

**KYMRIAH[®] 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cells
dispersie voor infusie
(tisagenlecleucel)**

versie 4, april 2022

Trainingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren

Product and therapeutische indicaties

Tisagenlecleucel is een immunocellulaire therapie met autologe T-cellen die *ex vivo* genetisch gemodificeerd zijn door gebruik te maken van een lentivirale vector die voor een anti-CD19 chimere antigeenreceptor codeert (CAR)

Tisagenlecleucel is geïndiceerd voor de behandeling van:

- Pediatrische en jongvolwassen patiënten tot en met de leeftijd van 25 jaar met refractaire B-cel acute lymfoblastaire leukemie (ALL), of met een recidief na transplantatie of met een tweede of later recidief van B-cel ALL
- Volwassen patiënten met een recidief of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie

Materialen verstrekt aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten

Het volgende materiaal wordt geleverd in het informatiepakket voor zorgverleners:

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

Het volgende materiaal wordt geleverd in het informatiepakket voor patiënten:

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



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

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

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

Actieve ongecontroleerde infectie

Actieve graft-versus-hostziekte (GVHD)

Significante klinische achteruitgang van leukemie of lymfoom na chemotherapie voor lymfocytendepletie

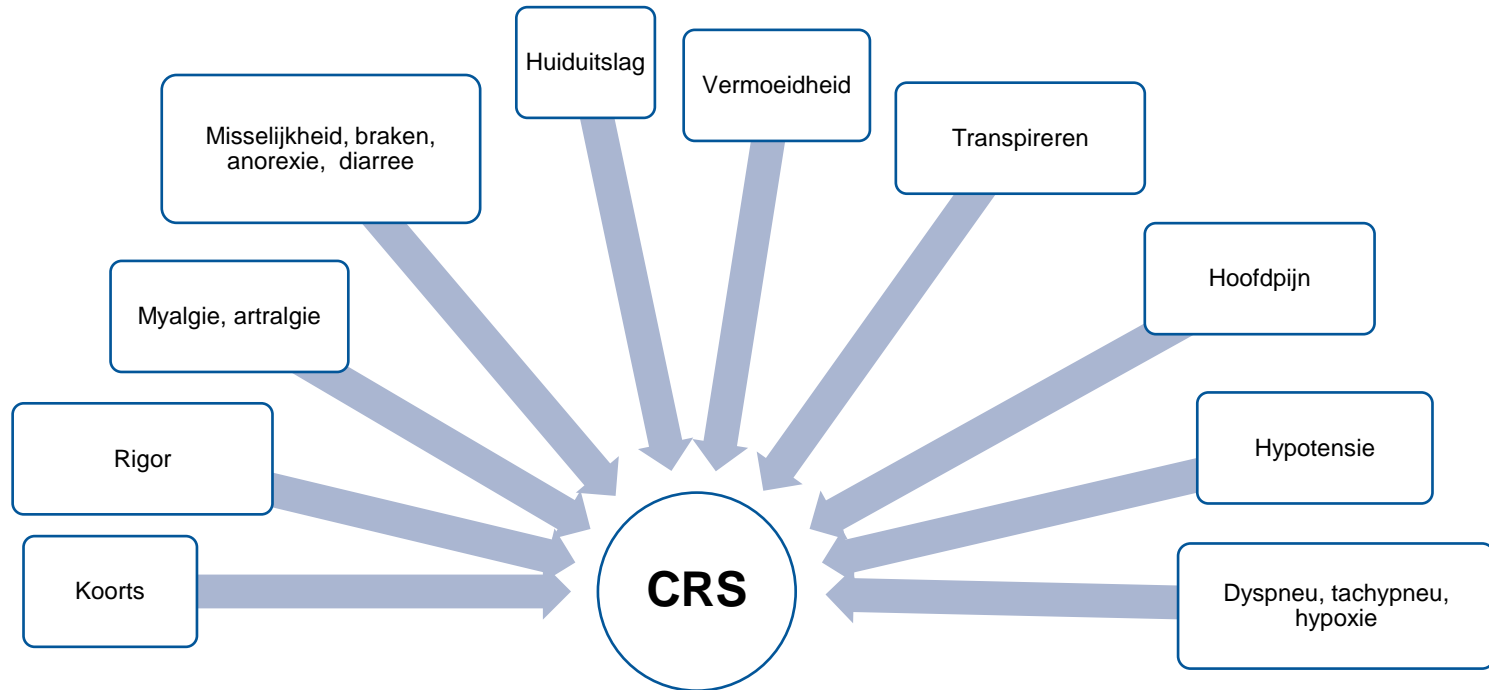


**Cytokine-'release'-syndroom (CRS)
gerelateerd aan tisagenlecleucel**

Cytokine-‘release’-syndroom (CRS)

