

Behandelgids voor zorgprofessionals

**Belangrijke informatie over KIMMTRAK[®]
(tebentafusp)**

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

Indicatie

Tebentafusp is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van humaan leukocytenantigeen (HLA)-A*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom.

Samenvatting

In deze richtlijnen voor zorgprofessionals is te lezen:

- Een beschrijving van de symptomen van het cytokinenvrijgavesyndroom (*cytokine release syndrome*, CRS), inclusief ernst, frequentie, tijd tot aanvang, behandeling en genezing, bij patiënten die worden behandeld met tebentafusp.
- Hoe CRS behandeld kan worden op basis van de graad van ernst, inclusief de aanbeveling om een premedicatie van corticosteroïden te geven bij persisterende of terugkerende graad 2-CRS of bij graad 3-CRS.
- Hoe patiënten gemonitord dienen te worden bij de eerste 3 infusies en de infusies daarna.
- Hoe het risico op hypotensie die verband houdt met CRS kan worden geminimaliseerd.
- Een beschrijving van het ECG-schema en de behandelingsvereisten op basis van de ECG-resultaten.
- Een aanbeveling om patiënten met een hartaandoening, QT-verlenging of risicofactoren voor hartfalen nauwlettend te monitoren.
- Informatie over het belang van het informeren van patiënten over het risico op CRS en de noodzaak onmiddellijk contact op te nemen met hun arts of verpleegkundige als ze symptomen van CRS krijgen.
- Informatie over het belang om bijwerkingen te melden, inclusief details over hoe melding in zijn werk gaat.

Er is extra materiaal voor de patiënt. Zorgverleners worden verzocht dit materiaal aan de patiënt mee te geven.

Inhoudsopgave

Samenvatting.....	2
Over deze gids	4
Tebentafusp is geïndiceerd voor:	4
Cytokinenrijgavesyndroom (<i>cytokine release syndrome</i> , CRS):	4
Symptomen van CRS:	4
Klinische manifestatie van CRS (ernst, frequentie, tijd tot aanvang, behandelopties):.....	5
Tebentafusp – Patiëntmonitoring & dosering:	6
CRS – Behandelrichtlijnen:.....	8
Minimaliseren van het risico op CRS-gerelateerde hypotensie	9
ECG-schema en behandelingsvereisten op basis van de ECG-resultaten.....	10
Vereisten voor monitoring van patiënten met een hartaandoening, verlengd QT-interval of risicofactoren voor hartfalen	10
Belangrijke informatie voor patiënten	11
Melding van vermoedelijke bijwerkingen.....	12
Overige informatie	12

Over deze gids

Deze gids bevat belangrijke veiligheidsinformatie over tebentafusp, inclusief aanwijzingen voor patiëntmonitoring, de medische behandeling van het cytokine-release-syndroom (CRS), het gebruik van een ECG-schema en de controle van patiënten met cardiale risicofactoren.

De informatie is bedoeld om zorgprofessionals te helpen bij de communicatie van belangrijke informatie over de veiligheid van het middel aan patiënten die worden behandeld met tebentafusp en bij de zorgverlening aan deze patiënten.

De gids bevat niet de volledige informatie over het product. Raadpleeg altijd eerst de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) voordat u tebentafusp voorschrijft, klaarmaakt of toedient.

Tebentafusp is geïndiceerd voor:

De behandeling van humaan leukocytenantigeen (HLA)-A*02:01-positieve volwassen patiënten met niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom, als monotherapie. Tebentafusp is een bispecifiek fusie-eiwit dat bestaat uit een T-celreceptor (TCR; doeldomein), gefuseerd met een antistoffragment dat zich richt op CD3 (differentiatiecluster 3; effectordomein). Het TCR-uiteinde bindt met hoge affiniteit aan een gp100-peptide dat door humaan leukocytenantigeen-A*02:01 (HLA-A*02:01) wordt gepresenteerd op het celoppervlak van tumorcellen van het uveamelanoom, en het effectordomein bindt aan de CD3-receptor op de polyklonale T-cel.

