

CONCEPTVERSIE 18 juni 2019

Medisch protocol 'Yescarta buiten studieverband voor patiënten met recidief/refractair DLBCL/PMBL'

Inhoudsopgave

1. Achtergrond en therapeutische meerwaarde CAR T-cellen

- 1.1. Wat zijn CAR T-cellen?
- 1.2. DLBCL en PMBL
- 1.3. Resultaten CAR T-celbehandeling bij DLBCL/PMBL
- 1.4. Bijwerkingen CAR T-celbehandeling

2. Indicaties Yescarta DLBCL/PMBL

- 2.1. Registratie label
- 2.2. In- en exclusiecriteria

3. Logistiek

- 3.1. Verantwoordelijkheden
- 3.2. Proces behandeling met Yescarta
 - 3.2.1. Beschrijving verschillende fasen

4. Prescreening, screening/indicatiestelling en planning/logistiek

- 4.1. Prescreening
- 4.2. Screening
- 4.3. Indicatiestelling
- 4.3. Planning en logistiek, informed consent

5. Leukaferese

- 5.1. Lab en goedkeuring voorafgaand aan leukaferese
- 5.2. Uitvoering leukaferese

6. Overbruggende chemotherapie (bridging)

7. Conditionering en CAR T-cel infusie

7.1. Conditionering

- 7.1.1. Labafnames en beeldvorming voor start conditionering
- 7.1.2. Voorwaarden voor start conditionering
- 7.1.3. Conditioneringsschema
- 7.1.4. Profylaxe
 - 7.1.4.1. Tumorlysisprofylaxe
 - 7.1.4.2. Antibioticaprofylaxe
 - 7.1.4.3. Maatregelen bij patiënten met (doorgemaakte) hepatitis B infectie
 - 7.1.4.4. Anti-epileptica

7.2. CAR T-celinfusie

- 7.2.1. Labafnames voor start infusie

- 7.2.2. Voorwaarden voor infusie en infusie zelf
- 7.2.3. Monitoring na infusie tijdens opname (dag 1-10)

7.3. Toxiciteit na infusie

- 7.3.1. Vaststellen of een patiënt CRS heeft en gradering CRS
- 7.3.2. Vaststellen of een patiënt ICANS heeft en gradering ICANS
- 7.3.3. Behandeling CRS en ICANS
 - 7.3.3.1. Behandeling van CRS
 - 7.3.3.2. Behandeling van ICANS

7.4. Ontslag, monitoring dag 10-28 (ambulante traject)

7.5. Andere toxiciteit

- 7.5.1. Infecties
- 7.5.2. HLH/MAS
- 7.5.3. Cytopenie
- 7.5.4. Hypogammaglobulinemie

8. Tumorevaluatie

9. Follow-up na dag 28

- 9.1. Korte termijn follow-up (dag 29 tot herstel cytopenie)
- 9.2. Lange termijn follow-up (na herstel cytopenie)

10. Terugverwijzing naar verwijzend centrum

- 10.1. Voorwaarden voor terugverwijzing
- 10.2. Overdracht en verantwoordelijkheden verwijzend centrum

11. Registratie

- 11.1. Registratie "Register CAR T-celbehandeling Nederland"
- 11.2. Registratie EBMT register
- 11.3. Melding bijwerkingen (farmacovigilantie)

12. Side studies

Appendices

- Appendix A. Flowchart verantwoordelijkheden behandeling met Yescarta
- Appendix B. Pre-screeningsformulier CAR T-celbehandeling
- Appendix C. CRF database CAR T-Celbehandeling Nederland
- Appendix D. Toestemmingsformulier registratie database CAR T-celbehandeling Nederland
- Appendix E. Checklist CAR T-celbehandeling (medisch en verpleegkundig)
- Appendix F. Patiënteninformatie Yescarta (Kite/Gilead)
- Appendix G. Toestemmingsformulier patiënt CAR T-celbehandeling Yescarta AMC
- Appendix H. Toestemmingsformulier patiënt dataverwerking Kite/Gilead
- Appendix I. Toestemmingsformulier patiënt CAR T-cel biobank
- Appendix J. Moederprotocol Yescarta buiten studieverband
- Appendix K. Formulier ICE score en schrijftest

Met opmerkingen [MK1]: Sommige van deze appendices
wshlk beter als link toevoegen

Appendix L. Formulier bijhouden CAR T-celtoxiciteit
Appendix M. Flowchart management CRS/ICANS Yescarta buiten studieverband
Appendix N. Overdrachtsformulier terugverwijzing patiënten na CAR T-celbehandeling
Appendix O. Late follow-up CAR T-celbehandeling

Referenties

1. Achtergrond en therapeutische meerwaarde CAR T-cellen

1.1 Wat zijn CAR T-cellen?

CAR T-cellen (chimeric antigen receptor T cells) zijn genetisch gemodificeerde T-cellen die een receptor tot expressie brengen die een tumorantigeen kunnen herkennen. Hiervoor worden autologe T-cellen middels een aferese afgenomen. Deze T-cellen worden vervolgens in een gespecialiseerd laboratorium m.b.v. een retro- of lentivirale vector voorzien van een chimere antigeenreceptor (de genetische modificatie). Deze chimere antigeenreceptor (CAR) maakt de T-cellen in het geval van CD19-CAR T-cellen specifiek voor het CD19 antigeen, een eiwit dat op B-ALL cellen, B-non-Hodgkinlymfoom cellen en op normale B-cellen voorkomt. Na teruggave via een infuus aan de patiënt zullen deze CAR T-cellen in de patiënt expanderen en kunnen ze CD19-positieve (tumor)cellen herkennen en doden. CAR T-cellen zijn 'een levend medicijn' en een vorm van cellulaire therapie, net als stamceltransplantatie dat is. Ze worden in principe eenmalig toegediend aan de patiënt.

