

CARVYKTI®▼ ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)

Risicominimalisatiemateriaal voor zorgverleners in CAR-T-celtherapie centra over de risico's van cilta-cel

- Deze gids beschrijft hoe men het risico op en de ernst van bijwerkingen tijdens het CAR-T-celtherapieproces kan verminderen, waaronder de voorwaarde dat tocilizumab beschikbaar moet zijn voorafgaand aan de behandeling van een patiënt.
- 'Cytokine release'-syndroom (CRS), neurotoxiciteit en secundaire maligniteiten zijn belangrijke risico's van de behandeling met cilta-cel.
- Deze gids bevat aanbevelingen om het risico op CRS en neurotoxiciteit te verminderen.
- Daarnaast biedt deze gids ondersteuning om CRS en neurotoxiciteit beter te identificeren, te behandelen en te monitoren.
- Begeleiding van de patiënt is van groot belang. Deze gids bevat aanbevelingen voor die begeleiding en de nodige informatie voor patiënten.
- Aanvullende informatie betreffende cilta-cel is beschikbaar in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

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

Inhoud

Introductie	3
Samenvatting van de additionele risicominimalisatie-maatregelen	3
Het beperken van bijwerkingen voor toediening van cilta-cel	4
Het beperken van bijwerkingen na toediening van cilta-cel	5
– CRS	5
– Neurologische bijwerkingen	6
– Secundaire maligniteiten	8
Begeleiding van de patiënt	8
Melden van vermoedelijke bijwerkingen en overige informatie	9
Woordenlijst	10
Notities	11

Introductie

Cilta-cel 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.

Deze educatieve gids maakt deel uit van de additionele risicominimalisatie-materialen voor cilta-cel en bevat informatie over geselecteerde, met cilta-cel geassocieerde bijwerkingen waaronder het CRS en/of neurologische toxiciteit, inclusief immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS), en secundaire maligniteiten. Dit zijn niet alle bijwerkingen die in verband worden gebracht met cilta-cel. Raadpleeg ook de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) voor meer informatie.

Er is extra materiaal voor de patiënt en de ouders/verzorgers van de patiënt. Zorg ervoor dat de patiënt (of zijn/haar ouders/verzorgers) dit materiaal ontvangt en begrijpt.

Samenvatting van de additionele risicominimalisatie-maatregelen

- Mogelijke bijwerkingen van CAR-T-celtherapie zijn (onder andere) CRS en neurologische bijwerkingen.
- Deze bijwerkingen moeten worden behandeld door zorgverleners in het CAR-T-centrum.
- Patiënten moeten gedurende 14 dagen na de cilta-cel-infusie dagelijks in een gekwalificeerd ziekenhuis - en vervolgens periodiek gedurende nog eens twee weken na de cilta-cel-infusie - worden gecontroleerd op klachten en symptomen van CRS, neurologische bijwerkingen en andere bijwerkingen.
- Patiënten moeten worden geïnstrueerd om gedurende ten minste 4 weken na de infusie in de nabijheid van een gekwalificeerd ziekenhuis te blijven.
- Patiënten moeten het advies krijgen onmiddellijk medische hulp in te roepen als zich op enig moment klachten of symptomen van CRS voordoen.

CRS

- Voorafgaand aan de infusie moet ten minste één dosis tocilizumab beschikbaar zijn voor gebruik in geval van CRS, met toegang tot een extra dosis binnen 8 uur na elke vorige dosis.
- Symptomen van CRS zijn onder andere koorts (met of zonder koude rillingen), rillingen, hypotensie, hypoxie en verhoogde leverenzymen.
- Mogelijke levensbedreigende complicaties van CRS zijn onder meer cardiale disfunctie, neurotoxiciteit en HLH.
- Bij het eerste teken van CRS moet onmiddellijk worden beoordeeld of de patiënt in het ziekenhuis moet worden opgenomen en moet behandeling met ondersteunende zorg, tocilizumab of tocilizumab en corticosteroïden worden ingesteld.
- In rubriek 4.4 van de SmPC is een volledig overzicht opgenomen van de richtlijnen voor de behandeling van CRS.

Neurologische bijwerkingen

- Neurologische bijwerkingen omvatten o.a. ICANS, bewegings- en neurocognitieve bijwerkingen met klachten en symptomen van parkinsonisme, Guillain-Barré-syndroom, perifere neuropathieën en hersenzenuwverlammingen.
- Symptomen van ICANS zijn afasie, langzame spraak, dysgrafie, encefalopathie, verminderd bewustzijn en verwarde toestand.
- Bij het eerste teken van ICANS moet onmiddellijk worden beoordeeld of de patiënt in het ziekenhuis moet worden opgenomen en of behandeling moet worden ingesteld met daarbij ondersteunende zorg.
- In rubriek 4.4 van de SmPC is een volledig overzicht opgenomen van de richtlijnen voor de behandeling van ICANS.

