

De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel CARVYKTI®. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van CARVYKTI® te waarborgen (RMA versie 11/2024).

CARVYKTI® $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ cellen dispersie voor infusie (ciltacabtagene autoleucel)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

CAR-T-celtherapie met CARVYKTI: Informatie voor zorgverleners in CAR-T-centra



CARVYKTI® wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen anticonceptie toepassen. Zwangere vrouwen moeten worden geïnformeerd dat er risico's voor de foetus kunnen zijn. Een zwangerschap na CARVYKTI®-therapie moet met de behandelend arts worden besproken.

Therapeutische indicatie	4
Het CAR-T-celtherapieproces	4–5
Klinische beoordeling vóór de infusie en reductie van bijwerkingen	4
CAR-T cel-infusie	5
Bijwerkingen: CRS	6–8
Bijwerkingen: neurologische bijwerkingen	9-13
Begeleiding van de patiënt	14
Verdere aandachtspunten	15
Melding van bijwerkingen	16
Woordenlijst	17
Notities	18

Therapeutische indicatie

CARVYKTI is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom, die minimaal één eerdere behandeling hebben gekregen, met een immunomodulerend middel en een proteasoomremmer, die tijdens de laatste therapie ziekteprogressie hebben vertoond en die refractair zijn voor lenalidomide.

Het CAR-T-celtherapieproces

Klinische beoordeling vóór de infusie en reductie van bijwerkingen

- Patiënten met een actieve of eerder doorgemaakte belangrijke ziekte van het centrale zenuwstelsel (CZS) of met een ontoereikende nier-, lever-, long- of hartfunctie zijn waarschijnlijk kwetsbaarder voor de gevolgen van hieronder beschreven bijwerkingen en vereisen speciale aandacht. Er is geen ervaring met gebruik van CARVYKTI bij patiënten met CZS-betrokkenheid van myeloom of andere reeds aanwezige, klinisch relevante ziekten van het CZS.¹
- Er moet adequate profylactische en therapeutische behandeling voor infecties worden geboden, en voorafgaand aan de CARVYKTI-infusie moet men er zeker van zijn dat elke actieve infectie volledig is verdwenen. Infecties kunnen ook gelijktijdig met 'cytokine release'-syndroom (CRS) optreden en kunnen het risico op een fatale gebeurtenis verhogen.¹
- De infusie van CARVYKTI moet worden uitgesteld als een patiënt een van de volgende aandoeningen heeft:
 - klinisch relevante actieve infectie of ontstekingsziekten;¹
 - niet-hematologische bijwerkingen van graad ≥ 3 van de lymfodepleterende behandeling met cyclofosfamide en fludarabine, met uitzondering van graad 3-nausea, -braken, -diarree of -constipatie. Infusie van CARVYKTI moet worden uitgesteld tot deze bijwerkingen zijn afgenomen tot graad ≤ 1 ;¹
 - actieve *graft-versus-host*-ziekte.¹
- De infusie van CARVYKTI moet worden uitgesteld als de patiënt één van de volgende kenmerken heeft: ernstige bijwerkingen van een voorafgaande lymfodepleterende

behandeling of overbruggingsbehandeling die nog niet zijn verdwenen (waaronder cardiale toxiciteit en pulmonale toxiciteit), snelle ziekteprogressie en klinisch relevante actieve infectie.

- Overweeg bij patiënten met een hoge tumorlast bij aanvang van de therapie om de ziektelast te verminderen middels een overbruggingsbehandeling voorafgaand aan de infusie met CARVYKTI. Dit kan het risico op het ontwikkelen van neurologische bijwerkingen beperken.¹

CAR-T-cel-infusie

- Voorafgaand aan de infusie moet ten minste één dosis tocilizumab beschikbaar zijn voor gebruik in geval van 'cytokine release'-syndroom (CRS), met toegang tot een extra dosis binnen 8 uur na elke vorige dosis. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is vanwege een tekort dat is vermeld in de 'Tekortencatalogus van het Europees Geneesmiddelenbureau', moeten in plaats van tocilizumab voorafgaand aan de infusie geschikte alternatieve maatregelen beschikbaar zijn voor de behandeling van CRS. Noodapparatuur moet beschikbaar zijn voorafgaand aan de infusie en tijdens de herstelperiode.
- Alle patiënten die een infusie met CARVYKTI krijgen, moet 30-60 minuten daaraan voorafgaand de volgende pre-infusiemedicatie worden toegediend:
 - antipyreticum (oraal of IV paracetamol 650 tot 1.000 mg);¹
 - antihistaminicum (oraal of IV difenhydramine 25 tot 50 mg of gelijkwaardig).¹
- Het geneesmiddel mag pas worden ontdooid wanneer het klaar is voor gebruik. De timing van het ontdooien van CARVYKTI en de infusie moeten op elkaar worden afgestemd; de infusietijd moet van tevoren worden bevestigd en de starttijd voor het ontdooien moet daaraan worden aangepast, zodat CARVYKTI beschikbaar is voor infusie als de patiënt er klaar voor is. Het geneesmiddel moet onmiddellijk na het ontdooien worden toegediend en de infusie moet binnen 2,5 uur na het ontdooien worden voltooid.¹
- CARVYKTI is uitsluitend bestemd voor IV gebruik¹ (raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken (SKP) en de Praktische Handleiding voor CARVYKTI voor de volledige informatie over de verwerking en bereiding van CARVYKTI-infusie, alsmede over het toedieningsproces).

1. CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ cellen dispersie voor infusie. Samenvatting van de productkenmerken, https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_nl.pdf

1. CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ cellen dispersie voor infusie. Samenvatting van de productkenmerken, https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_nl.pdf

Bijwerkingen: CRS

- Mogelijke bijwerkingen van CAR-T-celtherapie zijn (onder andere) 'cytokine release'-syndroom (CRS) en neurologische bijwerkingen.
- Deze bijwerkingen zullen worden behandeld door zorgverleners in het CAR-T-centrum.
- Patiënten moeten gedurende 14 dagen na de CARVYKTI-infusie dagelijks in een gekwalificeerde klinische instelling - en vervolgens gedurende nog eens twee weken na de CARVYKTI-infusie periodiek - worden gecontroleerd op klachten en symptomen van CRS, neurologische bijwerkingen en andere bijwerkingen.¹
- Patiënten moeten worden geïnstrueerd om gedurende ten minste 4 weken na de infusie in de nabijheid van een gekwalificeerde klinische instelling te blijven.¹
- Patiënten moeten het advies krijgen onmiddellijk medische hulp in te roepen als zich op enig moment klachten of symptomen van CRS voordoen.¹

Bijwerkingen: CRS

Symptomen ^{1,*}	• Omvat, maar is niet gelimiteerd tot: koorts (met of zonder rigor), koude rillingen, hypotensie, hypoxie en verhoogde leverenzymen. Mogelijke levensbedreigende complicaties van CRS zijn onder meer cardiale disfunctie, neurologische toxiciteit en hemofagocytair lymfohistiocytose (HLH). Onderzoek op HLH moet worden overwogen bij patiënten met ernstig of niet-reagerend CRS.
Risicofactoren ¹	• Hoge tumorlast voorafgaand aan de infusie, actieve infectie en snel optreden van koorts (zie SKP) of aanhoudende koorts na 24 uur symptomatische behandeling.
Incidentie ^{1,*}	• CRS werd gemeld bij 83% van de patiënten (n= 330); 79% (n= 314) van de patiënten had CRS-bijwerkingen van graad 1 of graad 2, 4% (n=15) van de patiënten had CRS-bijwerkingen van graad 3 of graad 4 en < 1% (n=1) van de patiënten had een CRS-bijwerking van graad 5. Achtennegentig procent van de patiënten (n=323) herstelde van CRS.
Tijd tot aanvang ^{1,*}	• De tijd tot aanvang van CRS kan variëren tussen CAR-T-celtherapieën. In klinische studies was de mediane tijd vanaf CARVYKTI-infusie (dag 1) tot het ontstaan van CRS 7 dagen (spreiding: 1-23 dagen) . Bij ongeveer 83% van de patiënten begon CRS na dag 3 na de CARVYKTI-infusie.
Duur ^{1,*}	• De mediane duur van CRS was 4 dagen (spreiding: 1-18 dagen), bij alle patiënten behalve één. Bij deze ene patiënt duurde CRS 97 dagen en trad er secundaire HLH op, met een uiteindelijk fatale afloop. Bij negenentachtig procent van de patiënten had het CRS een duur van ≤ 7 dagen.
Controle	• Patiënten moeten gedurende 14 dagen na de CARVYKTI-infusie dagelijks in een gekwalificeerde klinische instelling worden gecontroleerd op klachten en symptomen van CRS - en vervolgens gedurende nog eens twee weken na de CARVYKTI-infusie periodiek. ¹ • De controleparameters zijn: temperatuur, bloeddruk en zuurstofsaturatie. ² Patiënten moeten het advies krijgen om onmiddellijk medische hulp in te roepen als zich op enig moment klachten of symptomen van CRS voordoen. ¹

Bijwerkingen: CRS

Classificatie	• Raadpleeg de standaardprocedure van uw centrum of de richtlijnen voor de classificatie van CRS. • Het meest recente classificatiesysteem voor CRS is ontwikkeld door de American Society for Transplantation and Cellular Therapies (ASTCT). ³
Behandeling	• Voorafgaand aan de infusie moet in het gekwalificeerde behandelcentrum ten minste één dosis tocilizumab beschikbaar zijn voor gebruik in het geval van 'cytokine release' syndroom (CRS), met toegang tot een extra dosis binnen 8 uur na elke vorige dosis. ¹ • Bij het eerste teken van CRS moet onmiddellijk worden beoordeeld of de patiënt in het ziekenhuis moet worden opgenomen en behandeling met ondersteunende zorg, tocilizumab, of tocilizumab en corticosteroïden moet worden ingesteld zoals aangegeven in onderstaande tabel 1. ¹ • Als gelijktijdige neurologische bijwerkingen wordt vermoed tijdens CRS, dien dan het volgende toe: • Corticosteroïden volgens de meer agressieve interventie op basis van de CRS en neurologischebijwerkingsklassen in tabellen 1 en 2 • Tocilizumab volgens de CRS-gradering in tabel 1 • Medicatie tegen epileptische aanvallen volgens de neurologische bijwerking in tabel 2. ¹

