

BREYANZI®

LISOCABTAGENE MARALEUCEL (LISO-CEL)

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

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

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

INHOUDSOPGAVE

BREYANZI®	1
LISOCABTAGENE MARALEUCEL (LISO-CEL)	1
RISICOMINIMALISATIE-MATERIAAL VOOR BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG OVER DE RISICO'S VAN LISO-CEL	1
1 INTRODUCTIE	5
2 SAMENVATTING VAN DE ADDITIONELE RISICOMINIMALISATIE-MAATREGELEN	5
3 WAT IS LISO-CEL?.....	6
4 BELANGRIJKE PUNTEN OM TE OVERWEGEN VOORDAT LISO-CEL WORDT TOEGEDIEND	6
5 CRS	7
5.1 Teken en symptomen van CRS	7
5.2 Monitoring en behandeling van CRS	7
6 NEUROLOGISCHE TOXICITEIT WAARONDER ICANS	10
6.1 Teken en symptomen van neurologische toxiciteit, waaronder ICANS	10
6.2 Monitoring en behandeling van neurologische toxiciteit, waaronder ICANS	10
7 TRANSGEEN ASSAY SERVICE TESTEN VAN SECUNDAIRE MALIGNITEITEN	14
8 BEGELEIDING VAN PATIËNTEN	15
8.1 Patiëntenregisters	15
9 MELD BIJWERKINGEN BIJ HET NEDERLANDS BIJWERKINGSCENTRUM LAREB	16
10 CONTACTGEGEVENS	16

LIJST MET TABELLEN

Tabel 1: CRS-gradering en behandelrichtlijnen	10
---	----

LIJST MET AFKORTINGEN

ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CAR	Chimere antigeenreceptor
CD	Cluster van differentiatie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CRS	Cytokinereleasesyndroom
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EEG	Elektro-encefalogram
EU	Europese Unie
FiO ₂	Fractie ingeademde zuurstof
ICANS	Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
ICE	Immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie
ICP	Intracranieële druk
IV	Intraveneus
mAb	Monoklonaal antilichaam
RMP	Risicomanagementplan
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

1 INTRODUCTIE

Liso-cel is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), hooggradig B-cellymfoom (HGBCL), primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL) en folliculair lymfoom van graad 3B (FL3B), die binnen 12 maanden na voltooiing van de eerste kuur chemo-immuuntherapie een recidief hebben of refractair zijn.

Liso-cel is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair DLBCL, PMBCL en FL3B, na twee of meer lijnen systemische therapie.

Liso-cel is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair folliculair lymfoom (FL), na twee of meer lijnen systemische therapie.

Liso-cel is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (MCL) na minimaal twee lijnen systemische therapie waaronder een Bruton-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer). Deze educatieve gids maakt deel uit van de additionele risicominimalisatie-materialen voor liso-cel en bevat informatie over geselecteerde, met liso-cel geassocieerde bijwerkingen waaronder het cytokinereleasesyndroom (CRS) en/of neurologische toxiciteit, inclusief immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), en secundaire maligniteit van T-celoorstroom. Dit zijn niet alle bijwerkingen die in verband worden gebracht met liso-cel. Raadpleeg ook de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) voor meer informatie.

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

2 SAMENVATTING VAN DE ADDITIONELE RISICOMINIMALISATIE-MAATREGELEN

CRS

- CRS, waaronder fatale of levensbedreigende reacties, kan optreden na infusie met liso-cel.
- Klinische symptomen en ernst van CRS zijn zeer variabel, variërend van milde griepachtige symptomen tot multi-orgaanfalen. Koorts is ook een kenmerk van CRS. Zie tabel 1 voor een volledig overzicht van symptomen van per CRS-gradering.
- Behandeling kan worden bemoeilijkt door gelijktijdige omstandigheden.
- Voor ernstige of levensbedreigende CRS moeten monitoring op intensive care-niveau en ondersteunende therapie worden overwogen.
- Bij het eerste teken van CRS moet behandeling met ondersteunende zorg, tocilizumab of tocilizumab en corticosteroïden worden ingesteld, zoals beschreven in tabel 1.