Secundaire maligniteiten

- Patiënten die met cilta-cel worden behandeld, kunnen secundaire maligniteiten ontwikkelen. Er zijn fatale gevolgen geweest. Patiënten moeten levenslang worden gecontroleerd op secundaire maligniteiten.
- Indien zich een secundaire maligniteit voordoet, neem dan contact op met J&J voor instructies over het afnemen van monsters bij de patiënt voor verder onderzoek.

Gedetailleerde instructies voor vervoer, opslag, ontdooien, bereiden en hanteren van cilta-cel zijn te vinden in de handleiding voor vervoer, opslag, ontdooien, bereiden en hanteren van ciltacabtagene autoleucel.

Het beperken van bijwerkingen voor toediening van cilta-cel

- 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 bijwerkingen en vereisen speciale aandacht.
- Er moet adequate profylactische en therapeutische behandeling voor infecties worden geboden, en voorafgaand aan de cilta-cel-infusie moet men er zeker van zijn dat elke actieve infectie volledig is verdwenen. Infecties kunnen ook gelijktijdig met CRS optreden en kunnen het risico op een fatale gebeurtenis verhogen.
- Bij patiënten met een hoge tumorlast moet overbruggingstherapie worden overwogen voorafgaand aan infusie met cilta-cel ter vermindering van de basislast van de ziekte. Dit kan het risico op het ontwikkelen van neurologische bijwerkingen verminderen.

Voorafgaand aan de infusie moet ten minste één dosis tocilizumab beschikbaar zijn voor gebruik in geval van 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 hiervan geschikte alternatieve maatregelen beschikbaar zijn voor de behandeling van CRS. Noodapparatuur moet beschikbaar zijn voorafgaand aan de infusie en tijdens de herstelperiode.

Het beperken van bijwerkingen na toediening van cilta-cel

- Mogelijke bijwerkingen van CAR-T-celtherapie zijn (onder andere) CRS en neurologische bijwerkingen.
- Deze bijwerkingen moeten worden behandeld door zorgverleners in het CAR-T-centrum.
- Patiënten moeten gedurende 14 dagen na de cilta-cel-infusie dagelijks in een gekwalificeerd ziekenhuis - en vervolgens periodiek gedurende nog eens twee weken na de cilta-cel-infusie - worden gecontroleerd op klachten en symptomen van CRS, neurologische bijwerkingen en andere bijwerkingen.
- Patiënten moeten worden geïnstrueerd om gedurende ten minste 4 weken na de infusie in de nabijheid van een gekwalificeerd ziekenhuis te blijven.
- Patiënten moeten het advies krijgen onmiddellijk medische hulp in te roepen als zich op enig moment klachten of symptomen van CRS voordoen.

CRS

Symptomen	• Omvat, maar is niet gelimiteerd tot, koorts (met of zonder koude rillingen), rillingen, hypotensie, hypoxie en verhoogde leverenzymen. Mogelijke levensbedreigende complicaties van CRS zijn onder meer cardiale disfunctie, neurotoxiciteit en HLH. Patiënten die HLH ontwikkelen lopen mogelijk een verhoogd risico op ernstige bloedingen. Onderzoek op HLH moet worden overwogen bij patiënten met ernstig of niet-reagerend CRS.
Risicofactoren voor ernstige CRS	• Hoge tumorlast voorafgaand aan de infusie, actieve infectie en snel optreden van koorts of aanhoudende koorts na 24 uur symptomatische behandeling.
Controle	• Patiënten moeten gedurende 14 dagen na de cilta-cel-infusie dagelijks in een gekwalificeerd ziekenhuis worden gecontroleerd op klachten en symptomen van CRS - en vervolgens periodiek gedurende nog eens twee weken na de cilta-cel-infusie. • De controleparameters zijn: temperatuur, bloeddruk en zuurstofsaturatie. Patiënten moeten worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen als zich op enig moment klachten of symptomen van CRS voordoen.
Classificatie	• Raadpleeg de standaardprocedure of richtlijnen van uw ziekenhuis voor de classificatie van CRS. • Het meest recente classificatiesysteem voor CRS is ontwikkeld door de <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapies</i> (ASTCT).
Behandeling	• Voorafgaand aan de infusie moet in het gekwalificeerde ziekenhuis ten minste één dosis tocilizumab beschikbaar zijn voor gebruik in het geval van CRS, met toegang tot een extra dosis binnen 8 uur na elke vorige dosis. • Bij het eerste teken van CRS moet onmiddellijk worden beoordeeld of de patiënt in het ziekenhuis moet worden opgenomen en moet behandeling met ondersteunende zorg, tocilizumab, of tocilizumab en corticosteroïden worden ingesteld. • Als gelijktijdige neurologische bijwerkingen worden vermoed tijdens CRS, dien dan het volgende toe: – corticosteroïden volgens de agressievere interventie op basis van de gradering van CRS en neurologische bijwerkingen; – tocilizumab volgens de CRS-gradering; – anti-epileptische medicatie al naar gelang de neurologische bijwerkingen. • In rubriek 4.4 van de SmPC zijn volledige overzichten opgenomen van de ‘CRS-gradering en richtlijnen voor de behandeling’ en de ‘richtlijnen voor de behandeling van ICANS’ (tabel 1 en 2).