Tabel 1: CRS-gradering en richtlijnen voor de behandeling¹

CRS-graad ^a	Tocilizumab ^b	Corticosteroïden ^f
Graad 1 Temperatuur ≥ 38 °C ^c	• Tocilizumab 8 mg/kg IV gedurende 1 uur (niet meer dan 800 mg) kan worden overwogen.	• N.v.t.
Graad 2 • Symptomen vereisen matige interventie en reageren erop. • Temperatuur ≥ 38 °C ^c met: • hypotensie waarvoor geen vasopressoren nodig zijn, en/of • hypoxie waarvoor zuurstof nodig is via een canule ^e of blow-by, of • graad 2 orgaantoxiciteit.	• Dien tocilizumab 8 mg/kg IV gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg). • Herhaal tocilizumab zo nodig om de 8 uur indien reactie uitblijft op IV vochttoediening tot 1 liter of op verhoging van zuurstofsuppletie. • Indien binnen 24 uur geen verbetering optreedt of bij snelle progressie, herhaal dan tocilizumab en verhoog de dosis van dexamethason (20 mg i.v. om de 6 tot 12 uur). • Overweeg na 2 doses tocilizumab andere anti-cytokinemiddelen. ^d • Geef niet meer dan 3 doses tocilizumab in 24 uur, of 4 doses in totaal.	• Overweeg methylprednisolon 1 mg/kg IV tweemaal daags of dexamethason (bijv. 10 mg i.v. om de 6 uur).

Opmerking:
a) Op basis van het graderingssysteem van de ASTCT 2019 (Lee et al. 2019), aangepast om orgaantoxiciteit op te nemen; b) Raadpleeg de voorschrijfinformatie van tocilizumab voor details. Overweeg alternatieve maatregelen; c) Toegeschreven aan CRS. Het kan zijn dat koorts niet altijd gelijktijdig met hypotensie of hypoxie aanwezig is, aangezien het kan worden gemaskeerd door interventies zoals antipyretica of anticytokine-therapie (bijv. tocilizumab of steroïden). Afwezigheid van koorts heeft geen invloed op de beslissing over de behandeling van CRS. In dit geval wordt de behandeling van CRS gestuurd door hypotensie en/of hypoxie en door het ernstigere symptoom dat niet aan een andere oorzaak kan worden toegeschreven. d) Afhankelijk van de praktijk in het behandelcentrum kunnen monoklonale antilichamen gericht tegen cytokines (bijvoorbeeld anti-IL-1 zoals anakinra) worden overwogen voor niet-reagerend CRS. e) Lage flow via een neuscanule is ≤ 6 l/min en hoge flow via een neuscanule is > 6 l/min. f) Ga door met het gebruik van corticosteroïden totdat de bijwerking graad 1 of lager is; bouw de steroïden af als de totale blootstelling aan corticosteroïden meer dan 3 dagen bedraagt.¹

* Gegevens afkomstig uit klinische studies
1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ cellen dispersie voor infusie. Samenvatting van de productkenmerken, https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_nl.pdf
2. Neelapu SS et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(1):47–62.

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ cellen dispersie voor infusie. Samenvatting van de productkenmerken, https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_nl.pdf
2. Neelapu SS et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(1):47–62.
3. Lee DW et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625–638.

CRS-graad ^a	Tocilizumab ^b	Corticosteroïden ^f
Graad 3 - Symptomen vereisen agressieve interventie en reageren erop. - Temperatuur ≥ 38 °C^c met: - hypotensie waarvoor één vasopressor met of zonder vasopressine nodig is, en/of - hypoxie waarvoor zuurstof nodig is via een neuscanule met hoge flow^e, gezichtsmasker, ‘non-rebreathing’ masker of venturimasker of - graad 3-orgaantoxiciteit of graad 4-transaminitis.	- Zie graad 2 - Indien binnen 24 uur geen verbetering optreedt of bij snelle progressie, herhaal dan tocilizumab en verhoog de dosis van dexamethason (20 mg i.v. om de 6 tot 12 uur). - Indien binnen 24 uur geen verbetering optreedt of bij aanhoudende snelle progressie, schakel dan over op methylprednisolon 2 mg/kg i.v. om de 12 uur. - Overweeg na 2 doses tocilizumab andere anti-cytokinemiddelen.^d - Geef niet meer dan 3 doses tocilizumab in 24 uur, of 4 doses in totaal.	Dien methylprednisolon 1 mg/kg i.v. tweemaal daags of dexamethason (bijv. 10 mg i.v. om de 6 uur) toe.
Graad 4 - Levensbedreigende symptomen. Behoeftte aan beademingsondersteuning, continue veno-veneuze hemodialyse (CVVHD). - Temperatuur ≥ 38 °C^c met: - hypotensie waarvoor meerdere vasopressoren nodig zijn (met uitzondering van vasopressine), en/of - hypoxie waarvoor zuurstof nodig is via positieve druk (bijv. CPAP, BiPAP, intubatie en kunstmatige beademing), of - graad 4 orgaantoxiciteit (uitgezonderd transaminitis).	- Zie graad 2 - Overweeg na 2 doses tocilizumab andere anti-cytokinemiddelen.^d Geef niet meer dan 3 doses tocilizumab in 24 uur, of 4 doses in totaal. - Indien binnen 24 uur geen verbetering optreedt, overweeg dan methylprednisolon (1-2 g i.v., herhaal zo nodig om de 24 uur; bouw af op klinische indicatie) of andere immunosuppressiva (bijv. andere anti-T-celtherapieën).	Dien dexamethason 20 mg i.v. om de 6 uur toe.