1.2 Diffuus grootcellig B cel lymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal B cel lymfoom (PMBL)

DLBCL is de meest voorkomende vorm van non-Hodgkin lymfoom (NHL), met ongeveer 1200 nieuwe patiënten in Nederland per jaar¹. Ongeveer 60% van de patiënten wordt in de eerste lijn genezen met immuno-chemotherapie (R-CHOP). Een deel van de patiënten < 70 jaar met een recidief/refractair DLBCL kan worden genezen met salvage chemotherapie, gevolgd door hoge dosis chemotherapie en een autologe stamceltransplantatie (SCT). De vooruitzichten voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe SCT omdat ze geen remissie bereiken op salvage chemotherapie, of een recidief hebben snel na de autologe SCT of qua leeftijd/conditie hiervoor niet in aanmerking komen, is zeer slecht. In de SCHOLAR-1 analyse² bleek dat in een groep van 636 patiënten met refractair DLBCL (primair refractair of recidief binnen 1 jaar na autologe SCT) slechts 26% een respons op salvage chemotherapie had. De mediane overleving van deze groep was slechts 6.3 maanden. PMBL is een zeldzame vorm van agressief lymfoom, dat vaker bij jonge vrouwen voorkomt en waarbij meestal sprake is van een grote mediastinale massa.

1.3. Resultaten CAR T-celbehandeling bij DLBCL/tFL/PMBL

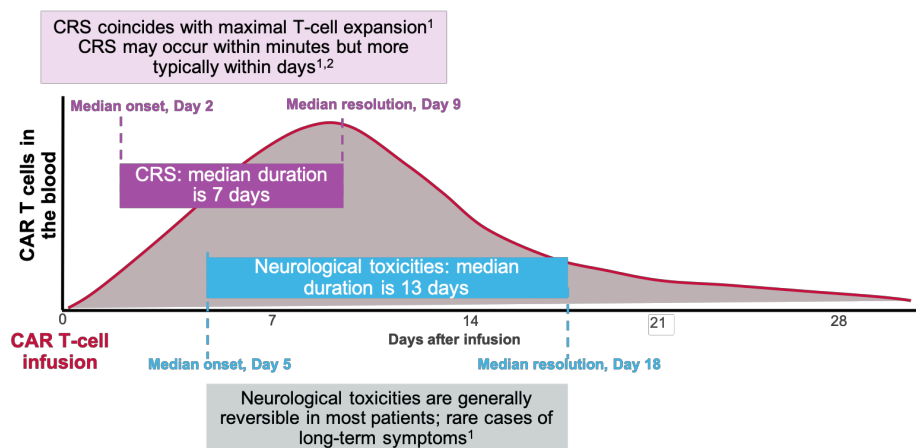
Een multicentrische, industrie gesponsorde fase II studie waarin patiënten werden behandeld met een eenmalige infusie met anti CD19 CAR T cellen (axicabtagene ciloleucel, ZUMA-1 studie) laat in een qua patiënten-karakteristieken met de SCHOLAR-1 vergelijkbare groep van 108 patiënten met refractair DLBCL, getransformeerd folliculair lymfoom (tFL) of PMBL een overall responspercentage zien van 83% waarvan 57% complete respons; de mediane overleving werd nog niet bereikt. Bij een mediane follow up van 27 maanden was na 12 maanden nog 60% van de patiënten in leven en na 24 maanden 51%^{3,4}. Bij patiënten die op 6 maanden na de infusie van de CAR T cellen een metabole complete remissie hadden bereikt, zijn binnen de nu beschikbare follow-up periode nog nauwelijks recidieven opgetreden (progressievrije overleving ZUMA-1 studie op 24 mnd 39%). In een andere multicentrische, industrie gesponsorde fase II studie met tisagenlecleucel (JULIET studie) werden vergelijkbare resultaten bereikt: bij 147 patiënten met refractair DLBCL (waarvan 99 patiënten daadwerkelijk een infusie met CTL019 cellen kregen) was er bij de 81 evalueerbare patiënten sprake van een overall responspercentage van 53% en een complete responspercentage van 40%.⁵ Ook hier traden nauwelijks recidieven op na 6 maanden, echter de mediane follow-up duur is korter (6 maanden). Single center resultaten met hetzelfde product laten vergelijkbare resultaten zien.⁶

Beide studies tonen aan dat het gaat om een mogelijk curatieve behandelingsoptie bij patiënten voor wie geen reguliere behandelopties meer beschikbaar zijn.

1.4. Bijwerkingen CAR T-celbehandeling bij DLBCL/PMBL

De belangrijkste bijwerkingen na CAR T-celinfusie zijn cytokine release syndroom (CRS), immune-effector cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS), infecties, cytopenie en B-celdepletie waardoor hypogammaglobulinemie. Voor een recente review van de toxiciteit en management daarvan wordt verwezen naar het artikel van Neelapu et al.⁷

Figuur 1. Tijdstip optreden en gemiddelde duur CRS/ICANS in relatie tot CAR T-cel infusie



2. Indicaties Yescarta DLBCL/PMBL

2.1. Registratie label

Yescarta is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBL), na 2 of meer lijnen systemische therapie.