Cytokinenrijgavesyndroom

(cytokine release syndrome, CRS):

In klinische onderzoeken is na infusie van tebentafusp CRS opgetreden, dat ernstig of levensbedreigend kan zijn. De frequentie en ernst ervan namen af bij elke volgende tebentafusp-infusie. Houd de patiënt na de eerste 3 infusies minimaal 16 uur in de gaten, en daarna zoals klinisch geïndiceerd.

Symptomen van CRS:

- Koorts
- Hypotensie
- Hypoxie
- Koude rillingen
- Misselijkheid
- Braken
- Vermoeidheid
- Hoofdpijn

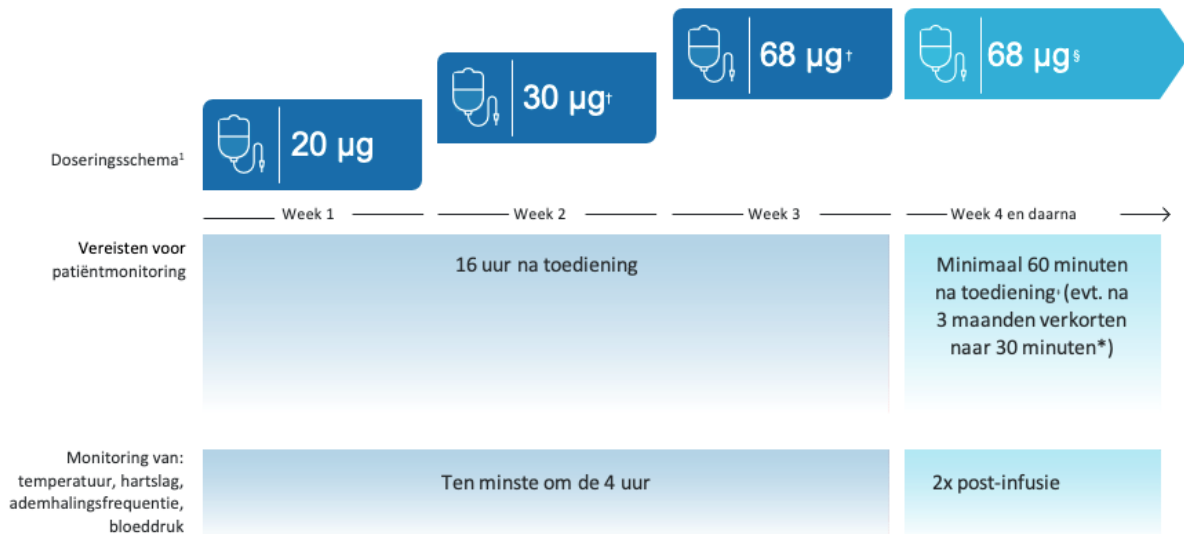
Klinische manifestatie van CRS (ernst, frequentie, tijd tot aanvang, behandelopties):

- In klinische onderzoeken is gezien dat tebentafusp vaak lichte tot matige CRS veroorzaakt, dat levensbedreigend of fataal kan worden als het niet herkend en adequaat behandeld wordt.
- De meeste patiënten kregen doorgaans last van CRS na de eerste 3 tebentafusp-infusies, met afnemende ernst en frequentie.
 - De meeste CRS-gevallen begonnen op de dag van de infusie
 - Bij 1,2% van de patiënten leidde CRS tot permanent staken
 - Alle CRS-symptomen waren omkeerbaar en werden veelal behandeld met i.v. vloeistoffen, antipyretica of een enkele dosis systemische corticosteroïden
 - In bijna alle gevallen van CRS werd koorts gemeld

Een stijging van de lichaamstemperatuur trad meestal op binnen 8 uur na de tebentafusp-infusie.