- Andere monoklonale antilichamen gericht tegen cytokines (bijvoorbeeld anti-IL1 en/of anti-TNF), of therapie gericht op vermindering en eliminatie van CAR-T-cellen, kunnen worden overwogen voor patiënten die hooggradig CRS en HLH ontwikkelen die ernstig of levensbedreigend blijven na eerdere toediening van tocilizumab en corticosteroïden.
- Voor patiënten met een hoge tumorlast voorafgaand aan de infusie, vroeg optreden van koorts of aanhoudende koorts na 24 uur, dient vroegtijdige toediening van tocilizumab te worden overwogen.
- Het gebruik van myeloïde groeifactoren, met name granulocyt-macrofaag-koloniestimulerende factor (GM-CSF), moet tijdens CRS worden vermeden.
- Ondersteunende zorg voor CRS (waaronder, maar niet beperkt tot, antipyretische middelen, ondersteunende intraveneuze vochttoediening, vasopressoren, zuurstofsuppletie, enz.) moet worden geboden indien gepast. Laboratoriumtesten om te controleren op diffuse intravasale stolling, hematologische parameters, evenals op long-, hart-, nier- en leverfunctie dienen te worden overwogen.

Opmerking:
a) Op basis van het graderingssysteem van de ASTCT 2019 (Lee et al. 2019), aangepast om orgaantoxiciteit op te nemen; b) Raadpleeg de voorschrijfinformatie van tocilizumab voor details. Overweeg alternatieve maatregelen; c) Toegeschreven aan CRS. Het kan zijn dat koorts niet altijd gelijktijdig met hypotensie of hypoxie aanwezig is, aangezien het kan worden gemaskeerd door interventies zoals antipyretica of anticytokine-therapie (bijv. tocilizumab of steroïden). Afwezigheid van koorts heeft geen invloed op de beslissing over de behandeling van CRS. In dit geval wordt de behandeling van CRS gestuurd door hypotensie en/of hypoxie en door het ernstigere symptoom dat niet aan een andere oorzaak kan worden toegeschreven. d) Afhankelijk van de praktijk in het behandelcentrum kunnen monoklonale antilichamen gericht tegen cytokines (bijvoorbeeld anti-IL1 zoals anakinra) worden overwogen voor niet-reagerend CRS. e) Lage flow via een neuscanule is ≤ 6 l/min en hoge flow via een neuscanule is > 6 l/min. f) Ga door met het gebruik van corticosteroïden totdat de bijwerking graad 1 of lager is; bouw de steroïden af als de totale blootstelling aan corticosteroïden meer dan 3 dagen bedraagt.

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ cellen dispersie voor infusie. Samenvatting van de productkenmerken, https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_nl.pdf

Bijwerkingen: Neurologische bijwerkingen

- Neurologische bijwerkingen komen frequent voor na behandeling met CARVYKTI en kunnen fataal of levensbedreigend zijn.¹
- Neurologische toxiciteiten omvatten o.a. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), bewegings- en neurocognitieve bijwerkingen (MNT), met klachten en symptomen van parkinsonisme, Guillain-Barré-syndroom, perifere neuropathieën en hersenzenuwverlammingen.¹
- Neurologische bijwerkingen kwamen voor bij 23% van de patiënten (n=89); 5% (n=21) van de patiënten had neurologische bijwerkingen van graad 3 of graad 4 was en 1% (n=3) van de patiënten had neurologische bijwerkingen van graad 5 (één als gevolg van ICANS, één als gevolg van neurologische bijwerkingen met aanhoudend parkinsonisme, en één als gevolg van encefalopathie). Daarnaast was het verloop bij elf patiënten fataal met aanhoudende neurologische bijwerkingen ten tijde van het overlijden; acht sterfgevallen waren een gevolg van infectie (waaronder twee sterfgevallen bij patiënten met aanhoudende klachten en symptomen van parkinsonisme, zoals hieronder wordt besproken), en één sterfgeval elk het gevolg van respiratoir falen, hart- en ademhalingsstilstand en intraparenchymale bloeding.¹
- Neurologische basiskkenmerken (bv. qua gedrag, cognitie, EEG, CT/MRI-scans) van patiënten moeten bekend zijn vóór de CAR-T-celinfusie om te helpen bij het opsporen van neurologische toxiciteiten na de behandeling.
- Patiënten moeten informatie krijgen over de klachten en symptomen van deze neurologische bijwerkingen en over het vertraagde begin van enkele van deze bijwerkingen.¹
- Patiënten moeten instructie krijgen om direct medische hulp in te roepen voor nader onderzoek en behandeling als er op enig moment klachten en symptomen van een van deze neurologische bijwerkingen optreden.¹

ICANS symptomen ^{1,*}	Symptomen zijn: afasie, langzame spraak, dysgrafie, encefalopathie, verminderd bewustzijn en verwarde toestand.
Incidentie ^{1,*}	In de <i>gepoolde</i> studies (n=396) kwam ICANS voor bij 11% van de patiënten (n=45), waarbij 2% (n=7) graad 3- of graad 4-ICANS had en <1% (n=1) graad 5 ICANS.
Tijd tot aanvang ^{1,*}	- Patiënten die ciltacabtagene autoleucel krijgen, kunnen na de behandeling fatale of levensbedreigende ICANS ervaren met ciltacabtagene autoleucel, ook vóór het ontstaan van CRS, tijdens CRS, na het verdwijnen van CRS of in afwezigheid van CRS. - De mediane tijd vanaf infusie van CARVYKTI tot het eerste optreden van ICANS was in klinische studies 8 dagen (spreiding: 2-15 dagen).