Neurologische toxiciteiten inclusief ICANS

- Neurologische toxiciteiten, waaronder ICANS, die fataal of levensbedreigend kunnen zijn, traden op na de behandeling met liso-cel, ook gelijktijdig met CRS, na het verdwijnen van CRS of bij afwezigheid van CRS.
- In klinische onderzoeken waren de meest voorkomende symptomen van neurologische toxiciteit voor patiënten die liso-cel kregen: encefalopathie, tremor, afasie, delirium, hoofdpijn, ataxie en duizeligheid. Epileptische aanvallen en, soms, cerebraal oedeem zijn ook opgetreden bij patiënten die met liso-cel werden behandeld.
- Er zijn meldingen geweest van fatale voorvallen van ICANS in de post-marketingsetting.
- Indien neurologische toxiciteit wordt vermoed, moet deze worden behandeld volgens de aanbevelingen in tabel 2. Andere oorzaken van neurologische symptomen moeten worden uitgesloten, waaronder vasculaire oorzaken.
- Ondersteunende therapie op intensive care moet worden verstrekt voor ernstige of levensbedreigende neurologische toxiciteiten.

Secundaire maligniteiten waaronder die met oorsprong in de T-cellen

- Secundaire maligniteiten van T-celoorprong, waaronder CAR-positieve maligniteiten, zijn gemeld binnen enkele weken en tot enkele jaren na behandeling van hematologische maligniteiten met een op CD19-gerichte CAR T-celtherapie. Er zijn fatale gevolgen geweest.
- Patiënten moeten levenslang worden gecontroleerd op secundaire maligniteiten.

Gedetailleerde instructies over het hanterings- en ontdooiproces voor liso-cel zijn te vinden in de gids over de productverwerking- en administratie over liso-cel.

3 WAT IS LISO-CEL?

Liso-cel is een op CD19 gericht, genetisch gemodificeerd, autoloog, celgebaseerd product.

Liso-cel bevat CAR-positieve levensvatbare T-cellen, bestaande uit een gedefinieerde samenstelling van CD8+- en CD4+-celcomponenten.

Elke injectieflacon van 4,6 ml bevat liso-cel in een batch specifieke concentratie van autologe T-cellen die genetisch zijn gemodificeerd om anti-CD19 (CAR-positieve levensvatbare T-cellen) tot expressie te brengen.

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

- Om de veiligheidsrisico's van de behandeling met liso-cel te beperken, moeten CAR T-behandelcentra voldoen aan de risicobeperkende maatregelen, zoals uiteengezet in dit risicominimalisatie-materiaal voor voorschrijvers, voordat ze liso-cel bestellen.
- Liso-cel moet worden toegediend in een gekwalificeerd behandelcentrum.
- De behandeling met liso-cel moet worden gestart onder leiding en toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring met de behandeling van hematologische maligniteiten en die getraind is in de toediening van liso-cel en behandeling van patiënten die met liso-cel worden behandeld.
- Voorafgaand aan de infusie met liso-cel moeten ten minste 1 dosis tocilizumab, in te zetten bij optreden van CRS, en noodapparatuur beschikbaar zijn voor elke patiënt. Het behandelcentrum moet binnen 8 uur na elke vorige dosis toegang hebben tot een extra dosis tocilizumab. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is als gevolg van een tekort dat wordt vermeld op de door het Europees Geneesmiddelenbureau gepubliceerde tekortenlijst (EMA shortage catalogue), moeten geschikte alternatieve maatregelen beschikbaar zijn voorafgaand aan de infusie om CRS te behandelen, anders dan met tocilizumab.

Vanwege de risico's die verband houden met de behandeling met liso-cel dient de infusie te worden uitgesteld als een patiënt een van de volgende aandoeningen heeft:

- Onopgeloste ernstige bijwerkingen (met name pulmonaire bijwerkingen, cardiale bijwerkingen of hypotensie), met inbegrip van bijwerkingen van de voorafgaande chemotherapieën.
- Actieve infecties of inflammatoire aandoeningen die niet onder controle zijn gebracht.
- Actieve graft-versus-host-ziekte (GVHD).

5 CRS

5.1 Tekenen en symptomen van CRS

CRS, waaronder fatale of levensbedreigende reacties, kan optreden na infusie met liso-cel.