Tebentafusp – Patiëntmonitoring & dosering:

Elke dosis wordt verspreid over 15-20 minuten toegediend



De startdosis is 20 microgram in week 1. De dosis neemt toe naar 30 microgram in week 2 en 68 microgram in week 3 en daarna. 1 injectieflacon met 0,5 ml KIMMTRAK bevat 100 microgram tebentafusp, wat overeenkomt met een concentratie vóór verdunning van 200 microgram/ml.

[†] Verhoog de dosis niet als er CRS of huidreacties van graad 3 optraden; hervat de escalatie pas zodra de dosering wordt verdragen. De behandeling met KIMMTRAK moet permanent worden stopgezet als er op enig moment tijdens de behandeling CRS of huidreacties van graad 4 optreden.

[§] Als de dosis van 68 microgram goed wordt verdragen (d.w.z. geen hypotensie graad ≥ 2 waarvoor medische interventie nodig is), kunnen de volgende doses in een geschikte poliklinische omgeving worden toegediend.

[‡] Als patiënten hypotensie graad 3 of 4 ervaren tijdens een van de eerste 3 KIMMTRAK-infusies, moeten ze bij de volgende 3 infusies minimaal 4 uur worden gemonitord in een poliklinische omgeving, waarbij elk uur de vitale functies worden gemeten. Als de derde infusie niet goed werd verdragen (hypotensie graad ≥ 2 waarvoor medische interventie nodig was): volg de monitoringrichtlijnen voor de eerste 3 infusies.

^{*} Bij patiënten die gedurende minimaal 3 maanden de poliklinische behandeling met KIMMTRAK hebben ontvangen en bij wie geen onderbrekingen van langer dan 2 weken nodig waren, kan de poliklinische monitoring na de infusie bij de volgende doses worden verkort tot minimaal 30 minuten.

Waar de monitoring op gericht moet zijn en met welke frequentie dient te worden bepaald op basis van klinisch oordeel of de normen van de instelling.

Patiënten moeten in elk geval tijdens de eerste 3 infusies worden gemonitord, gedurende minimaal 16 uur na de infusie, in een ziekenhuisomgeving met nachtmonitoring.

- Uit klinisch onderzoek is gebleken dat 16 uur een aannemelijk tijdsbestek is voor de presentatie van CRS-symptomen.
- Zorgprofessionals die tebentafusp toedienen moeten rechtstreeks toegang hebben tot medicatie en reanimatieapparatuur voor de behandeling van CRS.
- Na de derde infusie en als de patiënt de recentste infusie heeft verdragen, zonder hypotensie waarvoor medische interventie nodig was (bv. i.v. vochttoediening),

kunnen de volgende doses worden toegediend in een geschikte poliklinische zorgomgeving.

De eerste 3 infusies van tebentafusp: monitoring tijdens infusies en gedurende 16 uur post-infusie

Controleer de vitale functies vóór de toediening en (minimaal) elke 4 uur daarna:

- temperatuur
- hartslag
- ademhalingsfrequentie
- bloeddruk
- zuurstofsaturatie

Een frequentere monitoring of langere ziekenhuisopname kan nodig zijn op basis van klinische indicatie.

Overweeg in gevallen van hypotensie (graad 3 of 4) bij de volgende 3 infusies de vitale functies minimaal eenmaal per uur gedurende minimaal 4 uur te controleren.

Starten met de vierde infusie: monitoring van minimaal 60 minuten na elke infusie

Als de derde infusie goed werd verdragen (d.w.z. afwezigheid van hypotensie graad ≥ 2 waarvoor medische interventie nodig was):

- Observeer de patiënt minimaal 60 minuten na elke infusie gedurende 3 maanden.

Als de derde infusie niet goed werd verdragen (hypotensie graad ≥ 2 waarvoor medische interventie nodig was):

- Volg de monitoringrichtlijnen voor de eerste 3 infusies.
- Controleer de vitale functies vóór de toediening en elke 4 uur erna, of zoals klinisch geïndiceerd.
- Monitor 16 uur na de infusie in een ziekenhuisomgeving met nachtmonitoring

Als de infusies minimaal 3 maanden achtereen in een poliklinische omgeving zijn gegeven, zonder onderbrekingen van langer dan 2 weken:

- De poliklinische monitoring na de infusies kan bij de volgende doses worden verkort tot minimaal 30 minuten.