* Gegevens afkomstig uit de *gepoolde* studies (N=396): Studie MMY2001 (N=106) die patiënten omvat uit de belangrijkste cohort van de fase 1b/2 (Verenigde Staten; n=97) en een aanvullend cohort (Japan; n=9), uit fase 2 studie MMY2003 (N=94) en fase 3 studie MMY3002 (N=196). Merk op: De gradering en behandeling van ICANS wordt bepaald door de meest ernstige bijwerking (ICE-score, bewustzijnsniveau, insult, motorische bevindingen, verhoogde ICP/cerebraal oedeem), niet toe te schrijven aan een andere oorzaak

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ cellen dispersie voor infusie. Samenvatting van de productkenmerken, https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_nl.pdf

Duur ^{1*}	De mediane duur van ICANS was in klinische studies 3 dagen (bereik: 1 tot 29 dagen).
Controle	- Patiënten moeten gedurende vier weken na infusie worden gecontroleerd op klachten en symptomen van ICANS. Ga na herstel van CRS en/of ICANS door met het controleren van patiënten op klachten en symptomen van neurologische toxiciteit.¹ - Bij de eerste tekenen van neurologische bijwerkingen, waaronder ICANS, moet neurologisch onderzoek worden overwogen. Sluit andere oorzaken van neurologische symptomen uit.¹
Classificatie	- Raadpleeg de standaardprocedure voor CAR-T-therapie van uw centrum of de richtlijnen voor de classificatie van neurotoxiciteit. - Het meest recente classificatiesysteem voor ICANS is ontwikkeld door de ASTCT.² In het ASTCT ICANS Consensus Grading System voor volwassenen is de ICE-score verwerkt.
Behandeling ¹	Bij het eerste teken van ICANS moet onmiddellijk worden beoordeeld of de patiënt in het ziekenhuis moet worden opgenomen en behandeling met ondersteunende zorg moet worden verleend zoals aangegeven in tabel 2.

Tabel 2: Richtlijnen voor de behandeling van ICANS

ICANS-graad ^a	Corticosteroïden
Graad 1 - ICE-score 7-9^b - of verminderd bewustzijnsniveau: wordt spontaan wakker.	- Overweeg dexamethason^c 10 mg intraveneus iedere 6 tot 12 uur gedurende 2 tot 3 dagen. - Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe.
Graad 2 - ICE-score-3-6^b - of verminderd bewustzijnsniveau: wordt wakker na gesproken commando	- Dien iedere 6 uur 10 mg intraveneus dexamethason^c toe gedurende 2 tot 3 dagen, of langer bij aanhoudende symptomen. - Overweeg de steroïden af te bouwen als de totale blootstelling aan steroïden meer is dan 3 dagen. - Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe.

a) ASTCT 2019-criteria voor gradering Neurologische Toxiciteit (Lee et.al, 2019). b) Als de patiënt wakker gemaakt kan worden en in staat is om de test voor immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie (ICE) uit te voeren, beoordeel dan het volgende: oriëntatie (oriëntatie in jaar, maand, stad, ziekenhuis = 4 punten); benoemen (3 voorwerpen benoemen/aanwijzen = 3 punten); opdrachten uitvoeren (zoals 'steek 2 vingers op' = 1 punt); schrijven (vermogen om een standaardzin te schrijven = 1 punt); en aandacht (vanaf 100 met tien tegelijk terugtellen = 1 punt). Als de patiënt niet wakker te krijgen is en de ICE-beoordeling niet kan uitvoeren (graad 4-ICANS) = 0 punten; c) Alle verwijzingen naar toediening van dexamethason hebben betrekking op dexamethason of gelijkwaardig.
* Gegevens afkomstig uit de *gepoolde* studies (N=396): Studie MMY2001 (N=106) die patiënten omvat uit de belangrijkste cohort van de fase 1b/2 (Verenigde Staten; n=97) en een aanvullend cohort (Japan; n=9), uit fase 2 studie MMY2003 (N=94) en fase 3 studie MMY3002 (N=196). Merk op: De gradering en behandeling van ICANS wordt bepaald door de meest ernstige bijwerking (ICE-score, bewustzijnsniveau, insult, motorische bevindingen, verhoogde ICP/cerebraal oedeem), niet toe te schrijven aan een andere oorzaak

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ cellen dispersie voor infusie. Samenvatting van de productkenmerken, https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_nl.pdf
2. Lee DW et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-638.