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

CRS tekenen en symptomen: patiëntpresentatie



Diagnose op basis van klinische tekenen en symptomen¹⁻³

CRS-geïnduceerde orgaantoxiciteit en geassocieerde bijwerkingen

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

CRS-geïnduceerde orgaantoxiciteit en geassocieerde bijwerkingen (vervolg)

Coagulopathie met hypofibrinogenemie

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

Hemofagocyttaire lymfocytose/ macrofagenactivatiesyndroom (HLH/MAS)

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

Risicofactoren voor ernstige CRS in ALL en DLBCL patiënten

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

Tumorlast voor infusie

- Hoge tumorlast voorafgaand aan infusie, ongecontroleerde of toenemende tumorlast na chemotherapie voor lymfocytendepletie

Infectie

- Actieve infectie kan het risico op ernstige CRS vergroten
- Infecties kunnen ook optreden gedurende CRS en kunnen het risico op fatale uitkomst verhogen
- Vóór de toediening van tisagenlecleucel moet geschikte profylactische en therapeutische behandeling voor infecties worden gegeven en volledig herstel van bestaande infecties moet zijn vastgesteld

Begin van koorts

- Het vroegtijdig optreden van koorts kan samengaan met ernstige CRS

Begin van CRS

- Het vroegtijdig optreden van CRS kan samengaan met ernstige CRS

Volwassen patiënten met r/r DLBCL

Tumorlast voorafgaand aan infusie

- Hoge tumorlast

Monitoren van CRS

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

Behandeling van CRS

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

Behandeling van CRS (vervolg)

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

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

Behandelingsalgoritme voor tisagenlecleucel-gerelateerde CRS

Ernst van CRS	Behandeling
<i>Prodromaal syndroom:</i> Lichte koorts, vermoeidheid, anorexie	Observeer persoonlijk; sluit infectie uit; dien antibiotica toe volgens de lokale richtlijnen in geval van neutropenie, geef symptomatische ondersteuning.
<i>CRS die milde interventie vereist – een of meer van de volgende symptomen:</i> <ul style="list-style-type: none">– Hoge koorts– Hypoxie– Milde hypotensie	Dien antipyretica, zuurstof, intraveneuze vloeistoffen en/of lage-dosis vasopressoren toe naar behoefte.

Behandelingsalgoritme voor tisagenlecleucel-gerelateerde CRS (vervolg)

Ernst van CRS	Behandeling
<p><i>CRS die matige tot agressieve interventie vereist – een of meer van de volgende symptomen:</i></p> <ul style="list-style-type: none">– Hemodynamische instabiliteit ondanks ondersteuning met intraveneuze vloeistoffen en een vasopressor– Verslechtering van ademnood, met inbegrip van pulmonaire infiltraten, verhoogde zuurstofbehoefte met inbegrip van hoge-flow zuurstof en/of noodzaak van kunstmatige beademing– Snelle klinische achteruitgang	<ul style="list-style-type: none">• Geef hoge-dosis of meerdere vasopressoren, zuurstof, kunstmatige beademing en/of andere ondersteunende zorg naar behoefte.• Dien tocilizumab toe:<ul style="list-style-type: none">– Gewicht van de patiënt lager dan 30 kg: 12 mg/kg intraveneus gedurende 1 uur– Gewicht van de patiënt ≥ 30 kg: 8 mg/kg intraveneus gedurende 1 uur (maximum dosis 800 mg)• Herhaal tocilizumab indien nodig met een minimaal interval van 8 uur als er geen klinische verbetering is.• Als er geen respons is op de tweede dosis tocilizumab, overweeg dan een derde dosis tocilizumab of ga verder met alternatieve maatregelen voor de behandeling van CRS.• Beperk tot een maximum van in totaal 4 doses tocilizumab.• Als er geen klinische verbetering is binnen 12 tot 18 uur na de eerste dosis tocilizumab of indien er op enig ogenblik een verslechtering is, dien dan 2 mg/kg methylprednisolon toe als initiële dosis, daarna 2 mg/kg per dag tot vasopressoren en zuurstof met een hoge stroomsnelheid niet langer nodig zijn en bouw dan af.



