicines Agency |
| FiO ₂ | Fractie ingeademde zuurstof |
| ICANS | Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome |
| ICE | Immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie |
| ICP | Intracraniale druk |
| Ide-cel | Idecabtagene vicleucel |
| IV | Intraveneus |
| NCI | National Cancer Institute |
| RfIC | Vrijgiftecertificaat voor infusie |
| SmPC | Samenvatting van de productkenmerken |

1 INTRODUCTIE

Ide-cel is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die minimaal twee eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38-antilichaam, en bij wie ziekteprogressie is opgetreden tijdens de laatste behandeling.

Deze educatieve gids maakt deel uit van de additionele risicominimalisatie-materialen voor ide-cel en bevat informatie over geselecteerde, met ide-cel geassocieerde bijwerkingen waaronder het cytokinereleasesyndroom (CRS), neurologische toxiciteit, inclusief immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), en secundaire maligniteit van T-celoorstrooming. Dit zijn niet alle bijwerkingen die in verband worden gebracht met ide-cel. Raadpleeg ook de SmPC voor meer informatie.

Er is extra materiaal voor de patiënt, de ouders en/of verzorgers van de patiënt. Zorgverleners worden verzocht dit materiaal aan de patiënt of zijn/haar ouders of verzorgers mee te geven.

2 SAMENVATTING VAN DE ADDITIONELE RISICOMINIMALISATIE-MATREGELEN

CRS

- CRS, waaronder fatale of levensbedreigende reacties, traden op na infusie met ide-cel.
- Bijna alle patiënten hebben een zekere mate van CRS ervaren.
- Klinische symptomen en ernst van CRS zijn zeer variabel, variërend van milde griepachtige symptomen tot multi-organfalen. Koorts is ook een kenmerk van CRS. Zie Tabel 1 voor een volledig overzicht van symptomen per CRS-gradering.
- Behandeling kan worden bemoeilijkt door gelijktijdige omstandigheden.
- Bij het eerste teken van CRS moet behandeling met ondersteunende zorg, tocilizumab of tocilizumab en corticosteroïden, worden ingesteld.
- Patiënten die CRS ervaren, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op hart- en orgaanfunctioneren totdat de symptomen verdwijnen.
- Voor ernstige of levensbedreigende CRS moet controle op de intensive care en ondersteunende therapie worden overwogen.

Neurologische toxiciteiten waaronder ICANS

- Neurologische toxiciteit, zoals afasie, encefalopathie en ICANS, die mogelijk ernstig of levensbedreigend zijn, traden op na behandeling met ide-cel.
- Neurologische toxiciteit kan gelijktijdig plaatsvinden met CRS, na verdwijnen van CRS of bij afwezigheid van CRS.
- Controleer op neurologische voorvallen na behandeling met ide-cel.
- Bied indien nodig ondersteunende zorg en/of corticosteroïden. Ondersteunende therapie op intensive care moet worden verstrekt voor ernstige of levensbedreigende neurologische toxiciteit.

- Indien neurologische toxiciteit wordt vermoed, moet deze worden behandeld volgens de aanbevelingen in Tabel 2.

Secundaire maligniteiten waaronder die met oorsprong in de T-cellen

- Secundaire maligniteiten van T-celoorsprong, waaronder CAR-positieve maligniteiten, zijn gemeld binnen enkele weken tot enkele jaren na behandeling van hematologische maligniteiten met een BCMA-gerichte CAR T-celtherapie.
- Patiënten moeten levenslang worden gecontroleerd op secundaire maligniteiten.

3 WAT IS IDE-CEL?

Idecabtagene vicleucel (ide-cel) is een genetisch gemodificeerd autoloog celgebaseerd product dat T-cellen bevat die *ex vivo* zijn getransduceerd met behulp van een replicatie-incompetente lentivirale vector (LVV) die codeert voor een chimere antigeenreceptor (CAR) die zich richt op B-cel-maturatie-antigeen (BCMA).

De behandeling bestaat uit een patiëntspecifieke infuuszak met ide-cel in een batchafhankelijke concentratie autologe T-cellen die zodanig genetisch gemodificeerd zijn dat ze een anti-BCMA chimere antigeenreceptor (CAR-positieve levensvatbare T-cellen) tot expressie brengen. Het geneesmiddel is verpakt in een of meer infuuszakken met in totaal een celdispersie van 260 tot 500×10^6 CAR-positieve levensvatbare T-cellen, gesuspendeerd in een cryopreservatieve oplossing. De infuuszak is omwikkeld met een transparante plastic hoes die naar de achterkant van de infuuszak is gevouwen. De streefdosis is 420×10^6 CAR positieve levensvatbare T-cellen binnen een bereik van 260 tot 500×10^6 CAR positieve levensvatbare T-cellen.