In klinische onderzoeken waren de meest voorkomende symptomen van CRS voor patiënten die liso-cel kregen pyrexie, hypotensie, tachycardie, koude rillingen, hypoxie, hoofdpijn, misselijkheid, dyspneu en vermoeidheid. Zie tabel 1 voor een verder overzicht van symptomen en de behandeling hiervan.

Klinische symptomen en de ernst van CRS zijn zeer variabel, variërend van milde griep achtige symptomen (zoals hierboven beschreven) tot multi-organafalen. Mogelijk levensbedreigende complicaties van CRS omvatten hartdisfunctie, acuut respiratoir distress-syndroom, nier- en/of leverfalen, coagulopathieën, gedissemineerde intravasculaire stolling en capillairleksyndroom.

Voor ernstige of levensbedreigende CRS moeten monitoring op intensive care-niveau en ondersteunende therapie worden overwogen.

5.2 Monitoring en behandeling van CRS

- Bij het eerste teken van CRS moet behandeling met ondersteunende zorg, tocilizumab of tocilizumab en corticosteroiden worden ingesteld, zoals aangegeven in tabel 1.
- CRS wordt geassocieerd met verhoogde circulerende niveaus van verschillende cytokinen, waaronder interleukine (IL)-6. Tocilizumab, een anti-IL-6 receptor antilichaam immunosuppressivum, kan het syndroom omkeren. Er moet minstens 1 dosis tocilizumab beschikbaar zijn voor behandeling per patiënt ter plaatse voorafgaand aan liso-cel infusie, om snelle interventie te garanderen en de kans op levensbedreigende of zelfs fatale uitkomsten te minimaliseren.
- Het behandelcentrum dient toegang te hebben tot een extra dosis tocilizumab binnen 8 uur na elke vorige dosis. In het geval van een tekort, moeten geschikte alternatieve maatregelen beschikbaar zijn voorafgaand aan de infusie om CRS te behandelen (zie sectie 4). Indien geen verbetering binnen 24 uur of als er snelle progressie is, herhaal dan tocilizumab zoals beschreven in Tabel 1.
- Het ontstaan van CRS-symptomen, waaronder levensbedreigende complicaties, treedt gewoonlijk op binnen enkele dagen tot soms weken na liso-cel-infusie (zie sectie 4.4 van de SmPC voor meer informatie). Nauwlettende controle maakt vroege detectie en snelle behandeling van CRS mogelijk. Patiënten dienen de eerste week na de infusie met liso-cel 2- tot 3 maal gecontroleerd te worden op klachten en verschijnselen van CRS in het gekwalificeerde behandelcentrum. De frequentie van de controle na de eerste week moet naar het oordeel van de arts worden bepaald en moet gedurende ten minste 2 weken na de infusie worden voortgezet.
- Patiënten en zorgverleners moeten worden geïnformeerd over het mogelijke late ontstaan van CRS en worden geïnstrueerd onmiddellijk medische hulp te zoeken als patiënten klachten of verschijnselen van CRS krijgen (zie sectie 8).
- Patiënten met CRS kunnen overlappende symptomen hebben als gevolg van koorts en andere medische aandoeningen (bijv. infecties, febrile neutropenie, neurotoxiciteit, enz.). Het behandelen van CRS kan bemoeilijkt worden door gelijktijdig optredende aandoeningen.
- De behandeling van CRS is gebaseerd op de graad ervan. Om te bevestigen dat de symptomen hoogstwaarschijnlijk te wijten zijn aan CRS in plaats van een andere medische aandoening, is klinisch oordeel noodzakelijk om de juiste gradatie vast te stellen. Mogelijk levensbedreigende complicaties van CRS zijn onder meer hartfunctiestoornissen, adult respiratory distress syndrome, nier- en/of leverfalen, coagulopathieën, gedissemineerde intravasculaire coagulatie en capillair leksyndroom. Patiënten die CRS ervaren, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op hartfunctie en orgaanfunctie tot de symptomen verdwijnen. Hemofagocytair lymfocytose/macrofaagactivatiesyndroom (HLH/MAS) heeft enkele kenmerken die overlappen met CRS. Een evaluatie voor HLH/MAS moet worden overwogen bij patiënten met ernstige of niet-responsieve CRS. Behandeling voor HLH/MAS dient volgens de richtlijnen van de instelling te worden toegediend. Zie ook EU SmPC Sectie 4.4 - 'Cytokinereleasesyndroom-Monitoring en beheer van CRS'.