Neurologische bijwerkingen gerelateerd aan tisagenlecleucel

Monitoren van neurologische bijwerkingen

- Neurologische bijwerkingen, in het bijzonder encefalopathie, verwarde toestand of delier, treden frequent op na infusie van tisagenlecleucel en kunnen ernstig of levensbedreigend zijn. Andere klinische manifestaties omvatten verminderd bewustzijn, epileptische insulten, afasie en spraakstoornissen
 - Bij pediatrie en jongvolwassen patiënten met r/r B-cel ALL (ELIANA-onderzoek, n=79): manifestaties van encefalopathie en/of delier van alle graden kwamen voor bij 39% van de patiënten en van graad 3 of 4 bij 13% van de patiënten binnen 8 weken na infusie
 - Bij volwassen patiënten met r/r DLBCL (JULIET-onderzoek, n=115): manifestaties van encefalopathie en/of delier van alle graden kwamen voor bij 20% van de patiënten en van graad 3 of 4 bij 11% van de patiënten
- De meeste neurologische bijwerkingen traden op binnen 8 weken na infusie van tisagenlecleucel en waren tijdelijk van aard
 - Mediane duur tot het optreden: 8 dagen voor B-cel ALL en 6 dagen voor DLBCL
 - Mediane duur tot verdwijnen: 7 dagen voor B-cel ALL en 13 dagen voor DLBCL
- Neurologische bijwerkingen kunnen zich gelijktijdig met CRS, na het verdwijnen van CRS of in afwezigheid van CRS voordoen.

Monitoren van neurologische bijwerkingen (vervolg)

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

Voorlichting aan patiënt en/of ouders/verzorgers over neurologische bijwerkingen

- Bij patiënten met neurologische bijwerkingen moet verdere diagnostiek plaatsvinden en moeten behandeld worden afhankelijk van de onderliggende pathofysiologie en in overeenstemming met lokale standaardzorg
- Evaluatie en beoordeling van neurologische bijwerkingen kunnen zijn: een neurologische beoordeling en evaluatie van neurologische domeinen zoals bewustzijnsniveau, motorische symptomen, toevallen en tekenen van verhoogde intracranieële druk/hersenoedeem¹
- Als een neurologische bijwerking gelijktijdig optreedt met CRS, raadpleeg dan het CRS behandelalgoritme
- Overweeg medicatie tegen epileptische insulten (bijv. levetiracetam) bij patiënten met een hoog risico (voorgeschiedenis van epileptisch insult) of dien toe in geval van een epileptisch insult
- Voor encefalopathie, delier of gerelateerde voorvallen: passende behandeling en ondersteunende zorg moet ingezet worden in overeenstemming met lokale standaardzorg. Overweeg een kortdurende corticosteroïdenkuur bij verergering van de bijwerking

1. Lee DW, et al. 2019



Voorlichting van de patiënt/verzorger

Voorlichting aan patiënt en/of ouders/verzorgers

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

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

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

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

Voorlichting aan patiënt en/of ouders/verzorgers

(vervolg)

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

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

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

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

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

Patiënten mogen geen bloed, organen, weefsel en cellen doneren

Voorlichting aan patiënt en/of ouders/verzorgers

(vervolg)

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

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

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



Tisagenlecleucel: Register en melden van bijwerkingen

Register

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

Melden van bijwerkingen

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

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

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

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

Informatie en aanvragen van risicominimalisatie-materialen

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



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

Overzicht van het leveringsproces van product buiten specificaties

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

Overzicht van het leveringsproces van product buiten specificaties (vervolg)

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



Bedankt

Referentias

Referenties

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