CRS – Behandelrichtlijnen:

Er wordt geen dosisreductie van tebentafusp aanbevolen. Dosisaanpassingen van tebentafusp i.v.m. CRS staan hieronder samengevat.

Tabel 1: CRS-gradering en -behandelrichtlijnen

CRS-graad*	Behandeling
Graad 1 Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Geen hypotensie of hypoxie	• Zet de behandeling voort en geef symptomatische ondersteuning. Monitor op escalatie van de ernst van CRS.
Graad 2 Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Hypotensie die reageert op vloeistoffen en waarvoor geen vasopressoren nodig zijn. Zuurstofbehoefte omvat een neuscanule met lage flow (zuurstofafgifte $\leq 6\text{ l/min}$) of <i>blow-by</i>	• De behandeling voortzetten en naar behoefte een bolusdosis van intraveneuze vloeistoffen en zuurstof toedienen via een neuscanule met lage flow of <i>blow-by</i> zuurstof. • Als hypotensie en hypoxie niet binnen 3 uur verbeteren of als CRS verslechtert, dien dan i.v. corticosteroïden in hoge dosering toe (bv. 2 mg/kg/dag methylprednisolon of een equivalent). • Dien bij persisterende graad 2-CRS (die 2-3 uur duurt) of recidiverende graad 2-CRS (optreden van $\geq$ graad 2-CRS met meer dan 1 dosis) een premedicatie van corticosteroïden toe (bv. 4 mg dexamethason of een equivalent), minimaal 30 minuten voor de volgende dosis.

CRS-graad*	Behandeling
Graad 3 Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Er is een vasopressor nodig met of zonder vasopressine. Behoeftte aan een neuscanule met hoge flow (zuurstofafgifte $> 6\text{ l/min}$), gezichtsmasker of <i>non-rebreathing</i> -masker of Venturi-masker	• Staak tebentafusp totdat CRS en de restverschijnselen zijn verdwenen. • Dien i.v. corticosteroïden in hoge dosering toe (bv. 2 mg/kg/dag methylprednisolon of een equivalent). • Dien zo nodig tocilizumab toe. - Gewicht patiënt $\leq 30\text{ kg}$: 12 mg/kg intraveneus gedurende 1 uur, - Gewicht patiënt $\geq 30\text{ kg}$: 8 mg/kg intraveneus gedurende 1 uur (maximumdosis: 800 mg). • Hervat tebentafusp met hetzelfde dosisniveau (d.w.z. verhoog de dosis niet als graad 3-CRS optrad tijdens de eerste dosisverhoging; verhoog pas weer als de dosering wordt verdragen). • Dien bij graad 3-CRS een premedicatie van corticosteroïden toe (bv. 4 mg dexamethason of een equivalent), minimaal 30 minuten voor de volgende dosis.
Graad 4 Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Er zijn meerdere vasopressoren nodig (met uitzondering van vasopressine). Er is positieve-drukbeademing nodig (bv. CPAP, BiPAP, intubatie of kunstmatige beademing).	• Staak tebentafusp permanent. • Dien i.v. corticosteroïden toe (bv. 2 mg/kg/dag methylprednisolon of een equivalent).

* Gebaseerd op consensus van de *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) over de indeling van CRS-criteria (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 Apr;25(4):625-638.)

Minimaliseren van het risico op CRS-gerelateerde hypotensie

- Voorafgaand aan de tebentafusp-infusie kunnen i.v. vloeistoffen worden toegediend, op basis van klinische evaluatie en de volumestatus van de patiënt.

Patiënten met bestaande bijnierinsufficiëntie die systemische corticosteroïden als onderhoud gebruiken:

- De dosis corticosteroïden dient zo nodig te worden aangepast om het risico op hypotensie te beperken.