4 BELANGRIJKE PUNTEN OM TE OVERWEGEN VOORDAT IDE-CEL WORDT TOEGEDIEND

- Om de veiligheidsrisico's van de behandeling met ide-cel te beperken, moeten CAR T-behandelcentra voldoen aan de risicobeperkende maatregelen, zoals uiteengezet in dit risicominimalisatie-materiaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, voordat ze ide-cel bestellen.
- Ide-cel moet worden toegediend in een gekwalificeerd behandelcentrum.
- Voorafgaand aan de infusie met ide-cel, moeten CAR T behandelcentra ervoor zorgen dat één dosis tocilizumab (voor gebruik in het geval van CRS) beschikbaar is voor onmiddellijk gebruik.
- Het behandelcentrum moet binnen 8 uur na elke vorige dosis toegang hebben tot een extra dosis tocilizumab. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is als gevolg van een tekort dat wordt vermeld in de EMA catalogus van tekorten (EMA shortage catalogue), moeten voorafgaand aan de infusie geschikte alternatieve maatregelen beschikbaar zijn om CRS anders dan met tocilizumab te behandelen.

Vanwege de risico's in verband met de ide-cel behandeling dient de infusie maximaal 7 dagen te worden uitgesteld wanneer een patiënt een van de volgende aandoeningen heeft:

- Onopgeloste ernstige bijwerkingen (met name pulmonaire bijwerkingen, cardiale bijwerkingen of hypotensie) met inbegrip van bijwerkingen van de voorafgaande chemotherapieën

- Actieve infecties of inflammatoire aandoeningen (zoals pneumonitis, myocarditis of hepatitis)
- Actieve graft-versus-host-ziekte

5 VOORBEREIDING OP IDE-CEL TOEDIENING

Ide-cel moet binnen het behandelcentrum worden vervoerd in gesloten, breukvrije en lekvrije containers.

Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ide-cel hanteren, moeten passende voorzorgsmaatregelen nemen (handschoenen en oogbescherming dragen) om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.

Voorafgaand aan de infusie met ide-cel moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatie van de patiënt op de ide-cel-cassette(s), de infuuszak(ken) en het vrijgiftecertificaat voor infusie (RfIC). De ide-cel-infuuszak mag niet worden verwijderd uit de cassette als de informatie op het voor de patiënt specifieke etiket niet overeenkomt met de betreffende patiënt. Bristol Myers Squibb moet onmiddellijk worden gecontacteerd als er verschillen zijn tussen de etiketten en de identificatie van de patiënt.

Als er meer dan één infuuszak is ontvangen voor de behandeling, ontdooi dan de infuuszakken een voor een. De timing voor ontdooien van ide-cel en de infusie moet gecoördineerd worden. De infusiestarttijd moet vooraf worden bevestigd en worden aangepast voor ontdooien, zodat ide-cel beschikbaar is voor infusie als de patiënt klaar is.

5.1 Instructies voor ontdooien

- Haal de ide-celinfuuszak met de transparante plastic hoes uit de cassette en inspecteer de infuuszak vóór het ontdooien op eventuele beschadigingen van de integriteit van de container, zoals barsten of scheuren. Als de infuuszak beschadigd lijkt of lekt, mag het middel niet worden toegediend en moet het worden verwijderd overeenkomstig de lokale richtlijnen voor het hanteren van afvalmateriaal van humane oorsprong.
- Plaats de infuuszak in een tweede steriele zak zonder de hoes te verwijderen.
- Ontdooi ide-cel bij ongeveer 37°C met behulp van een goedgekeurd ontdooitoestel of waterbad totdat er geen ijs meer zichtbaar is in de infuuszak. Meng voorzichtig de inhoud van de zak om zichtbare klompjes cellulair materiaal te verspreiden. Kleine klompjes cellulair materiaal worden verwacht bij ide-cel.
- Verwijder de infuuszak voorzichtig uit de verpakking door de plastic hoes aan de achterkant open te vouwen zodat de infuuszak bloot komt te liggen. Trek de infuuszak uit de verpakking.
- Ide-cel niet wassen, afdraaien en/of resuspenderen in nieuwe middelen vóór de infusie.
- Elke zak moet worden toegediend binnen 1 uur na de start van het ontdooien. Na ontdooien moet de hoeveelheid van het geneesmiddel bestemd voor infusie bij kamertemperatuur (20°C tot 25°C) worden bewaard.
- Het product mag NIET opnieuw worden ingevroren na het ontdooien.

Voor volledige instructies over hoe ide-cel na ontdooiing moet worden toegediend, zie de volledige SmPC.

6 CRS

6.1 Tekenen en symptomen van CRS

CRS is een niet-antigeenspecifieke toxiciteit die optreedt als gevolg van een hoge mate van immuunactivatie door het werkingsmechanisme van ide-cel.¹

De klinische symptomen en ernst van CRS zijn zeer variabel, variërend van milde griepachtige symptomen tot multi-orgaanfalen. Koorts is een kenmerk van CRS. In klinische onderzoeken waren de meest voorkomende symptomen van CRS voor patiënten die ide-cel kregen pyrexie, hypotensie, tachycardie, rillingen, hypoxie, hoofdpijn en verhoogd C-reef proteïne.

Behandeling kan worden bemoeilijkt door aandoeningen die gelijktijdig optreden.