Tabel 1: CRS-gradering en behandelrichtlijnen

CRS-graad	Tocilizumab	Corticosteroiden ^a
<p>Graad 1: Koorts</p>	<p>Indien 72 uur of langer na infusie, behandel symptomatisch.</p> <p>Indien minder dan 72 uur na infusie, overweeg tocilizumab 8 mg/kg i.v. gedurende 1 uur (niet meer dan 800 mg).</p>	<p>Indien 72 uur of langer na infusie, behandel symptomatisch.</p> <p>Indien minder dan 72 uur na de infusie, overweeg dexamethason 10 mg i.v. om de 24 uur.</p>
<p>Graad 2: De symptomen vereisen en reageren op matige interventie.</p> <p>Koorts, zuurstofbehoefte van minder dan 40% fractie ingeademde zuurstof (FiO₂), of hypotensie die reageert op vocht of een lage dosis van één vasopressor,</p>	<p>Dien tocilizumab 8 mg/kg i.v. gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg).</p>	<p>Indien 72 uur of langer na de infusie, overweeg dexamethason 10 mg i.v. om de 12-24 uur.</p> <p>Indien minder dan 72 uur na de infusie, dien dexamethason 10 mg i.v. toe om de 12-24 uur.</p>
	<p>Indien geen verbetering binnen 24 uur of als er snelle progressie is, herhaal dan tocilizumab en verhoog de dosis en frequentie van dexamethason (10-20 mg i.v. om de 6 tot 12 uur).</p> <p>Indien geen verbetering of als er aanhoudende snelle progressie is, maximaliseer dexamethason, schakel over op een hoge dosis methylprednisolon van 2 mg/kg, indien nodig. Overweeg na 2 doses tocilizumab alternatieve immunosuppressiva. Gebruik niet meer dan 3 doses tocilizumab in 24 uur of 4 doses in totaal.</p>	
<p>Graad 3: De symptomen vereisen en reageren op agressieve interventie.</p> <p>Koorts, zuurstofbehoefte van meer dan of gelijk aan 40% FiO₂, of hypotensie die een hoge dosis of meerdere vasopressoren vereist, of orgaan toxiciteit van graad 3, of transaminitis van graad 4.</p>	<p>Dien tocilizumab 8 mg/kg i.v. gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg).</p>	<p>Dien dexamethason 10 mg i.v. om de 12 uur toe.</p>
	<p>Indien geen verbetering binnen 24 uur of als er snelle progressie is van CRS, voer het gebruik van tocilizumab en corticosteroiden op zoals voor graad 2.</p>	

CRS-graad	Tocilizumab	Corticosteroiden ^a
Graad 4: Levensbedreigende symptomen.	Dien tocilizumab 8 mg/kg i.v. gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg).	Dien dexamethason 20 mg i.v. om de 6 uur toe.
Noodzaak voor ondersteuning met beademingsapparaat of continue venoveneuze hemodialyse (CVVHD) of orgaan toxiciteit van graad 4 (exclusief transaminitis).	Indien geen verbetering binnen 24 uur of als er snelle progressie is van CRS, voer het gebruik van tocilizumab en corticosteroiden op zoals bij graad 2.	

^a Als corticosteroiden worden ingesteld, dienen ze ten minste 3 doses te worden voortgezet of totdat de symptomen volledig zijn verdwenen, en overweeg om de corticosteroiden af te bouwen.

6 NEUROLOGISCHE TOXICITEIT WAARONDER ICANS

6.1 Tekenen en symptomen van neurologische toxiciteit, waaronder ICANS

Neurologische toxiciteiten, waaronder Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS), die fataal of levensbedreigend kunnen zijn, traden op na de behandeling met liso-cel, ook gelijktijdig met CRS, na het verdwijnen van CRS of bij afwezigheid van CRS.

In klinische onderzoeken waren de meest voorkomende symptomen van neurologische toxiciteit voor patiënten die liso-cel kregen encefalopathie, tremor, afasie, delirium, hoofdpijn, ataxie en duizeligheid. Epileptische aanvallen en, soms, cerebraal oedeem zijn ook opgetreden bij patiënten die met liso-cel werden behandeld. Zie tabel 2 voor een volledig overzicht van symptomen per neurologische toxiciteitsgraad inclusief ICANS.