2.2. In- en exclusiecriteria voor behandeling

Inclusiecriteria:

1. Diagnose recidief DLBCL (inclusief getransformeerd folliculair lymfoom (tFL), high grade B-cell lymphoma (HGBCL) en PMBL)
 2. Recidief/refractair na 2 of meer lijnen systemische therapie
 3. Evalueerbare ziekte voor leukafereze (bv tenminste 1 meetbare laesie en/of op FDG-PET scan evalueerbare laesie en/of BM lokalisatie)
 4. 18 jaar of ouder
 5. WHO PS 0 of 1, indien WHO 2 afhankelijk van oorzaak (bespreken in tumorboard)
 6. Adequate nierfunctie (eGFR >40 ml/min)*
 7. Adequate leverfunctie (ASAT/ALAT/bili <2.5x ULN), tenzij t.g.v. lymfoom, dan 5x ULN EN geen leverfunctiestoornissen (normale stoltijden). Bili tenzij Gilbert syndroom.*
 8. Hematologische waarden:
 - ANC >1.0x10⁹/l
 - ALC >0.1x10⁹/l
 - Trombocyten >50x10⁹/l*
 9. Toxiciteit van eerdere behandelingen is hersteld tot ≤ graad 1 (tenzij niet relevant, zoals alopecia)
 10. Interval laatste systemische behandeling tot leukafereze tenminste 2 weken of 5x halfwaardetijd, de kortste tijd aanhouden (voor checkpointremmers 3 weken). Interval laatste inname steroïden tot leukafereze tenminste 7 dagen en voor CAR T-celinfusie tenminste 5 dagen.
- NB let op, als de laatste systemische behandeling bendamustine of fludarabine was dan zijn de geooogste T-cellen mogelijk van mindere kwaliteit. In dat geval een interval tussen laatste bendamustine of fludarabine tot leukafereze van ... maanden aanhouden.
11. Patiënt kan de patiënteninformatie lezen cq begrijpen en informed consent geven voor de fereze en behandeling[#]

Met opmerkingen [MK2]: Tom: iets toevoegen over interval na benda of fluda want slechtere T-cellen?
MJK: Tom heb jij een voorstel over interval? Effect op T cellen houdt denk ik best lang aan?

12. Van patiënt kan worden verwacht dat hij/zij zich aan de instructies m.b.t. de behandeling en follow-up kan houden
13. De patiënt beschikt over een mantelzorger die gedurende de periode na ontslag na infusie tot tenminste 28 dagen na infusie bij de patiënt kan verblijven
14. Behandelend arts schat in dat de ziekte gedurende de wachttijd voor leukaferese en voor infusie voldoende gestabiliseerd kan worden

*I.g.v. verstoorde lever/nierfunctie of cytopenie: probeer de oorzaak te achterhalen en de uitgangssituatie te verbeteren en let op dosisaanpassing cytostatica en andere medicatie!

†I.g.v. laag-geletterdheid en/of taalbarrière ervoor zorgdragen dat de patiënt alle informatie krijgt (i.g.v. taalbarrière doornemen patiënteninformatie met een officiële tolk) en kan begrijpen. I.g.v. taalbarrière moet tijdens CRS/ICANS een mantelzorger aanwezig kunnen zijn.

Exclusiecriteria:

1. Diagnose getransformeerd lymfoom, niet folliculair (bv Richter's transformatie CLL of transformatie uit MZL)
2. Verdinking of bewijs van CZS lokalisatie. Eerdere CZS lokalisatie is toegestaan mits er in de liquor en op de MRI nu geen aanwijzingen zijn voor CZS lokalisatie
3. Klinisch significante actieve/ongecontroleerde infectie
4. Klinisch significante hartfunctiestoornis (decompensatio cordis; linker ventrikel functiestoornis (LVEF <40%). Als LVEF <50% dan alleen als klinisch geen aanwijzingen hartfalen en echo cor geen grove afwijkingen laat zien. In dat geval ICC cardioloog voor beoordelen patiënt
5. Klinisch significante longfunctiestoornis; zuurstofsaturatie bij kamerlucht >92%
6. Eerdere behandeling met CD19 CAR T-cellen
7. Eerdere behandeling met blinatumomab of andere bispecifieke antistof, als dit heeft geleid tot een CD19 negatief recidief
8. Hepatitis B of C infectie, tenzij de infectie geklaard of onder controle is en HBV cq HCV virale load niet aantoonbaar zijn (voor HBV DNA ook load onder detectiegrens acceptabel (zie paragraaf 7.1.4.3. voor aanvullende maatregelen)
9. HIV-infectie
10. Primaire immuundeficiëntie
11. Voorgeschiedenis van CZS aandoening zoals CVA, epilepsie, dementie, autoimmuunziekte met CZS betrokkenheid
12. Overgevoeligheid voor één van de onderdelen van CAR T-celbehandeling
13. Vaccinatie met levend verzwakt virus ≤6 weken voor start conditionering
14. Actieve autoimmuunziekte
15. Behandeling met immuunsuppressieve medicatie
16. Actieve of recente andere maligniteit (m.u.v. nonmelanoom huidcarcinoom of carcinoma in situ (bv cervix, blaas, mamma). Andere maligniteiten toegestaan mits tenminste 3 jaar geleden gediagnostiseerd en in opzet curatief behandeld en/of levensverwachting > 3 jaar
17. Zwangerschap of borstvoeding
18. Indien relevant, geen bereidheid om adequate anticonceptie toe te passen
19. Allogene SCT
20. Autologe SCT tenzij >6 weken interval en herstel cytopenie

3. Logistiek

3.1. Verantwoordelijkheden

De verantwoordelijkheden in het proces van alle fasen van de screening en behandeling zijn vastgelegd in de flowchart 'Verantwoordelijkheden behandeling met Yescarta (appendix A) (centrumspecifiek document).