Voor ernstige of levensbedreigende CRS moet controle op de intensive care en ondersteunende therapie worden overwogen.

Raadpleeg rubriek 4.4 van de SmPC (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en rubriek 4.8 (Bijwerkingen) voor een volledige beschrijving van de presentatie van CRS in klinische onderzoeken met ide-cel.

6.2 Monitoring en behandeling van CRS

- Bij het eerste teken van CRS moet behandeling met ondersteunende zorg, tocilizumab of tocilizumab en corticosteroïden worden ingesteld, zoals aangegeven in Tabel 1.
- CRS wordt geassocieerd met verhoogde circulerende niveaus van verschillende cytokinen, waaronder interleukine (IL)-6. Tocilizumab, een anti-IL-6 receptor antilichaam immunosuppressivum, kan het syndroom omkeren. Er moet minstens 1 dosis tocilizumab beschikbaar zijn voor behandeling per patiënt ter plaatse voorafgaand aan ide-cel infusie, om snelle interventie te garanderen en de kans op levensbedreigende of zelfs fatale uitkomsten te minimaliseren.
- Het behandelcentrum dient toegang te hebben tot een extra dosis tocilizumab binnen 8 uur na elke vorige dosis. In het geval van een tekort, moeten geschikte alternatieve maatregelen beschikbaar zijn voorafgaand aan de infusie om CRS te behandelen (zie sectie 4). Indien geen verbetering binnen 24 uur of als er snelle progressie is, herhaal dan tocilizumab zoals beschreven in Tabel 1.
- Het ontstaan van CRS-symptomen, waaronder levensbedreigende complicaties, treedt gewoonlijk op binnen een dag tot soms weken na ide-cel-infusie (zie sectie 4.4 van de SmPC voor meer informatie). Nauwlettende controle maakt vroege detectie en snelle behandeling van CRS mogelijk. Patiënten dienen de eerste week na infusie gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van CRS in het behandelcentrum. Na de eerste week volgend op de infusie moet de patiënt naar oordeel van de arts worden gecontroleerd.
- Patiënten dienen te worden geïnstrueerd gedurende ten minste 2 weken na infusie in de buurt (binnen 2 uur reizen) van het gekwalificeerde behandelcentrum te blijven. Patiënten en verzorgers moeten worden geïnformeerd over het mogelijk late ontstaan van CRS en worden geïnstrueerd onmiddellijk medische hulp te zoeken als patiënten tekenen of symptomen van CRS krijgen, ongeacht het moment (zie sectie 9).
- Patiënten met CRS kunnen overlappende symptomen hebben als gevolg van koorts en andere medische aandoeningen (bijv. infecties, febrile neutropenie, neurotoxiciteit, enz.). Het behandelen van CRS kan bemoeilijkt worden door gelijktijdig optredende aandoeningen.

- De behandeling van CRS is gebaseerd op de graad ervan. Om te bevestigen dat de symptomen hoogstwaarschijnlijk te wijten zijn aan CRS in plaats van een andere medische aandoening, is klinisch oordeel noodzakelijk om de juiste gradatie vast te stellen.
- Na toediening van tocilizumab en corticosteroïden kan ide-cel expansie en persistentie aanhouden.
- Mogelijk levensbedreigende complicaties van CRS zijn onder meer hartfunctiestoornissen, adult respiratory distress syndrome, nier- en/of leverfalen, coagulopathieën, gedissemineerde intravasculaire coagulatie en capillair leksyndroom. Patiënten die CRS ervaren, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op hart- en orgaanfunctie tot de symptomen verdwijnen.
- Als gelijktijdig neurologische toxiciteit wordt vermoed tijdens CRS, moet de neurologische toxiciteit volgens de aanbevelingen in Tabel 2 worden behandeld en meer agressievere interventie van de 2 reacties vermeld in Tabel 1 en Tabel 2 worden gebruikt.
- Bij patiënten met refractaire CRS, binnen 72 uur na ide-cel infusie, gekenmerkt door aanhoudende koorts, eindorgaan toxiciteit (bijv. hypoxie, hypotensie) en/of Hemofagocytair lymfocytose/macrofagactivatiesyndroom (HLH/MAS) die niet verbeteren van ernst binnen 12 uur na de eerstelijnsinterventies, worden hogere dosis corticosteroïden, alternatieve anticytokinemiddelen, anti-T-celtherapieën aanbevolen. HLH/MAS heeft enkele kenmerken die overlappen met CRS. Een evaluatie voor HLH/MAS moet worden overwogen bij patiënten met ernstige of niet-responsieve CRS. Behandeling voor HLH/MAS dient volgens de richtlijnen van de instelling te worden toegediend.
- Zie ook EU SmPC Sectie 4.4 - 'Cytokinerelasesyndroom- Monitoring en behandeling van CRS'.