ECG-schema en behandelingsvereisten op basis van de ECG-resultaten

- In de eerste 3 weken van de behandeling dienen ECG's te worden gemaakt voor en na de toediening van tebentafusp, en daarna indien klinisch geïndiceerd.
- Stop de tebentafusp-infusie als het QTcF-interval meer dan 500 msec is of met ≥ 60 msec stijgt t.o.v. de uitgangswaarde. Behandel eventuele onderliggende versnellende factoren zoals afwijkende elektrolytenwaarden.
- Herstart de toediening zodra het QTcF-interval verbetert tot < 500 msec of het verschil met de baselinewaarde < 60 msec is.
- Afhankelijk van de persistentie en ernst van het cardiale voorval en eventueel daarmee gepaard gaand CRS moet de behandeling met tebentafusp onderbroken of gestopt worden.

Vereisten voor monitoring van patiënten met een hartaandoening, verlengd QT-interval of risicofactoren voor hartfalen

Tebentafusp is niet onderzocht bij patiënten met een klinisch significante hartaandoening of verminderde hartfunctie. Er zijn enkele cardiale voorvallen (o.a. sinustachycardie en aritmie) en gevallen van verlenging van het QT-interval waargenomen bij patiënten die tebentafusp ontvingen. Mogelijk lopen patiënten met een bestaande cardiovasculaire aandoening een hoger risico op CRS-gerelateerde restverschijnselen. CRS als gevolg van een tebentafusp-behandeling gaat vaak gepaard met hypotensie en hypotensie kan nadelige gevolgen hebben voor patiënten met een cardiovasculaire ziekte.

- Patiënten met een hartaandoening, QT-verlenging of risicofactoren voor hartfalen dienen nauwlettend te worden gemonitord.
- Dien tebentafusp met voorzichtigheid toe aan:
 - patiënten met een historie van of aanleg voor een verlengd QT-interval,
 - patiënten die medicijnen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen.
- Alle patiënten met tekenen of symptomen die passen bij cardiale voorvallen, moeten onderzocht en meteen behandeld worden.

Belangrijke informatie voor patiënten

- Veel patiënten die werden behandeld met tebentafusp, hebben het cytokine-release-syndroom ontwikkeld, kortweg CRS. Dit kan levensbedreigend worden als het niet meteen wordt behandeld.
- Bespreek met de patiënt de frequentie ervan, de manier van monitoren en de mogelijke bijwerkingen.
- **Wijs de patiënt erop onmiddellijk zijn/haar arts of verpleegkundige te waarschuwen als hij/zij een van de volgende tekenen of symptomen opmerkt die op CRS wijzen:**
 - Koorts
 - Vermoeidheid of zwakte
 - Braken
 - Koude rillingen
 - Misselijkheid
 - Lage bloeddruk
 - Duizeligheid en licht in het hoofd
 - Hoofdpijn
- Alle bijwerkingen moeten worden gemeld aan de arts of verpleegkundige.
- De patiënt dient de Patiëntengids en bijsluiter te ontvangen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

▼ 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.

Indien mogelijk dienen zorgprofessionals de merknaam en het partijnummer op te nemen in hun melding van bijwerkingen.

Een vriendelijk verzoek vermoedelijke bijwerkingen ook te melden aan:

Immunocore (Ireland) Limited
Unit 1, Sky Business Centre
Dublin 17, D17 FY82
Ierland

Telefoon: 0044-2076645100
Gratis telefoonnummer: 00 800-74451111
e-mail: medinfo.eu@immunocore.com

Overige informatie

U kunt extra materiaal opvragen bij Immunocore Medical Information Center van Immunocore (Ireland) Limited, te bereiken via telefoonnummers 0044-2076645100 en 00 800-74451111, of via medinfo.eu@immunocore.com. Het materiaal is online beschikbaar op www.kimmtraksupport.eu/nl.

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

Voor vragen en medische inlichtingen

Neem voor meer informatie contact op met het Immunocore Medical Information Center:

Telefoon: 0044-2076645100
Gratis telefoonnummer: 00 800-74451111
e-mail: medinfo.eu@immunocore.com