- Andere monoklonale antilichamen gericht tegen cytokines (bijvoorbeeld anti-IL1 en/of anti-TNFα), 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.

Neurologische toxiciteit, waaronder ICANS

- Neurologische bijwerkingen komen frequent voor na behandeling met cilta-cel en kunnen fataal of levensbedreigend zijn. De incidentie en ernst van deze bijwerkingen zijn terug te vinden in de SmPC.
- Neurologische bijwerkingen omvatten o.a. ICANS, bewegings- en neurocognitieve bijwerkingen met klachten en symptomen van parkinsonisme, Guillain-Barré-syndroom, perifere neuropathieën en hersenzenuwverlammingen.
- Neurologische basiskenmerken (bijv. 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 bijwerkingen na de behandeling.
- Patiënten moeten worden geïnformeerd over de klachten en symptomen van deze neurologische bijwerkingen en over het mogelijk vertraagde begin van enkele van deze bijwerkingen.
- Patiënten moeten de 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.

ICANS

Symptomen	• Symptomen zijn: afasie, langzame spraak, dysgrafie, encefalopathie, verminderd bewustzijn en verwarde toestand.
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 bijwerkingen. • Bij de eerste tekenen van neurologische bijwerkingen, waaronder ICANS, moet neurologisch onderzoek worden overwogen. Sluit andere oorzaken van neurologische symptomen uit.
Classificatie	• Raadpleeg de standaardprocedure of richtlijnen van uw ziekenhuis voor de classificatie van neurologische bijwerkingen. • Het meest recente classificatiesysteem voor ICANS is ontwikkeld door de ASTCT. In deze consensusgradering voor volwassenen is de immuun-effectorcel encefalopathie (ICE)-score verwerkt. • De ernst van ICANS wordt bepaald aan de hand van de ICE-test. • 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) – Als de patiënt niet wakker te maken is en de ICE-test niet kan uitvoeren: graad 4 ICANS (0 punten)

Behandeling	• Bij het eerste teken van ICANS moet onmiddellijk worden beoordeeld of de patiënt in het ziekenhuis moet worden opgenomen en of behandeling moet worden ingesteld met daarbij ondersteunende zorg. • In rubriek 4.4 van de SmPC is een volledig overzicht opgenomen van de richtlijnen voor de behandeling van ICANS (tabel 2).
-------------	--

Bewegings- en neurocognitieve bijwerkingen met klachten en symptomen van parkinsonisme

Symptomen	• Er werd een cluster van symptomen met variabel begin waargenomen, 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.
Opvolging en behandeling	• Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van parkinsonisme die mogelijk pas later beginnen en met ondersteunende zorgmaatregelen kunnen worden behandeld.

Guillain-Barré-syndroom (GBS)

Symptomen	• De gemelde symptomen waren symptomen die overeenkomen met die bij de Miller-Fisher-variant van GBS, motorische zwakte, spraakstoornissen en polyradiculoneuritis.
Controle	• Patiënten moeten gecontroleerd worden op GBS. Patiënten met perifere neuropathie moeten gecontroleerd worden op GBS.
Behandeling	• Een behandeling met IVIG en eventuele escalatie naar plasmaferese moet worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de toxiciteit.

Perifere neuropathie en hersenzenuwverlammingen

Controle	• Patiënten moeten gecontroleerd worden op klachten en symptomen van perifere neuropathieën en hersenzenuwverlammingen.
Behandeling	• Behandeling met een korte kuur systemische corticosteroïden moet worden overwogen, afhankelijk van de ernst en progressie van de klachten en symptomen.

- Het kan belangrijk zijn om CRS of ICANS vroeg op te sporen en agressief te behandelen om neurologische bijwerkingen te voorkomen of verergering ervan te vermijden.
- Bied intensieve zorg en ondersteunende therapie voor ernstige of levensbedreigende neurologische bijwerkingen.
- Het wordt aangeraden om ambulante patiënten met neurologische bijwerkingen over te brengen naar hun CAR-T-behandelcentrum. Het is belangrijk dat er open communicatie is tussen het lokale ziekenhuis van de patiënt en het CAR-T-behandelcentrum, aangezien een vertraging in opname (bij neurologische bijwerkingen van graad 3 of hoger) geassocieerd is met slechtere behandeluitkomsten.