Tabel 1 CRS-gradering en behandelrichtlijnen

| CRS-graad ¹ | Tocilizumab | Corticosteroïden |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <p>Graad 1 De symptomen vereisen alleen symptomatische behandeling (bijv. koorts, misselijkheid, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, malaise).</p> | <p>Als deze 72 uur of langer na de infusie starten, behandel dan symptomatisch. Als de eerste symptomen minder dan 72 uur na de infusie zijn gestart en de symptomen niet onder controle kunnen worden gehouden door ondersteunende zorg alleen, moet tocilizumab 8 mg/kg i.v. gedurende 1 uur (niet meer dan 800 mg) worden overwogen.</p> | - |
| <p>Graad 2 De symptomen vereisen en reageren op matige interventie. Zuurstofbehoefte is minder dan 40% FiO₂ of hypotensie reageert op vocht of lage dosis van één vasopressor of orgaantoxiciteit graad 2.</p> | <p>Dien tocilizumab 8 mg/kg i.v. gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg).</p> | <p>Overweeg dexamethason 10 mg i.v. elke 12 tot 24 uur.</p> |
| <p>Graad 3 De symptomen vereisen en reageren op agressieve interventie. Koorts, zuurstofbehoefte is meer dan of gelijk aan 40% FiO₂ of hypotensie waarvoor hoge doses van een vasopressor of meerdere vasopressoren nodig zijn of orgaantoxiciteit graad 3 of transaminitis graad 4.</p> | <p>Dien tocilizumab 8 mg/kg i.v. gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg).</p> | <p>Dien dexamethason toe (bijv. 10 mg i.v. elke 12 uur).</p> |
| <p>Voor graad 2 en 3: Zonder verbetering binnen 24 uur of als er snelle progressie is, herhaal dan tocilizumab en verhoog de dosis en frequentie van dexamethason (20 mg i.v. elke 6 tot 12 uur). Zonder verbetering binnen 24 uur of als er aanhoudende snelle progressie is, schakel dan over op methylprednisolon 2 mg/kg gevolgd door 2 mg/kg verdeeld over 4 keer per dag. Als gestart wordt met steroïden, geef steroïden dan gedurende ten minste 3 doses en bouw de dosis geleidelijk af gedurende maximaal 7 dagen. Overweeg na 2 doses tocilizumab alternatieve anticytokinemiddelen. Gebruik niet meer dan 3 doses tocilizumab in 24 uur of 4 doses in totaal.</p> | | |

| CRS-graad ¹ | Tocilizumab | Corticosteroiden |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Graad 4 Levensbedreigende symptomen. Noodzaak voor ondersteuning met beademingsapparaat of continue venoveneuze hemodialyse (CVVHD) of orgaantoxiciteit graad 4 (exclusief transaminitis). | Dien tocilizumab 8 mg/kg i.v. gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg). | Dien dexamethason 20 mg i.v. elke 6 uur toe. |
| <p>Voor graad 4: Overweeg na 2 doses tocilizumab alternatieve anticytokinemiddelen. Gebruik niet meer dan 3 doses tocilizumab in 24 uur of 4 doses in totaal. Als er geen verbetering is binnen 24 uur, overweeg dan methylprednisolon (1 tot 2 g, elke 24 uur indien nodig; bouw de dosis geleidelijk af zoals klinisch geïndiceerd) of anti-T-celtherapieën zoals cyclofosfamide 1,5 g/m² of andere.</p> | | |

1. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124(2):188-95. Errata in *Blood*: 2015;126(8):1048. and *Blood* 2016;128(11):1533.

7 NEUROLOGISCHE TOXICITEIT, WAARONDER ICANS

7.1 Tekenen en symptomen van neurologische toxiciteit

Neurologische bijwerkingen, zoals afasie, encefalopathie en ICANS, die mogelijk ernstig of levensbedreigend zijn, traden op na behandeling met ide-cel. Neurologische bijwerkingen kunnen gelijktijdig plaatsvinden met CRS, na verdwijnen van CRS of bij afwezigheid van CRS.

In klinische onderzoeken waren de meest voorkomende en/of klinisch belangrijkste symptomen van neurologische of psychiatrische toxiciteit voor patiënten die ide-cel kregen hoofdpijn, duizeligheid, verwardheid, insomnia, angst, tremor, slaperigheid, encefalopathie en afasie.

Raadpleeg rubriek 4.4 van de SmPC (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en rubriek 4.8 (Bijwerkingen) voor een volledige beschrijving van de presentatie van neurologische toxiciteit in klinische onderzoeken met ide-cel.

7.2 Monitoring en behandeling van neurologische toxiciteit, waaronder ICANS

- Neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, treedt gewoonlijk op binnen enkele dagen tot soms weken na infusie met ide-cel (zie rubriek 4.4 van de SmPC voor meer informatie). Een nauwlettende controle maakt vroege detectie en snelle behandeling van neurologische toxiciteit mogelijk. Patiënten dienen de eerste week na infusie met ide-cel gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van neurologische toxiciteit in het behandelcentrum. Na de eerste week volgend op de infusie moet de patiënt naar oordeel van de arts worden gecontroleerd.
- Patiënten dienen te worden geïnstrueerd gedurende ten minste 2 weken na infusie in de buurt (binnen 2 uur reizen) van het gekwalificeerde behandelcentrum te blijven. Patiënten en verzorgers moeten worden geïnformeerd over het mogelijk late ontstaan van neurologische

toxiciteiten en worden geïnstrueerd onmiddellijk medische hulp te zoeken als patiënten tekenen of symptomen van neurologische toxiciteiten krijgen, ongeacht het moment (zie sectie 9).