3.2. Proces behandeling met Yescarta

3.2.1. Beschrijving verschillende fasen

Met opmerkingen [MK3]: Tom: verder definiëren, ook duur (in ZUMA-1 2 jaar), wat doe je met DMARDS?
 MJK: wie wil hiervoor een voorstel doen? Ik denk iig steroiden, TNF remmers, calcineurine antagonisten, MMF, MTX, imuran? Wel mesalazine, plaquenil: Tom/Pim komen met voorstel

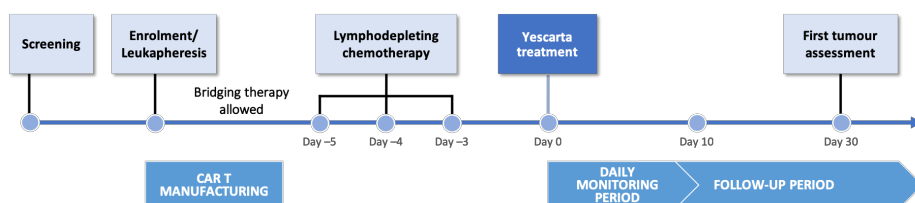
Met opmerkingen [MK4]: Tom: ook wel streng, denk dat levensverwachting belangrijk is zoals ook bij SCT
 MJK: wat is dan het voorstel?
 Ik denk dat de HTA hier ook wel een idee over hebben (kosteneffectiviteit ©)

MJK: is dit nu goed gedefinieerd?

Met opmerkingen [MK5]: Centrumspecifiek document

De volgende fasen worden onderscheiden in het proces:

- Prescreening
- Screening en indicatiestelling
- Planning en logistiek; informed consent
- Leukaferese
- Bridging (overbruggende behandeling)
- Conditionering en CAR T-cel infusie
- Follow-up



4. Prescreening, screening/indicatiestelling en planning/logistiek

4.1. Prescreening

Patiënten kunnen reeds onder behandeling zijn in het CAR T-celcentrum, of worden verwezen vanuit andere ziekenhuizen. In beide gevallen wordt het [prescreeningsformulier \(Appendix B\)](#) ingevuld en samen met recente brieven, uitslagen PA en PET scans binnen 2 werkdagen beoordeeld door een lid van het CAR T-celteam. Deze neemt contact op met de verwijzer.

De verwijzer vraagt de patiënt toestemming voor het delen van de informatie en voor het opslaan van de geanonimiseerde verwijsgegevens in de database CAR T-celbehandeling Nederland (voor CRF zie Appendix C; voor 'Toestemmingsformulier registratie database CAR T-celbehandeling Nederland' zie Appendix D).

Als de patiënt lijkt te voldoen aan de in/exclusiecriteria EN er is mogelijk een slot voor CAR T-celproductie beschikbaar (dit wordt gecheckt door de CAR T-celcoördinatoren) dan wordt de patiënt binnen een week op de poli gezien voor een screening. Van tevoren worden de bipten, de PET scans en eventuele andere relevante scans zoals MRI brein opgevraagd en ter revisie aangeboden door de CAR T-celcoördinatoren.

4.2. Screening

De patiënt wordt gekeurd volgens de [checklist CAR T-celbehandeling \(Appendix E\)](#), ontvangt de schriftelijke patiënteninformatie van Kite/Gilead ([Appendix F](#)) en tekent 3x informed consent

- voor leukaferese, CAR T-celbehandeling en registratie EBMT ([appendix G](#))
- voor verwerking persoonsgegevens door Kite/Gilead ([appendix H](#))
- voor deelname aan de CAR T-cel biobank (immunomonitoring en optionele bipten na infusie; [appendix I](#)).

Onderdelen van de keuring zijn:

a. Medische keuring

- Volledige anamnese, inclusief volledige voorgeschiedenis, eerdere behandelingen en comorbiditeiten, medicatie/zelfmedicatie ([gebruik in EPIC smartphrase hematNPCART](#))
- Check of patiënt antistolling gebruikt; indien ja dan beleid rondom crista bipt en evt rondom plaatsen lieslijn of andere procedures (LP indien geïndiceerd)

- Lichamelijk onderzoek
- Oriënterend neurologisch onderzoek door hematoloog; bij neurologische voorgeschiedenis en/of klachten ICC neurologie (Kees van Ettehoven, vervanging Matthijs Brouwer)
- Labonderzoek (tabel)
- Beeldvorming (in ieder geval recente PET CT scan (< 4 weken oud) met contrast en inclusief afbeelding van de hersenen; let op dit laatste moet specifiek bij de aanvraag worden vermeld); andere beeldvorming of scopie op indicatie)
- Echo cor
- Revisie PA

Op indicatie:

- nieuwe bipten lymfoom (indien geen recente bipten beschikbaar en niet het tumorblokje en/of tenminste 10 blanco coupes beschikbaar zijn voor aanvullende kleuringen en DNA onderzoek). Dit mogen dikke naaldbipten zijn (zie biobankprotocol)
- cristabiopt (indien niet recent gedaan)
- Lumbaalpunctie (bij verdenking meningeale lokalisatie en/of hoog risico o.b.v. CNS risicoscore en/of eerder CZS lokalisatie)
- MRI hersenen (bij alle patiënten met een neurologische voorgeschiedenis, neurologische klachten of afwijkingen bij lichamelijk onderzoek, en/of hoog risico op CZS lokalisatie en/of eerdere CZS lokalisatie)

b. Verpleegkundig gesprek met CAR T-Celverpleegkundige

- Sociale anamnese, inclusief aanwezigheid mantelzorgers
- Beoordelen reisafstand woning – AMC en inventariseren of een tijdelijk verblijf geregeld moet worden
- Lastmeter, behoefte aan psychische ondersteuning patiënt en/of mantelzorgers
- Vitale gegevens (lengte, gewicht, pols, bloeddruk, temperatuur, ademfrequentie, saturatie)
- Beoordelen of leukafereze over perifere infuzen kan of dat een lieslijn nodig is
- Afname vragenlijsten (QoL, PROMs, ICE score, schrijftest)

Tabel 1. Screeningsonderzoeken

NB Lab serologie cf JACIE, max 30 dagen geldig voor leukafereze.