Secundaire maligniteiten van myeloïde en T-cel-oorsprong

Algemeen	- Patiënten die met cilta-cel worden behandeld, kunnen secundaire maligniteiten ontwikkelen. Er is melding gemaakt van T-celmaligniteiten na behandeling van hematologische maligniteiten met een BCMA- of CD19-gerichte CAR-T-celtherapie, waaronder cilta-cel. Ook zijn er meldingen over T-celmaligniteiten, met inbegrip van CAR-positieve maligniteiten, binnen een paar weken tot enkele jaren na de toepassing van een CD19- of BCMA-gerichte CAR T-celtherapie. Er zijn fatale uitkomsten geweest. Patiënten moeten levenslang worden gecontroleerd op secundaire maligniteiten. - Gevallen van myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) zijn voorgekomen, waaronder gevallen met fatale afloop.
Onderzoek	- Indien zich een secundaire maligniteit voordoet, neem dan contact op met J&J voor instructies over het afnemen van monsters bij de patiënt voor verder onderzoek. J&J Medical Information Team: – telefoon 0800 – 242 42 42 – e-mail: info_nl@its.jnj.com.

Begeleiding van de patiënt

Het is van groot belang patiënten en verzorgers te instrueren dat zij gedurende ten minste 4 weken na de infusie in de nabijheid van het gekwalificeerde CAR-T-behandelcentrum moeten blijven en onmiddellijk medische hulp moeten inroepen indien zich op enig moment klachten of symptomen van CRS of neurologische bijwerkingen 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 CRS;**
- effecten op het zenuwstelsel; deze kunnen dagen of weken na de infusie optreden en kunnen aanvankelijk subtiel zijn:**
 - verwardheid, minder alert zijn, desoriëntatie, angst 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 zijn, desinteresse in activiteiten en een verminderde gezichtsuitdrukking.

Sommige van deze symptomen kunnen tekenen zijn van een ernstige immuunreactie (CRS) of neurologische bijwerkingen, waaronder het zogeheten ICANS.

Adviseer de patiënt **geen** voertuigen te besturen, machines te gebruiken of deel te nemen aan activiteiten waarvoor alertheid nodig is, gedurende **ten minste 8 weken** na de behandeling en bij het ontstaan van neurologische bijwerkingen.

Adviseer patiënten om met een 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.

Geef de patiënt de **patiëntkaart** en informeer hem/haar:

- over de symptomen waar de patiënt op moet letten. Deze staan ook op de patiëntkaart;
- om de patiëntkaart altijd bij zich hebben en altijd aan de arts of verpleegkundige te laten zien, zowel binnen als buiten het ziekenhuis.

Melden van vermoedelijke bijwerkingen en overige informatie

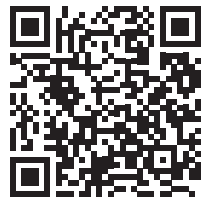
▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

- Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.
- Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl. Vermoedelijke bijwerkingen met het gebruik van cilta-cel kunnen ook worden gemeld aan het J&J Medical Information Team op het telefoonnummer 0800 - 242 42 42 of per e-mail naar info_nl@its.jnj.com.
- Geef bij het melden van een vermoedelijke bijwerking zoveel mogelijk informatie, waaronder: informatie over de medische voorgeschiedenis, de datum van de behandeling met cilta-cel, eventuele gelijktijdig gebruikte medicatie, een goede beschrijving van de vermoede bijwerking en de datum van aanvang van deze bijwerking.

Overige informatie

- Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.
- U kunt **extra materiaal** opvragen bij het J&J Medical Information Team, te bereiken via telefoonnummer 0800 – 242 42 42, of per e-mail via info_nl@its.jnj.com. Het materiaal is online beschikbaar op <https://innovativemedicine.jnj.com/netherlands/products>, via het scannen van de QR code.
- Aanvullende informatie betreffende cilta-cel is beschikbaar in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.



Woordenlijst

ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapies

CAR: Chimere antigeenreceptor

CRS: Cytokine release'-syndroom

CT: Computertomografie

CZS: Centraal zenuwstelsel

EEG: Electro-encephalogram

GM-CSF: *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (granulocyt-macrofaag-koloniestimulerende factor)

HLH: Hemofagocytaire lymphohistiocytose

ICANS: Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom

ICE: Immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie

IV: Intravenous

IVIg: Intravenous immunoglobuline

MRI: Beeldvorming met magnetische resonantie

SmPC: Samenvatting van de Productkenmerken

Notities