- Ondersteunende therapie op intensive care moet worden verstrekt voor ernstige of levensbedreigende neurologische toxiciteit.
- Vaak voorkomende verschijnselen van neurotoxiciteit kunnen ook bij andere medische aandoeningen voorkomen. Daarom moeten andere oorzaken van neurologische symptomen worden uitgesloten.
- De behandeling van neurologische toxiciteiten is gebaseerd op de gradatie en het gelijktijdig optreden van CRS.
- Indien er sprake is van andere medische aandoeningen die neurologische symptomen veroorzaken, dienen deze te worden beoordeeld en behandeld met passende therapieën, afhankelijk van de medische indicatie.
- Als neurologische toxiciteit wordt vermoed, moet deze worden behandeld volgens de aanbevelingen in Tabel 2.
- Behandeling van neurologische toxiciteiten, waaronder ICANS, is gebaseerd op hun ernst. De neurotoxiciteitsgraad wordt bepaald door de meest ernstige neurotoxiciteit die niet aan een andere oorzaak kan worden toegeschreven. Zoals beschreven in Tabel 2, is de immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie (ICE)-score één van de elementen om te overwegen bij het beoordelen van ICANS:

ICE-score:

- o Als de patiënt wakker gemaakt kan worden en in staat is om de test uit te voeren, beoordeel dan het volgende:
 - Oriëntatie: georiënteerd in jaar, maand, stad, ziekenhuis (4 punten)
 - Benoemen: 3 voorwerpen benoemen, bijv. wijs klok, pen, knoop aan (3 punten)
 - Opdrachten uitvoeren: bijv. 'Steek 2 vingers op' of 'Doe uw ogen dicht en steek uw tong uit' (1 punt)
 - Schrijfvaardigheid: vermogen om een standaardzin te schrijven (1 punt)
 - Aandacht: vanaf 100 met tien tegelijk terugtellen (1 punt)
- o Als de patiënt niet wakker te maken is en de ICE test niet kan uitvoeren: graad 4 ICANS (0 punten).
- Zie Tabel 2 voor een beschrijving van de neurologische toxiciteitsgraad, inclusief de symptomen die zich voordoen en de aanbevelingen voor de behandeling van neurologische toxiciteit.
- Neurologische voorvallen kunnen gelijktijdig optreden met CRS, na het verdwijnen van CRS of in afwezigheid van CRS. Het is voor de behandeling van deze neurologische toxiciteit van belang dat er rekening gehouden wordt met het management van eventueel gelijktijdig optreden van CRS.
Als gelijktijdig CRS wordt vermoed tijdens de neurologische toxiciteitsreactie, moet dit volgens de aanbevelingen in tabel 1 worden behandeld en actievere interventie voor de twee reacties vermeld in tabel 1 en 2 worden gebruikt.
- Zie ook EU SmPC Sectie 4.4 - 'Neurologische bijwerkingen - Monitoring en behandeling van neurologische toxiciteiten'.

Tabel 2 Gradering neurologische toxiciteit waaronder ICANS en behandelrichtlijnen