ICANS-graad ^a	Corticosteroïden
Graad 3 - ICE-score-0-2^b (als de ICE-score 0 is, maar de patiënt wakker gemaakt kan worden (bijv. wakker met algehele afasie) en in staat is een test uit te voeren) - of verminderd bewustzijnsniveau: wordt alleen wakker na tactiele stimulus, - of insulten, ofwel: - een klinisch insult, focaal of gegeneraliseerd, dat snel verdwijnt, of - niet-convulsieve insulten op het EEG die verdwijnen met interventie, - of verhoogde intracraniale druk (ICP): focaal/ lokaal oedeem op neurobeeldvorming^d.	- Dien iedere 6 uur 10 mg-20 mg intraveneus dexamethason^c toe. - Als er na 48 uur geen verbetering is opgetreden of bij verergering van de neurologische bijwerkingen, verhoog de dosis dexamethason^c tot ten minste 20 mg intraveneus iedere 6 uur; bouw weer af binnen 7 dagen, - OF schaal op naar een hoge dosis methylprednisolon (1 g/ dag, herhaal zo nodig iedere 24 uur; bouw af op klinische indicatie). - Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe.
Graad 4 - ICE-score-0^b (Patiënt is niet wakker te krijgen en kan de ICE-beoordeling niet uitvoeren) - of verminderd bewustzijnsniveau ofwel: - de patiënt is niet wakker te krijgen of heeft krachtige of herhaalde tactiele stimuli nodig om wakker te worden, of - stupor of coma, - of insulten, ofwel: - levensbedreigend langdurig insult (> 5 min), of - herhaalde klinische of elektrische insulten zonder tussentijdse terugkeer naar het uitgangsniveau, - of motorische bevindingen^e: - diepe focale motorische zwakte zoals hemiparese of paraparese, - of verhoogde intracraniale druk (ICP)/cerebraal oedeem, met klachten/symptomen zoals: - diffuus cerebraal oedeem op neurobeeldvorming, of - decerebratie- of decortatiehouding, of - parese van hersenzenuw VI, of - papiloedeem, of - trias van Cushing	- Dien iedere 6 uur 10 mg-20 mg intraveneus dexamethason^c toe. - Als er na 24 uur geen verbetering is opgetreden of bij verergering van de neurologische bijwerkingen, schaal op naar een hoge dosis methylprednisolon (1-2 g/dag, zo nodig iedere 24 uur herhaald; bouw af op klinische indicatie). - Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. - Overweeg bij vermoeden van verhoogde ICP/cerebraal oedeem hyperventilatie en hyperosmolaire therapie. Geef een hoge dosis methylprednisolon (1-2 g/dag, herhaal zo nodig iedere 24 uur; bouw af op klinische indicatie) en overweeg consultatie van een neuroloog of neurochirurg.

Opmerking:
De gradering en behandeling van ICANS wordt bepaald door de meest ernstige bijwerking (ICE-score, bewustzijnsniveau, insult, motorische bevindingen, verhoogde ICP/cerebraal oedeem), niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.
a) ASTCT 2019-criteria voor gradering Neurologische Toxiciteit (Lee et.al, 2019). b) Als de patiënt wakker gemaakt kan worden en in staat is om de test voor immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie (ICE) uit te voeren, beoordeel dan het volgende: oriëntatie (oriëntatie in jaar, maand, stad, ziekenhuis = 4 punten); benoemen (3 voorwerpen benoemen/aanwijzen = 3 punten); opdrachten uitvoeren (zoals 'steek 2 vingers op' = 1 punt); schrijven (vermogen om een standaardzin te schrijven = 1 punt); en aandacht (vanaf 100 met tien tegelijk terugtellen = 1 punt). Als de patiënt niet wakker te krijgen is en de ICE-beoordeling niet kan uitvoeren (graad 4-ICANS) = 0 punten; c) Alle verwijzingen naar toediening van dexamethason hebben betrekking op dexamethason of gelijkwaardig d) Intracraniale hemorrhagie met of zonder geassocieerd oedeem wordt niet beschouwd als een kenmerk van een neurologische bijwerking en wordt uitgesloten van de ICANS-gradering. Het kan worden gegradeerd volgens CTCAE v5.0. e) Tremoren en myoclonus geassocieerd met immuun-effectorcel-behandelingen kunnen worden gegradeerd volgens CTCAE v5.0, maar ze hebben geen invloed op de ICANS-gradering.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ cellen dispersie voor infusie. Samenvatting van de productkenmerken, https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_nl.pdf

Bewegings- en neurocognitieve bijwerkingen met klachten en symptomen van parkinsonisme

Symptomen ^{1,*}	Er werd een cluster van symptomen waargenomen met variabel begin, waarbij meer dan één symptoomdomein betrokken was, waaronder veranderingen in beweging (bijv. micrografie, tremoren, bradykinesie, rigiditeit, gebogen houding, schuifelende gang), in cognitie (bijv. geheugenverlies, stoornis van aandacht, verwardheid) en in persoonlijkheid (bijv. verminderde gelaatsuitdrukking, vlakke stemming, maskergelaat, apathie), vaak met een subtiel begin (bijv. micrografie, vlakke stemming). Bij sommige patiënten verergerde dit tot niet meer kunnen werken of voor zichzelf kunnen zorgen.
Voorkomen ¹	Van de 89 patiënten in de <i>gepoolde</i> studies (N=396) die een neurologische bijwerking kregen, hadden negen mannelijke patiënten neurologische bijwerkingen met meerdere klachten en symptomen van parkinsonisme, anders dan ICANS. De maximale graden van de parkinsonisembijwerkingen waren: graad 1 (n=1), graad 2 (n=2), graad 3 (n=6).
Start ^{1,*}	Het mediane begin van parkinsonisme was 38,0 dagen (spreiding: 14 tot 914 dagen) na de infusie van CARVYKTI.
Duur ^{1,*}	- Eén patiënt (graad 3) overleed 247 dagen na toediening van CARVYKTI aan neurologische bijwerkingen met aanhoudend parkinsonisme. - Twee patiënten (graad 2 en graad 3) met aanhoudend parkinsonisme overleden 162 en 119 dagen na toediening van CARVYKTI aan infectieuze oorzaken. - Eén patiënt herstelde (graad 3). - De overige 5 patiënten hielden symptomen van parkinsonisme tot 996 dagen na toediening van CARVYKTI.
Risicofactoren ^{1,*}	Alle 9 patiënten hadden een voorgeschiedenis van eerdere CRS (n=1 graad 1, n=6 graad 2; n=1 graad 3; n=1 graad 4), terwijl 6 van de 9 patiënten eerder ICANS hadden (n=5 graad 1, n=1 graad 3).
Opvolging en behandeling ¹	Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van parkinsonisme met een mogelijk vertraagd begin en worden behandeld met ondersteunende maatregelen.