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

Ondersteunende therapie op de intensive care moet worden versterkt voor ernstige of levensbedreigende neurologische toxiciteit.

Er zijn meldingen geweest van fatale voorvallen van ICANS in de post-marketingsetting.

6.2 Monitoring en behandeling van neurologische toxiciteit, waaronder ICANS

- Neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, treedt gewoonlijk op binnen enkele dagen tot soms weken na infusie met liso-cel (zie rubriek 4.4 van de SmPC voor meer informatie). Een nauwlettende controle maakt vroege detectie en snelle behandeling van neurologische toxiciteit mogelijk. Patiënten dienen de eerste week na infusie 2 tot 3 maal gecontroleerd worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van neurologische toxiciteiten gedurende de eerste week na infusie. De frequentie van de controle na de eerste week moet naar oordeel van de arts worden bepaald en moet gedurende ten minste 2 weken na de infusie worden voortgezet. Patiënten en zorgverleners moeten worden geïnformeerd over het mogelijke late ontstaan van neurologische toxiciteiten en worden geïnstrueerd onmiddellijk medische hulp te zoeken als patiënten klachten of verschijnselen van neurologische toxiciteiten krijgen (zie sectie 8).
- Vaak voorkomende verschijnselen van neurotoxiciteit kunnen ook bij andere medische aandoeningen voorkomen. Daarom moeten andere oorzaken van neurologische symptomen, waaronder vasculaire voorvallen, worden uitgesloten.
- De behandeling van neurologische toxiciteiten is gebaseerd op de gradatie en het gelijktijdig optreden van CRS. Indien er sprake is van andere medische aandoeningen die neurologische symptomen veroorzaken, dienen deze te worden beoordeeld en behandeld met passende therapieën, afhankelijk van de medische indicatie.
- Als neurologische toxiciteit wordt vermoed, die niet aan een andere oorzaak kan worden toegeschreven, moet deze worden behandeld volgens de aanbevelingen in Tabel 2.
- Behandeling van neurologische toxiciteiten, waaronder ICANS, is gebaseerd op hun ernst. De neurotoxiciteitsgraad wordt bepaald door de meest ernstige neurotoxiciteit die niet aan een andere oorzaak kan worden toegeschreven. Zoals beschreven in Tabel 2, is de immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie (ICE)-score één van de elementen om te overwegen bij het beoordelen van ICANS:

Ice-score:

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

Als gelijktijdige CRS vermoed tijdens neurologische toxiciteit, dien dan:

- o corticosteroïden toe volgens de meer agressieve interventie op basis van de graad van CRS en neurologische toxiciteit in tabel 1 en 2;
- o tocilizumab toe volgens de graad van CRS in Tabel 1;
- o anti-epileptica toe volgens de graad van neurologische toxiciteitsgraad in tabel 2.
- Zie ook EU SmPC Sectie 4.4 - 'Neurologische bijwerkingen - Monitoring en beheer van neurologische toxiciteiten'.

Tabel 2: Gradering neurologische toxiciteit (NT) waaronder ICANS en behandelrichtlijnen

Neurologische toxiciteitsgraad inclusief waaronder zich presenterende symptomen ^a	Corticosteroiden en anti-epileptica
<p>Graad 1* Licht of asymptomatisch. of ICE-score 7-9^b of Verminderd bewustzijnsniveau^c: wordt spontaan wakker.</p>	<p>Start niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) voor profylaxe van insulsten. Indien 72 uur of langer na de infusie, observeer. Indien minder dan 72 uur na infusie, dexamethason 10 mg i.v. om de 12 tot 24 uur gedurende 2-3 dagen.</p>
<p>Graad 2* Matig. of ICE-score 3-6^b of Verminderd bewustzijnsniveau^c: wordt wakker na het horen van een stem.</p>	<p>Start niet-sederende, anti-epileptica (bijv. levetiracetam) als profylaxe van insulsten. Dexamethason 10 mg i.v. om de 12 uur gedurende 2-3 dagen of langer voor persisterende symptomen. Overweeg een geleidelijke afbouw van de dosis voor een totale blootstelling aan corticosteroiden van meer dan 3 dagen. Als er geen verbetering is na 24 uur gebruik of als er verergering van neurologische toxiciteit optreedt, verhoog dan de dosis en/of frequentie van dexamethason tot maximaal 20 mg i.v. om de 6 uur. Als er geen verbetering is na nogmaals 24 uur, als er snelle progressie van symptomen optreedt of als zich levensbedreigende complicaties voordoen, geef dan methylprednisolon (2 mg/kg oplaaddosis, gevolgd door 2 mg/kg verdeeld over 4 maal per dag; de dosis geleidelijk afbouwen binnen 7 dagen).</p>