| Neurologische toxiciteitsgraad waaronder zich presenterende symptomen ^a | Corticosteroiden en geneesmiddelen tegen aanvallen |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Graad 1* Licht of asymptomatisch</p> <p>ICE score 7-9^b of Verminderd bewustzijnsniveau^c: wordt spontaan wakker.</p> | <p>Start met niet-sederende geneesmiddelen tegen insulten als profylaxe van insulten (bijv. levetiracetam). Indien 72 uur of langer na de infusie, de patiënt observeren. Overweeg dexamethason 10 mg i.v. elke 12 tot 24 uur gedurende 2 tot 3 dagen, indien minder dan 72 uur na de infusie en de symptomen niet onder controle te houden zijn door ondersteunende zorg alleen.</p> |
| <p>Graad 2* Matig</p> <p>ICE score 3-6^b of Verminderd bewustzijnsniveau^c: wordt wakker na gesproken commando.</p> | <p>Start met niet-sederende geneesmiddelen tegen insulten als profylaxe van insulten (bijv. levetiracetam). Start met dexamethason 10 mg i.v. elke 12 uur gedurende 2 tot 3 dagen of langer voor hardnekkige symptomen. Overweeg een geleidelijke afbouw van de dosis voor een totale blootstelling aan steroiden van meer dan 3 dagen. Steroiden worden niet aanbevolen voor geïsoleerde hoofdpijn van graad 2. Als er geen verbetering is na 24 uur gebruik of als er verergering van neurologische toxiciteit optreedt, verhoog dan de dosis en/of frequentie van dexamethason tot een maximum van 20 mg i.v. elke 6 uur.</p> |
| <p>Graad 3* Ernstig of medisch significant maar niet onmiddellijk levensbedreigend; ziekenhuisopname of verlenging; invaliderend</p> <p>ICE score 0-2^b <i>als ICE-score 0 is, maar de patiënt is wekbaar (bijv. wakker met algehele afasie) en in staat een test te ondergaan.</i> of Verminderd bewustzijnsniveau^c: wordt alleen wakker na tactiele stimulus, Of insulten^c, ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • elk klinisch insult, focaal of gegeneraliseerd, dat snel verdwijnt, ofwel • niet-convulsieve insulten op EEG die verdwijnen met interventie, <p>Of verhoogde ICP^c: Focaal/lokaal oedeem op neurobeeldvorming.</p> | <p>Start met niet-sederende geneesmiddelen tegen insulten als profylaxe van insulten (bijv. levetiracetam). Start met dexamethason 10 tot 20 mg i.v. elke 8 tot 12 uur. Steroiden worden niet aanbevolen voor geïsoleerde hoofdpijn van graad 3. Als er geen verbetering is na 24 uur gebruik of als verergering van neurologische toxiciteit optreedt, verhoog dan de dosis methylprednisolon (2 mg/kg oplaaddosis, gevolgd door 2 mg/kg verdeeld over 4 keer per dag; de dosis geleidelijk afbouwen binnen 7 dagen). Als cerebraal oedeem wordt vermoed, overweeg dan hyperventilatie en hyperosmolaire therapie. Geef hoge dosis methylprednisolon (1 tot 2 g, elke 24 uur indien nodig; bouw de dosis geleidelijk af zoals klinisch geïndiceerd) en cyclofosfamide 1,5 g/m².</p> |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Graad 4* Levensbedreigend ICE-score 0^b of Verminderd bewustzijnsniveau^c, ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • de patiënt is niet wakker te krijgen of heeft krachtige of herhaalde tactiele stimuli nodig om wakker te worden, ofwel • stupor of coma, <p>Of insulten^c, ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • levensbedreigend langdurig insult (> 5 min), ofwel • herhaalde klinische of elektrische insulten zonder tussentijdse terugkeer naar het uitgangsniveau, <p>Of motorische bevindingen:^c</p> <ul style="list-style-type: none"> • diepe focale motorische zwakte zoals hemiparese of paraparese, <p>Of verhoogd ICP/cerebraal oedeem^c, met tekenen/symptomen zoals:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffuus cerebraal oedeem op neurobeeldvorming, of • decerebratie- of decorticatiehouding, of • parese van hersenzenuw VI, of • papiloedeem, of • trias van Cushing | <p>Start met niet-sederende geneesmiddelen tegen insulten als profylaxe van insulten (bijv. levetiracetam). Start met dexamethason 20 mg i.v. elke 6 uur. Als er geen verbetering is na 24 uur gebruik of als verergering van neurologische toxiciteit optreedt, verhoog dan naar hoge dosis methylprednisolon (1 tot 2 g, elke 24 uur indien nodig; bouw de dosis geleidelijk af zoals klinisch geïndiceerd). Overweeg cyclofosfamide 1,5 g/m². Als cerebraal oedeem wordt vermoed, overweeg dan hyperventilatie en hyperosmolaire therapie. Geef hoge dosis methylprednisolon (1 tot 2 g, elke 24 uur indien nodig; bouw de dosis geleidelijk af zoals klinisch geïndiceerd) en cyclofosfamide 1,5 g/m².</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

* Beoordeling volgens NCI, CTCAE of ASTCT/ICANS

^a De behandeling wordt bepaald door de ernstigste bijwerking, niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.

^b Als de patiënt wakker gemaakt kan worden en in staat is om de ICE test uit te voeren, beoordeel dan het volgende: Oriëntatie (georiënteerd in jaar, maand, stad, ziekenhuis = 4 punten), Benoemen (3 voorwerpen benoemen, bijv. wijs klok, pen, knoop aan = 3 punten), Opdrachten uitvoeren (zoals 'steek 2 vingers op' of 'doe uw ogen dicht en steek uw tong uit' = 1 punt), Schrijfvaardigheid (vermogen om een standaardzin te schrijven = 1 punt) en Aandacht (vanaf 100 met tien tegelijk terugtellen = 1 punt). Als de patiënt niet wakker te maken is en de ICE-test niet kan uitvoeren (graad 4-ICANS) = 0 punten

^c Niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.

8 TRANSGEEN ASSAY SERVICE TESTEN VAN SECUNDAIRE MALIGNITEITEN

Patiënten die met ide-cel zijn behandeld, kunnen secundaire maligniteiten ontwikkelen. Specifiek zijn T-cel maligniteiten gemeld na behandeling van hematologische maligniteiten met een BCMA-gerichte CAR T-celtherapie, waaronder ide-cel. Er zijn fatale uitkomsten geweest. Patiënten moeten levenslang worden gecontroleerd op secundaire maligniteiten.