Guillain-Barré-syndroom (GBS)

Symptomen ^{1,*}	De gemelde symptomen waren symptomen die overeenkomen met die bij de Miller-Fisher-variant van GBS, motorische zwakte, spraakstoornissen en polyradiculoneuritis.
Voorkomen ^{1,*}	De <i>gepoolde</i> studies (N=396) werd bij één patiënt GBS gemeld na behandeling met CARVYKTI.
Duur ^{1,*}	Hoewel de GBS-symptomen verbeterden na een behandeling met steroïden en intraveneus immunoglobuline (IVIG), overleed de patiënt 139 dagen na toediening van CARVYKTI als gevolg van encefalopathie na gastro-enteritis met aanhoudende GBS-symptomen.
Opvolging ¹	Patiënten moeten gecontroleerd worden op GBS. Patiënten met perifere neuropathie moeten gecontroleerd worden op GBS.
Behandeling ¹	Een behandeling met IVIG en opschaling tot plasmaferese moet worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de toxiciteit.

* Gegevens afkomstig uit de *gepoolde* studies (N=396): Studie MMY2001 (N=106) die patiënten omvat uit de belangrijkste cohort van de dfase 1b/2 (Verenigde Staten; n=97) en een aanvullend cohort (Japan; n=9), uit fase 2 studie MMY2003 (N=94) en fase 3 studie MMY3002 (N=196).

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ cellen dispersie voor infusie. Samenvatting van de productkenmerken, https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_nl.pdf

Perifere neuropathie

Voorkomen ^{1,*}	In de <i>gepoolde</i> studies (N=396) ontwikkelden 27 patiënten perifere neuropathie, die zich presenteerde als sensorische, motorische of sensorimotorische neuropathieën.
Start ^{1,*}	De mediane tijd tot het begin van de symptomen was 57 dagen (spreiding: 1 tot 914 dagen).
Duur ^{1,*}	De mediane duur van de perifere neuropathieën was 140 dagen (spreiding: 1 tot 766 dagen), met inbegrip van de gevallen met aanhoudende neuropathie.
Opvolging ¹	Patiënten moeten gecontroleerd worden op klachten en symptomen van perifere neuropathieën.
Behandeling ¹	Behandeling met een korte kuur systemische corticosteroïden moet worden overwogen, afhankelijk van de ernst en progressie van de klachten en symptomen.

Hersenzenuwverlammingen

Voorkomen ^{1,*}	- In de <i>gepoolde</i> studies (N=396) hadden 27 patiënten hersenzenuwverlammingen. - In studies met CARVYKTI is het volgende gemeld: verlamming van hersenzenuw 7, 3, 5 en 6, in sommige gevallen bilateraal, verslechtering van de hersenzenuwverlamming na verbetering en het optreden van perifere neuropathie bij patiënten met hersenzenuwverlamming.
Start ^{1,*}	De mediane tijd tot het begin was 22 dagen (spreiding: 17 tot 101 dagen) na infusie van CARVYKTI.
Duur ^{1,*}	De mediane tijd tot verdwijnen was 56 dagen (spreiding: 1 tot 209 dagen) na het begin van de symptomen.
Opvolging ¹	Patiënten moeten gecontroleerd worden op klachten en symptomen van hersenzenuwverlamming.
Behandeling ¹	Behandeling met een korte kuur systemische corticosteroïden moet worden overwogen, afhankelijk van de ernst en progressie van de klachten en symptomen.

- Vermindering van de basisziektelast met overbruggingstherapie voorafgaand aan de infusie met CARVYKTI bij patiënten die veel last hebben van een tumor is aan te raden, aangezien die het risico op de ontwikkeling van neurologische toxiciteit kan verminderen. Het kan belangrijk zijn om CRS of ICANS vroeg op te sporen en agressief te behandelen om neurologische toxiciteit te voorkomen of erger worden ervan te vermijden.¹
- Bied intensieve zorg en ondersteunende therapie voor ernstige of levensbedreigende neurologische toxiciteit.¹
- Het wordt aangeraden om ambulante patiënten met neurologische toxiciteit over te brengen naar hun CAR-T-behandelcentrum. Het is belangrijk de communicatie tussen het locale ziekenhuis van de patiënt en het CAR-T-behandelcentrum open te houden, aangezien een late opname (bij neurologische toxiciteit van Graad 3 of hoger) gelinkt kan worden aan slechtere prognostische resultaten.

* Gegevens afkomstig uit de *gepoolde* studies (N=396): Studie MMY2001 (N=106) die patiënten omvat uit de belangrijkste cohort van de fase 1b/2 (Verenigde Staten; n=97) en een aanvullend cohort (Japan; n=9), uit fase 2 studie MMY2003 (N=94) en fase 3 studie MMY3002 (N=196).