Met opmerkingen [MK6]: Wordt door Rob/Susanne gemaakt

4.3. Indicatiestelling

De indicatie wordt gesteld door de behandelend arts na overleg met een lid van het CAR T-celteam en dit wordt besproken en genotuleerd in het MDO. De casus wordt door het CAR T-celteam ingebracht in de landelijke Tumor Board CAR T-celbehandeling Nederland en aldaar geaccordeerd.

Met opmerkingen [MK7]: Dit proces moet nog worden ingericht

4.4. Planning en logistiek, informed consent

Voor de planning zijn de volgende zaken van belang:

- informeren beschikbaarheid slot bij Kite
- indien patiënt wordt behandeld in het EAP: check eligibility en stuur [eligibility form \(link intranet\)](#) naar de medisch directeur van Kite (Brigitte Bouwman)
- doornemen en tekenen informed consent (3x)
- planning leukafereze (2 of 3 data Dianet) altijd in samenhang met planning voor opname voor conditionering/infusie (via S. Heijmenberg of M. Cats)
- planning opname voor bridging chemotherapie indien nodig (via S. Heijmenberg of M. Cats)

Met opmerkingen [MK8]: In te vullen door Rob/Susanne icm Moniek/Joke en SCT

- planning infusiedatum met Sanquin
- planning infusiedatum met apotheek
- invullen en opsturen 'Prescriber Agreement' [\(link intranet\)](#) indien de patiënt wordt behandeld in het Expanded Access Programma (EAP). Dit formulier moet worden ondertekend door de behandelend arts en een apotheker en worden opgestuurd naar de medisch directeur van Kite (Brigitte Bouwman), waarna binnen 48 uur akkoord wordt gegeven.
- aanmelding van patiënt in KiteConnect
- invullen [aanmeldingsformulier 'medisch aferese' voor Dianet \(link intranet\)](#)
- indien patiënt tijdelijk verblijf nodig heeft na ontslag vanwege reisafstand >1 uur (dag 11-28): dit regelen met zorgverzekeraar

Met opmerkingen [MK9]: Prescriber agreement ook als niet EAP patient?

5. Leukaferese

5.1. Lab en goedkeuring voorafgaand aan leukaferese

- Het minimum interval tussen de laatste systemische behandeling en leukaferese bedraagt tenminste 2 weken of 5x de halfwaardetijd van het middel (voor checkpointremmers tenminste 3 weken). Interval laatste inname steroïden tot leukaferese tenminste 7 dagen en voor CAR T-celinfusie tenminste 5 dagen.
- Patiënt moet tevens voldoende hersteld zijn van de voorgaande therapie (uit de dip, toxiciteit m.u.v. niet relevante toxiciteit als alopecia \leq graad 1).
- De patiënt moet medisch worden goedgekeurd op de dag van ferese door een lid van het CAR T-celteam. Het lab mag dan maximaal 1 dag oud zijn.
- Labafname op dag van of dag voor ferese: Hb, Ht, Leuko, Leuko differentiatie, CD3/CD4/CD8/B/NK cellen, IgG, IgA, IgM, Na, K, creat, Calcium, albumine, CRP, ferritine, ASAT, ALAT, AF, gGT, bili direct/totaal, LDH, urinezuur, CAR T-cel biobank

Criteria voor leukaferese:

- WHO PS 0 of 1, indien WHO 2 afhankelijk van oorzaak (bespreken)
- Temperatuur $<38^{\circ}\text{C}$
- Geen aanwijzingen voor infectie of inflammatoir beeld
- Geen aanwijzingen voor zeer snelle progressie lymfoom
- Lab in orde: CRP <100 ; ANC $>1.0 \times 10^9/\text{l}$, Tr $>50 \times 10^9/\text{l}$, ALC $>0.1 \times 10^9/\text{l}$
- Getekende informed consents aanwezig (3x)

Als er sprake is van infectie, inflammatoir beeld, koorts en/of CRP >100 dan moet een volledige infectieuze workup (inclusief bloedkweek, urinekweek, neuskeelspoelsel, op indicatie HR-CT thorax en op indicatie andere onderzoeken) worden gedaan en de leukaferese worden uitgesteld, tenzij een infectie al is uitgesloten en het aannemelijk is dat het hoge CRP wordt veroorzaakt door lymfoomactiviteit. Ook als het lab niet aan de voorwaarden voldoet (m.n. ALC $<0.1 \times 10^9/\text{l}$) moet de leukaferese worden uitgesteld. Dit moet zodra dit bekend is worden gecommuniceerd met de CAR T-celcoördinatoren (die dit zullen communiceren met Dianet en Kite) en de CAR T-celverpleegkundige.

5.2. Uitvoering leukaferese

De leukaferese vindt plaats door hiervoor getrainde medewerkers van Dianet, volgens de op dat moment vigerende versie van de [Kite leukapheresis manual \(link intranet\)](#).

Het doel van de ferese is het verkrijgen van minimaal $5-10 \times 10^9$ mononucleaire cellen. In het AMC is de afspraak dat i.g.v. aferese voor CAR T-celbehandeling standaard 20 liter wordt geafeerd.

- Denk om afname monster uit ferese materiaal!