Als wordt vastgesteld dat een secundaire maligniteit van T-celorsprong is, of als wordt vermoed dat deze causaal verband houdt met ide-cel, moet contact worden opgenomen met Bristol Myers Squibb, te bereiken via telefoonnummer: +31 (0)30 300 2222 of via medischeafdeling@bms.com, om instructies te verkrijgen voor het verzamelen van tumormonsters voor transgeentesten. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten hun patiënten informeren over het belang van het geven van toestemming om hun monsters over te brengen naar Bristol Myers Squibb voor transgeentesten.

Een monster van de tumor met bevestigd actief ziekteweefsel zal worden gevraagd om te testen op de aanwezigheid van het ide-cel transgen. Het meest geschikte monster voor testen is het originele diagnostische tumormonster dat eerder is verzameld en gebruikt voor de diagnose van de secundaire maligniteit. Als het originele diagnostische tumormonster niet beschikbaar is, is een tumormonster dat na de diagnose is afgenomen en waarvan is bevestigd dat het betrokken is bij de secundaire maligniteit, acceptabel. In het geval van een secundaire maligniteit waarbij beenmerg betrokken is, heeft het afnemen van beenmergaspiraats de voorkeur boven een beenmergbiopsie voor testen, indien beschikbaar. Naast tumormonsters kan ook perifere bloed dat tijdens de diagnose van de secundaire maligniteit is afgenomen, worden aangevraagd voor onderzoek.

Als ide-cel transgen wordt gedetecteerd op kwalificerende niveaus in het tumormonster, zal een analyse van de insertieplaats worden uitgevoerd om de klonaliteit van de getransduceerde celpopulatie te beoordelen door de frequentie en locatie van insertieplaatsen te identificeren om vast te stellen of insertionele mutagenese wordt vermoed bij de ontwikkeling van de maligniteit. Als insertionele mutagenese wordt vermoed, kan verder onderzoek worden uitgevoerd om de betrokkenheid van de gen-gemodificeerde celtherapie bij de secundaire maligniteit te onderzoeken.

Details over de soorten en hoeveelheden tumor- en bloedmonsters die acceptabel zijn om te testen, en informatie over de tests die zullen worden uitgevoerd, zijn te vinden in het Observatie Protocol CA082085 Transgeen Assay Service op clinicaltrials.gov website onder de studie NCT06357754.

De resultaten van de tests kunnen op verzoek aan de rapporterende beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden verstrekt.

Als er een secundaire maligniteit optreedt na behandeling met ide-cel, wordt beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg gevraagd rechtstreeks contact op te nemen met Bristol Myers Squibb, te bereiken via telefoonnummer: +31 (0)30 300 2222 of via medischeafdeling@bms.com.

9 BEGELEIDING VAN PATIËNTEN

- Adviseer de patiënt om de bijsluiter te lezen.
- Praat met de patiënt over de risico's van CRS, neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, en secundaire maligniteit van T-celoesprong. Adviseer hen om onmiddellijk medische hulp in te roepen voor een van de volgende zaken:
 - o Koorts, rillingen, ademhalingsproblemen, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, misselijkheid, hoofdpijn, snelle hartslag, lage bloeddruk of vermoeidheid Dit kunnen symptomen zijn van CRS, een ernstige en mogelijk fatale aandoening.
 - o Symptomen als verwardheid, geheugenproblemen, spraakproblemen of vertraagd spreken, moeite met het begrijpen van een gesprek, verlies van evenwicht of coördinatie, desoriëntatie, minder alert zijn (verminderd bewustzijn) of overmatige slaperigheid, verlies van bewustzijn, ijlen, epileptische aanvallen (stuipen). Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) wordt genoemd.
 - o Bewegings- (motorische) symptomen, zoals rillen, zwakte met verlies van beweging aan één kant van het lichaam, trillen, trage bewegingen of stijfheid.

Adviseer patiënten om met hun arts te praten als ze nieuwe zwelling van de klieren (lymfeklieren) of veranderingen in hun huid ervaren, zoals nieuwe huiduitslag of knobbels, die tekenen kunnen zijn van een nieuw type kanker.

Patiënten dienen de eerste week na infusie in het gekwalificeerde behandelcentrum gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van CRS, neurologische bijwerkingen en andere toxiciteiten.

Na de eerste week volgend op de infusie moet de patiënt naar oordeel van de arts worden gecontroleerd.

Patiënten moeten levenslang worden gecontroleerd op secundaire maligniteiten.

Geef de patiënt de patiëntkaart en informeer hem/haar:

- o Over de symptomen waar op gelet moet worden. Deze staan ook op de patiëntkaart.
- o Dat zij de patiëntkaart te allen tijde bij zich moeten hebben.

Het batchnummer en de contactgegevens moeten door hun ide-cel behandelend arts ingevuld worden op de patiëntkaart.