<p>Graad 3* Ernstig of medisch significant, maar niet onmiddellijk levensbedreigend; ziekenhuisopname of verlenging; invaliderend. of ICE-score 0-2^b <i>als de ICE-score 0 is, maar de patiënt is wakker (bijv. wakker met algehele afasie) en in staat een test te ondergaan.</i> of Verminderd bewustzijnsniveau^c: wordt alleen wakker na tactiele stimulus, of insulten^c, ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • elk klinisch insult, focaal of gegeneraliseerd, dat snel verdwijnt, ofwel • niet-convulsieve insulten op EEG die verdwijnen met interventie, <p>of verhoogde ICP^c: focaal/lokaal oedeem op neurobeeldvorming.</p>	<p>Start met niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) als profylaxe van insulten. Dexamethason 10 tot 20 mg i.v. om de 8 tot 12 uur. Corticosteroiden worden niet aanbevolen voor geïsoleerde hoofdpijn van graad 3.</p> <p>Als er geen verbetering is na 24 uur of als er verergering van neurologische toxiciteit optreedt, verhoog dan methylprednisolon (dosis en frequentie zoals voor graad 2).</p> <p>Als hersenoedeem wordt vermoed, overweeg dan hyperventilatie en hyperosmolaire therapie. Geef een hoge dosis methylprednisolon (1-2 g, herhaal om de 24 uur, indien nodig; bouw de dosis geleidelijk af zoals klinisch geïndiceerd) en cyclofosfamide 1,5 g/m².</p>
<p>Graad 4* Levensbedreigend. of ICE-score ^b 0 of Verminderd bewustzijnsniveau^c, ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • de patiënt is niet wakker te krijgen of heeft krachtige of herhaalde tactiele stimuli nodig om wakker te worden, ofwel • stupor of coma, <p>of insulten^c, ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • levensbedreigend langdurig insult (> 5 min), ofwel • herhaalde klinische of elektrische insulten zonder tussentijdse terugkeer naar het uitgangsniveau, <p>of Motorische bevindingen^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diepe focale motorische zwakte zoals hemiparese of paraparese, <p>of, Verhoogde ICP/cerebraal oedeem^c, met tekenen/symptomen zoals:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffuus hersenoedeem op neurobeeldvorming, of • Decerebratie- of decortatiehouding, of • parese van hersenzenuw VI, of • papiloedeem, of • trias van Cushing. 	<p>Start met niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) als profylaxe van insulten.</p> <p>Dexamethason 20 mg i.v. om de 6 uur.</p> <p>Als er geen verbetering is na 24 uur of als er verergering van neurologische toxiciteit optreedt, verhoog dan methylprednisolon (dosis en frequentie zoals voor graad 2).</p> <p>Als hersenoedeem wordt vermoed, overweeg dan hyperventilatie en hyperosmolaire therapie. Geef een hoge dosis methylprednisolon (1-2 g, herhaal om de 24 uur, indien nodig; bouw de dosis geleidelijk af zoals klinisch geïndiceerd) en cyclofosfamide 1,5 g/m².</p>

Afkortingen: ICE = immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie; EEG = Elektro-encefalogram;
ICP = intracranieële druk; i.v. = intraveneus.