Met opmerkingen [MK10]: Dit wordt nog uitgewerkt door Pim

6. Overbruggende chemotherapie (bridging)

- De wachttijd tussen aferese en terugkeer van de cellen in Nederland is gemiddeld 4 weken. Als de verwachting is dat het lymfoom te snel progressief is om in deze periode af te wachten, kan overwogen worden om overbruggende chemotherapie of RT te geven. Het doel van overbruggende chemotherapie is de ziekte onder controle te houden, het doel is niet om een complete remissie te bereiken en ook moet voorkomen worden dat de patiënt t.g.v. de overbruggende chemotherapie zodanige toxiciteit ondervindt dat de infusie met CAR T-cellen in gevaar komt!
- De keuze van overbruggende behandeling is dan ook sterk individueel bepaald en hangt af van de reden (bv lokaal probleem, dan evt. radiotherapie een optie) en de voorbehandelingen en respons daarop. Voorbeelden van systemische overbruggende behandeling zijn: dexamethason, R-HDMP, R-CHOP, DA-EPOCH-R, R-CHOEP, R-DHAP, R-ICE, R-IGEV, R-bendamustine. Anthracyclines uiteraard alleen als daar nog ruimte voor is.
- De keuze dient te worden overlegd met een lid van het CAR T-celteam en te worden besproken in het MDO.
- M.b.t. washout periode chemotherapie, RT en steroïden geldt:
 - interval laatste systemische behandeling tot start conditionering tenminste 2 weken of 5x halfwaardetijd van het betreffende middel (voor checkpointremmers 3 weken aanhouden).
 - Interval laatste bestraling tot start conditionering tenminste 2 weken
 - Interval laatste inname steroïden tot CAR T-celinfusie tenminste 5 dagen.

7. Conditionering en CAR T-cel infusie

Voor details van deze fase van de behandeling wordt verwezen naar het **'Moederprotocol Yescarta buiten studieverband' (Appendix J)**

7.1. Conditionering

7.1.1. Labafnames en beeldvorming voor start conditionering

- Labafnames: op dag van of dag voor start conditionering: Hb, Ht, Leuko, Leuko differentiatie, CD3/CD4/CD8/B/NK cellen, Na, K, creat, Calcium, albumine, CRP, ferritine, ASAT, ALAT, AF, gGT, bili direct/totaal, LDH, urinezuur, IgG, IgA, IgM, CAR T-cel biobank
- Beeldvorming: als de patiënt overbruggende chemotherapie, radiotherapie of hoge dosis steroïden heeft gehad, dan in principe PET-CT voor start conditionering herhalen.

7.1.2. Voorwaarden voor start conditionering

- WHO PS 0 of 1, indien WHO 2 afhankelijk van oorzaak (bespreken)
- Temperatuur <38
- Geen aanwijzingen voor infectie of inflammatoir beeld
- Geen aanwijzingen voor zeer snelle progressie lymfoom
- Lab in orde: CRP <100; ANC >1.0x10⁹/l, Tr > 50x10⁹/l, ALC >0.1x10⁹/l; kreatinineklaring >40 ml/min (denk aan dosisaanpassing fludarabine en andere medicatie!); ASAT, ALAT, AF, gGT, bili <2.5xULN (tenzij t.g.v. lymfoom dan <5x ULN EN geen leverfunctiestoornissen (normale stoltijden).
- Neuskeelspoelsel negatief

Als er sprake is van infectie, inflammatoir beeld, koorts en/of CRP >100 dan moet een volledige infectieuze workup worden gedaan en de conditionering worden uitgesteld, tenzij een infectie al is

uitgesloten en het aannemelijk is dat het hoge CRP wordt veroorzaakt door lymfoomactiviteit. Dit moet zodra dit bekend is worden gecommuniceerd met de CAR T-cel coördinatoren (die dit zullen communiceren met Sanquin, Kite en de apotheek) en de CAR T-celverpleegkundige.

7.1.3. Conditioneringsschema

De conditionering bestaat in principe uit fludarabine en cyclofosfamide volgens onderstaand schema. Als er sprake is van een contra-indicatie voor fludarabine en/of cyclofosfamide (bv eerdere allergische reactie of ernstige hemorrhagische cystitis) dan kan worden overwogen om bendamustine, 90 mg/m² op dag 1 en 2 als conditionering te geven (conform het schema in de JULIET studie).

Tabel 2. Conditioneringsschema

Medicatie	Dosering	Toedieningswijze								
			-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Chemotherapie										
Cyclofosfamide	500 mg/m ²	intraveneus								
Fludarabine	30 mg/m ²	intraveneus								
KTE-C19	2x 10 ⁶ per kg (range 1-2x10 ⁶ /kg) bij > 100 kg 2 x10 ⁸ cellen flat dose	Intraveneus								
Ondersteunende medicatie										
Mercapto-ethaansulfonzuur (Mesna) [#]	3x dd 400 mg	Intraveneus								
Rasburicase of allopurinol (op indicatie)	Volgens lokale afspraken									
Cotrimoxazol	1x dd 480 mg									→
Valaciclovir	2x dd 500 mg									→
Ciproxin (bij neutropenie)	2x dd 500 mg									
Fluconazol (bij neutropenie)	1x dd 200 mg									
Paracetamol (premedicatie)	1 gram	oraal								
Clemastine (premedicatie)	2 mg	intraveneus								
Levetiracetam**** (op indicatie)	2x dd 500 mg	oraal								
Dexamethason * (op indicatie)	10 mg	intraveneus						Bij CRS/ ICANS	Bij CRS/ ICANS	Bij CRS/ ICANS
Methylprednisolon ** (op indicatie)	1mg/kg	intraveneus						Bij CRS/ ICANS	Bij CRS/ ICANS	Bij CRS/ ICANS
Tocilizumab behandeling CRS *** (op indicatie)	8 mg/kg (max. 800 mg)	intraveneus						Bij CRS	Bij CRS	Bij CRS
Anti – Emetica	Laag									