Adviseer patiënten over de noodzaak om:

- o Gedurende ten minste 2 weken na infusie in de buurt te blijven (binnen 2 uur reizen) van het gekwalificeerde behandelcentrum. Patiënten en verzorgers moeten worden geïnformeerd over het mogelijk late ontstaan van CRS en/of neurologische toxiciteiten en worden geïnstrueerd onmiddellijk medische hulp te zoeken als patiënten tekenen of symptomen van CRS en/of neurologische toxiciteiten krijgen, ongeacht het moment.
- o Geen voertuigen te besturen en geen zware of mogelijk gevaarlijke machines te bedienen gedurende ten minste 4 weken na infusie met ide-cel of langer, te bepalen door de arts, totdat de neurologische bijwerkingen verdwenen zijn. Ide-cel kan slaperigheid veroorzaken, kan leiden tot verwardheid of aanvallen (stuipen).

9.1 Patiëntenregisters

Patiënten zullen in een Nederlands en Europees register worden opgenomen en zullen in deze registers worden opgevolgd om meer inzicht te krijgen in de veiligheid en werkzaamheid van ide-cel op lange termijn.

De European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) houdt een register bij voor de follow-up van patiënten die ide-cel hebben gekregen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten hun patiënten informeren over het belang van een bijdrage aan een dergelijk register en moeten hun patiënten aanmoedigen om zich in te schrijven in het register dat wordt uitgevoerd door EBMT, na behandeling met ide-cel voor langdurige follow-up van veiligheid en werkzaamheid, tot 15 jaar na infusie.

10 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 Bijwerkingencentrum Lareb; website www.lareb.nl.

11 CONTACTGEGEVENS

U kunt extra materiaal opvragen bij de afdeling Patient Safety van Bristol Myers Squibb, te bereiken via telefoonnummer 030 300 2222, of via safety_netherlands@bms.com.

Het materiaal is online beschikbaar op <https://www.bms.com/nl/onze-geneesmiddelen/educatieve-materialen/abecma.html>, via het scannen van onderstaande QR-code.



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

ABECMA

IDECABTAGENE VICLEUCEL (IDE-CEL)

PATIËNTENKAART

Draag deze kaart altijd bij u. Laat de kaart aan elke arts/zorgverlener zien die u ziet, ook in geval van nood.

Vertel elke arts/zorgverlener die u ziet dat u met ide-cel bent behandeld.

Tijdens de eerste 2 weken na toediening van ide-cel moet u in de buurt blijven (binnen 2 uur rijden) van het ziekenhuis waar u bent behandeld. Mogelijk raadt uw arts u aan om langer in de buurt te blijven.

Tijdens de eerste 4 weken na de behandeling mag u geen voertuigen besturen, machines bedienen of deelnemen aan activiteiten waarvoor u alert moet zijn. Afhankelijk van uw persoonlijke situatie kan uw arts u adviseren langer te wachten met het besturen van voertuigen.

Ik ben behandeld met ide-cel

Belangrijke contactgegevens

Mijn naam: _____

Naam van de arts die mij heeft behandeld met ide-cel: _____

Telefoonnummer ziekenhuis: _____

Telefoonnummer ziekenhuis buiten kantooruren: _____

Naam van het ziekenhuis: _____

Datum van ide-cel -infusie (dd-mm-jjjj): _____

Batchnummer: _____

Informatie voor de zorgverlener

Deze patiënt heeft ide-cel chimere antigeenreceptor (CAR)-positieve T-celtherapie gekregen.

Na een infusie met ide-cel kan cytokinereleasesyndroom (CRS) en/of neurologische toxiciteit, inclusief immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) optreden, wat fataal of levensbedreigend kan zijn. Bij CRS kan elk orgaansysteem betrokken zijn.

Neem onmiddellijk contact op met de arts die de patiënt heeft behandeld met ide-cel voor meer informatie.

Zie de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiters van ide-cel, die u kunt vinden op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

Informatie voor patiënten

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

Klachten die mild lijken kunnen snel verergeren. Klachten kunnen vertraagd optreden, soms weken tot maanden na uw behandeling met ide-cel.

Bel onmiddellijk uw behandelend arts of zoek spoedeisende hulp als een of meer van de volgende klachten optreden:

Neurologische bijwerkingen

- Verwardheid
- Geheugenproblemen
- Spraakproblemen of vertraagd spreken
- Moeite met het begrijpen van een gesprek
- Verlies van evenwicht of coördinatie
- Desoriëntatie
- Minder alert zijn (verminderd bewustzijn) of overmatige slaperigheid
- Verlies van bewustzijn
- IJlen
- Epileptische aanvallen (stuipen)
- Rillen, zwakte met verlies van beweging aan één kant van het lichaam
- Trillen, trage bewegingen of stijfheid.

Cytokinereleasesyndroom (CRS)

- Koorts
- Rillingen
- Ademhalingsproblemen
- Duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd (lage bloeddruk)
- Misselijkheid
- Hoofdpijn
- Snelle hartslag
- Vermoeidheid

Wilt u meer informatie over uw medicijn?

Lees de bijsluiter of scan de QR-code voor het online materiaal. Ga met vragen over uw medicijn of bijwerkingen naar uw arts of apotheker.