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ cellen dispersie voor infusie. Samenvatting van de productkenmerken, https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_nl.pdf

Begeleiding van de patiënt

Het is van groot belang patiënten en verzorgers in te lichten dat zij gedurende ten minste 4 weken na de infusie in de nabijheid van het gekwalificeerde CAR-T-centrum moeten blijven en onmiddellijk medische hulp moeten inroepen indien zich op enig moment klachten of symptomen van CRS of neurologische toxiciteit voordoen.

Symptomen om alert op te blijven:

- koude rillingen, koorts (38 °C of hoger), snelle hartslag, ademhalingsmoeilijkheden, lage bloeddruk waardoor de patiënt zich duizelig of licht in het hoofd kan voelen. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige immuunreactie die bekend staat als het CRS;¹
- effecten op het zenuwstelsel; deze kunnen dagen of weken na de infusie optreden en kunnen aanvankelijk subtiel zijn:
 - een verward gevoel, minder alert, gedesoriënteerd, angstig of geheugenverlies
 - moeite met spreken of onduidelijke spraak
 - tragere bewegingen, veranderingen in handschrift
 - verlies van coördinatie met gevolgen voor de beweging en het evenwicht
 - moeite hebben met lezen, schrijven en met het begrijpen van woorden
 - persoonlijkheidsveranderingen, zoals minder spraakzaam, desinteresse in activiteiten en verminderde gezichtsuitdrukking

Sommige van deze symptomen kunnen tekenen zijn van een ernstige immuunreactie, het zogeheten ICANS of kunnen tekenen en symptomen van parkinsonisme zijn.¹

Als de patiënt of de verzorger op enig moment symptomen van CRS of neurologische toxiciteit opmerkt, moeten zij onmiddellijk contact opnemen met het CAR-T-centrum.

- Patiënten zullen de '**Gids bij uw CAR-T-traject**' ontvangen, waarin wordt uitgelegd wat zij in de opeenvolgende stappen van het CAR-T-proces kunnen verwachten.
- Patiënten/verzorgers moeten te allen tijde de **CAR-T-patiëntenkaart voor CARVYKTI** bij zich dragen om hen te herinneren aan de tekenen en symptomen van CRS en neurologische toxiciteit die onmiddellijke aandacht vereisen. De patiëntenkaart moet door de geneesheer ingevuld worden. Adviseer de patiënt om de kaart te laten zien aan elke zorgverlener die bij zijn/haar behandeling betrokken is.
- Indien u materiaal voor patiënten wenst aan te vragen gelieve contact op te nemen met uw Janssen contactpersoon of contacteer het Janssen medische-informatieteam via het nummer 0800 933 77 of per mail via info_belux@its.jnj.com.

Verdere aandachtspunten

Gevolgen voor de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen¹

- CARVYKTI heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vanwege de kans op neurologische bijwerkingen lopen patiënten die CARVYKTI krijgen het risico op een veranderd(e) of verminderd(e) bewustzijn of coördinatie in de 8 weken na de CARVYKTI-infusie.
- Patiënten moeten het advies krijgen om gedurende deze initiële periode en bij het ontstaan van neurologische verschijnselen geen voertuig te besturen en geen gevaarlijke beroepen of activiteiten uit te oefenen, zoals het bedienen van zware of potentieel gevaarlijke machines.

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ cellen dispersie voor infusie. Samenvatting van de productkenmerken, https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_nl.pdf

Melding van bijwerkingen

- Het melden van vermoedelijke bijwerkingen na goedkeuring van het geneesmiddel is belangrijk. Het maakt een voortdurende monitoring van de risicobatenverhouding van het geneesmiddel mogelijk.
- Om de traceerbaarheid van CARVYKTI te verbeteren, moeten de handelsnaam en het batchnummer van het toegediende product duidelijk worden vermeld wanneer een bijwerking wordt gemeld.
- Wanneer een vermoedelijke bijwerking wordt gemeld, geef dan zoveel mogelijk informatie zoals: medische voorgeschiedenis, datum van optreden bijwerking, datum van CAR-T behandeling en details over eventuele gelijktijdig gebruikte medicatie.

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen en ook mogelijke medicatiefouten, geassocieerd met het gebruik van CARVYKTI te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden dient bij voorkeur online te gebeuren via www.eenbijwerkingmelden.be of anders via de “papieren meldingsfiche”, die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt vanaf de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde papieren meldingsfiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03 - 1210 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adr@fagg.be

Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van CARVYKTI kunnen ook worden gemeld aan het Janssen medische-informatieteam op het telefoonnummer 0800/93377 of per e-mail naar info_belux@its.jnj.com.

Woordenlijst

ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapies
BiPAP	Bilevel positive airway pressure
CAR	Chimere antigeen receptor
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRS	'Cytokine release'-syndroom
CT	Computertomografie
CZS	Centraal zenuwstelsel
EEG	Elektro-encefalogram
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HCP	Healthcare professional
HLH	Hemofagocytair lymfhistiocytose
ICANS	Immuueffectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom
ICE	Immuueffectorcel-geassocieerde encefalopathie
ICP	Intracraniale druk
MRI	Beeldvorming met magnetische resonantie
RMP	Risicobeheerplan (Risk Management Plan)
SKP	Samenvatting van de productkenmerken

Notities

[illegible]