7.2. CAR T-celinfusie

7.2.1. Labafnames en beeldvorming voor start conditionering

- Labafnames: op dag van of dag voor infusie: Hb, Ht, Leuko, Leuko differentiatie, CD3/CD4/CD8/B/NK cellen, Na, K, creat, Calcium, albumine, CRP, ferritine, ASAT, ALAT, AF, gGT, bili direct/totaal, LDH, TLS lab, CAR T-cel [biobank](#)

Met opmerkingen [MK11]: Nog aanpassen

7.2.2. Voorwaarden voor infusie en infusie zelf:

- WHO PS 0 of 1
- Temperatuur <38°C
- Geen aanwijzingen voor infectie of inflammatoir beeld
- Geen aanwijzingen voor zeer snelle progressie lymfoom
- Lab in orde: CRP <100
- Toxiciteit
- Als er sprake is van infectie, inflammatoir beeld, koorts en/of CRP >100 dan moet een volledige infectieuze workup worden gedaan en de CAR T-celinfusie worden uitgesteld, tenzij een infectie al is uitgesloten en het aannemelijk is dat het hoge CRP wordt veroorzaakt door lymfoomactiviteit. Dit moet zodra dit bekend is worden gecommuniceerd met de CAR T-celcoördinatoren (die dit zullen communiceren met Sanquin en Kite) en de CAR T-celverpleegkundige.
- De dag voor infusie moet worden gecheckt of er tenminste 4 doseringen tocilizumab per patiënt in het ziekenhuis aanwezig zijn waarvan tenminste 2 doseringen fysiek op de afdeling.
- Ontdooien en toediening van de CAR T-cellen vindt plaats volgens de [Kite manual \(intranet link\)](#). Zie ook [Moederprotocol \(intranet link\)](#).
- Corticosteroid therapie (≥5 mg/dag prednison of equivalente doses van andere corticosteroiden en andere immunosuppressieve geneesmiddelen) moeten worden vermeden vanaf 7 dagen vóór de leukafereze en 5 dagen vóór de toediening van Yescarta en tot 3 maanden na de toediening van Yescarta. Een uitzondering hierop is als het noodzakelijk is om steroiden of andere immunosuppressieve behandeling te geven ihkv behandeling van ernstig CRS of ICANS. Ook voor NSAIDs geldt dat hier terughoudend mee moet worden omgegaan tot 3 maanden na de infusie van Yescarta.

7.2.3. Monitoring na infusie tijdens opname (dag 1-10)

- Voor details m.b.t. verpleegkundige controles en instructies zie [Moederprotocol](#).
- Labafnames na infusie: dagelijks Hb, Ht, leuko, neutrofielen, trombo's, CRP, ferritine, Na, K, calcium, albumine, fosfaat, bicarbonaat, lactaat, urinezuur, creat, ASAT, ALAT, AF, gGT, LDH, bili direct en indirect, PTT, aPTT, fibrinogeen, d-dimeer. Labafname in ieder geval dagelijks tot dag 7, als dan nog CRS/ICANS dagelijkse labafnames voortzetten, als klachten van CRS/ICANS verdwenen zijn dan 3x per week lab tot ontslag.
- TLS lab 2x per 24 uur bij hoog risico patiënten, anders 1x per dag.
- Afnames CAR T-cel [biobank](#): [voor start conditionering](#), [dag 5](#), [14](#) en [30 post infusie](#).
- In de eerste fase na infusie zijn de belangrijkste bijwerkingen CRS, ICANS, cytopenie en infecties.
- Voor de gradering van CRS en ICANS wordt gebruik gemaakt van de ASTCT consensus grading⁸, die gebaseerd is op de Lee criteria en de U Penn criteria. In deze gradering wordt orgaan toxiciteit niet meer gebruikt voor de gradering. Van belang is echter dat in het kader van CRS ook allerlei andere problemen kunnen ontstaan, zoals coagulopathie, nierfunctiestoornissen en leverfunctiestoornissen. Deze bijwerkingen, die worden gegradeerd volgens de [CTC AE criteria versie 5.0, intranet link](#), worden bijgehouden en indien met hoge

Met opmerkingen [MK12]: Wordt uitgewerkt door Pim

Met opmerkingen [MK13]: in AMC nu nog B cel biobank

mate van waarschijnlijkheid veroorzaakt door CRS, wel gebruikt in de besluitvorming wel/niet starten met tocilizumab en/of steroïden.