- * Beoordeling volgens NCI, CTCAE of ASTCT/ICANS
- ^a Behandeling wordt bepaald door de meest ernstige bijwerking, die niet kan worden toegeschreven aan een andere oorzaak.
- ^b Als de patiënt wakker gemaakt kan worden en in staat is om de ICE-test uit te voeren, beoordeel dan het volgende: Oriëntatie (georiënteerd in jaar, maand, stad, ziekenhuis = 4 punten), Benoemen (3 voorwerpen benoemen, bijv. wijs klok, pen, knoop aan = 3 punten), Opdrachten uitvoeren (zoals 'steek 2 vingers op' of 'doe uw ogen dicht en steek uw tong uit' = 1 punt), Schrijfvaardigheid (vermogen om een standaardzin te schrijven = 1 punt) en Aandacht (vanaf 100 met tien tegelijk terugtellen = 1 punt). Als de patiënt niet wakker te maken is en de ICE-test niet kan uitvoeren (graad 4-ICANS) = 0 punten.
- ^c Niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.

7 TRANSGEEN ASSAY SERVICE TESTEN VAN SECUNDAIRE MALIGNITEITEN

Patiënten die behandeld zijn met liso-cel kunnen secundaire maligniteiten ontwikkelen. Specifiek secundaire maligniteiten met T-celoorsprong, waaronder CAR-positieve maligniteiten, zijn gemeld binnen enkele weken en tot enkele jaren na behandeling van hematologische maligniteiten met een op CD19-gerichte CAR T-celtherapie, waaronder Liso-cel. Er zijn gevallen met een fatale afloop gemeld.

Patiënten moeten levenslang worden gecontroleerd op secundaire maligniteiten.

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

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

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

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

De resultaten van de tests kunnen op verzoek aan de rapporterende HCP worden verstrekt.

De resultaten van de tests worden gerapporteerd aan de gezondheidsautoriteiten in overeenstemming met de lokale richtlijnen en kunnen op verzoek aan de rapporterende zorgverlener worden verstrekt.

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

8 BEGELEIDING VAN PATIËNTEN

Adviseer de patiënt om de bijsluiter te lezen.

Praat met de patiënt over de risico's van CRS, neurologische toxiciteit inclusief ICANS, en secundaire maligniteiten van T-cel oorsprong. Patiënten en zorgverleners moeten worden geïnformeerd over het mogelijke late ontstaan van CRS en/of neurologische toxiciteiten en worden geïnstrueerd onmiddellijk medische hulp te zoeken als patiënten klachten of verschijnselen van CRS en/of neurologische toxiciteiten krijgen. Adviseer hem/haar om onmiddellijk medische hulp in te roepen voor een van de volgende:

Neurologische bijwerkingen	Cytokine-afgiftesyndroom
De volgende klachten kunnen symptomen zijn van ICANS:	
<ul style="list-style-type: none">• Verwardheid• Minder alert zijn (verminderd bewustzijn)• Moeite met praten of slepende spraak• Schudden (tremor)• Angstig gevoel• Duizeligheid• Hoofdpijn	<ul style="list-style-type: none">• Koorts• Koude rillingen of beven• Vermoeidheid• Snelle of onregelmatige hartslag• Licht gevoel in het hoofd en kortademigheid

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

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 of als ze naar het ziekenhuis gaan.

Het batchnummer en de contactgegevens worden door hun liso-cel behandelend arts ingevuld op de Patiëntkaart.

Adviseer patiënten over de noodzaak om:

- In de buurt te blijven (binnen ongeveer 2 uur rijden) van het gekwalificeerde behandelcentrum gedurende ten minste 2 weken na de infusie, of langer naar inzicht van de arts.
- Geen voertuigen te besturen, machines te gebruiken of deel te nemen aan activiteiten waarvoor alertheid nodig is, gedurende ten minste 4 weken na de behandeling, of langer naar inzicht van de arts. Liso-cel kan de patiënt slaperig maken, de alertheid verminderen en leiden tot verwardheid en epileptische aanvallen (stuipen).

8.1 Patiëntenregisters

Patiënten zullen in het Nederlandse en Europese register worden opgenomen en zullen in deze registers worden opgevolgd om meer inzicht te krijgen in de veiligheid en werkzaamheid van liso-cel op lange termijn.

Gegevens van patiënten die in Nederland met liso-cel worden behandelend, zullen conform de HOVON DLBCL richtlijn, worden bijgehouden in het "Follow that CAR!" register.

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

9 MELD BIJWERKINGEN BIJ HET NEDERLANDS BIJWERKINGSCENTRUM LAREB

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

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

10 CONTACTGEGEVENS

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

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



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