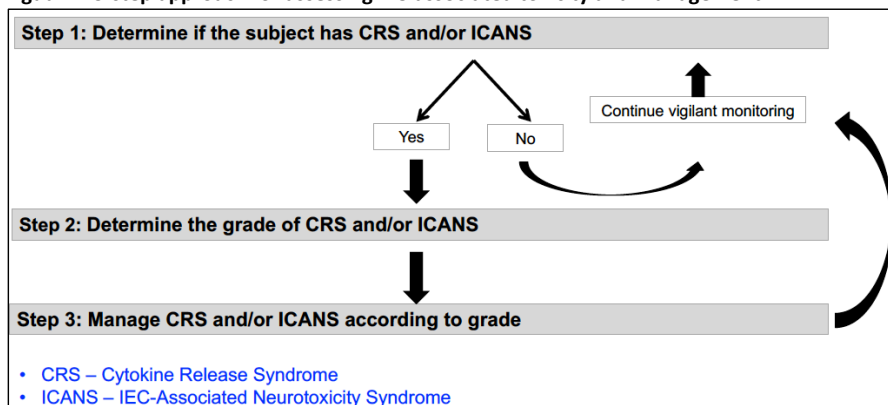
- Tijdens opname worden 4-6x per dag controles gedaan (T, pols, RR, ademfrequentie, saturatie, bewustzijn) en wordt 2x per dag de ICE score en de schrijftest afgenomen en bepaald of er sprake is van CRS en/of ICANS en zo ja, welke graad.
- Voor de ICE score en schrijftest zijn formulieren ontwikkeld (Formulier ICE score en schrijftest, appendix K), evenals voor het bijhouden van de toxiciteit, aangezien deze conform het Risk Management Plan binnen 24 uur aan de fabrikant gemeld moet worden (Appendix L en paragraaf 10.3).

7.3. Toxiciteit na infusie

7.3.1. Vaststellen of een patiënt CRS heeft en gradering CRS

- Definitie CRS: koorts (T >38 C) met of zonder hypotensie of hypoxie in de eerste 21 dagen na CAR T-celinfusie, tenzij de koorts een andere oorzaak heeft (zoals infectie). Er kan sprake zijn van capillary leak syndrome en orgaanfunctie.
- Definitie hypotensie: hypotensie waarvoor iv fluid boluses en/of vasopressie nodig zijn
- Definitie hypoxie: hypoxie waarvoor zuurstofsuppletie nodig is.
- In het ASTCT artikel wordt verdere verduidelijking van deze criteria gegeven.
- Voor de definitie van CRS is koorts het uitgangspunt. Hierbij is het van belang om andere oorzaken van koorts uit te sluiten, aangezien het gaat om patiënten die in het algemeen een uitgebreide voorbehandeling hebben gehad en reeds immuungecompromiteerd zijn. Er dient dus altijd een volledige workup plaats te vinden (anamnese, lichamelijk onderzoek, lab, bloed- en urinekweken, bij diarree faeceskweken, CR thorax en zo nodig HR-CT thorax). Indien de patiënt neutropeen is dient tevens gestart te worden met empirische antibiotica volgens het AMC infectieprotocol.
- Voor de gradering van CRS en ICANS kan gebruik worden gemaakt van de CARTOX app van MDAnderson
- Bij langdurige neutropenie wordt G-CSF geadviseerd (G-CSF in de eerste 14 dagen vermijden ivm mogelijk exacerbatie CRS).

Figuur 2: 3-step approach for assessing IEC-associated toxicity and management



Tabel 3. Determining the grade of CRS (ASBMT criteria)

CRS Parameter	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fever†	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$
With or without:				
Hypotension	None	Requiring iv fluid boluses	Requiring one vasopressor with or without vasopressin	Requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin)
And/or‡				
Hypoxia	None	Requiring low-flow nasal cannula [^] or blow-by	Requiring high-flow nasal cannula [^] , facemask, non-rebreather mask, or Venturi mask	Requiring positive pressure (eg: CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation)

CPAP: Continuous positive airway pressure; BiPAP: Bilevel positive airway pressure

† Fever is defined as temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ not attributable to any other cause. In patients who have CRS and then receive antipyretics or anti-cytokine therapy such as tocilizumab or steroids, fever is no longer required to grade subsequent CRS severity. In this case, CRS grading is driven by hypotension and/or hypoxia.

‡ CRS grade is determined by the more severe event: hypotension or hypoxia not attributable to any other cause. For example, a patient with temperature of 39.5°C , hypotension requiring one vasopressor and hypoxia requiring low-flow nasal cannula is classified as having Grade 3 CRS.

[#]Organ toxicities associated with CRS may be graded according to CTCAE v5.0 but they do not influence CRS grading. However, if considered to be caused by CRS this should be weighed into the decision making of starting tocilizumab or steroids

[^] Low-flow nasal cannula is defined as oxygen delivered at ≤ 6 liters/minute. Low flow also includes blow-by oxygen delivery, sometimes used in pediatrics. High-flow nasal cannula is defined as oxygen delivered at > 6 liters/minute.

7.3.2. Vaststellen of een patiënt ICANS heeft en gradering ICANS

Definitie ICANS: als de patiënt een of meer van de volgende symptomen of verschijnselen heeft binnen 8 weken na CAR T-cel infusie dan kan de patiënt ICANS hebben:

1. IEC-associated encephalopathy score (ICE) < 10
2. Verminderd bewustzijn
3. Epileptische activiteit
4. Krachtsverlies (focal of gegeneraliseerd)
5. Hersenoedeem (focaal of diffuus) op beeldvorming en/of tekenen van verhoogde hersendruk.
 - Voor de gradering van CRS en ICANS kan gebruik worden gemaakt van de CARTOX app van MDAnderson
 -

Diagnostiek bij ICANS: Indien de patiënt neurologische verschijnselen heeft wordt altijd de neuroloog in consult gevraagd. I.om. de neuroloog vindt fundoscopie (aanwijzingen verhoogde hersendruk) en laagdrempelig beeldvorming van de hersenen plaats (bij voorkeur MRI, indien vanwege onrust niet mogelijk CT) en op indicatie een EEG en/of diagnostische LP (met drukmeting).

Tabel 4. ICE score

Immune effector Cell-associated Encephalopathy (ICE) Score

- **Orientation:** Orientation to year, month, city, hospital: 4 points (one point each)
- **Naming:** Name 3 objects (e.g., point to clock, pen, button): 3 points (one point each)
- **Following commands:** (e.g., Show me 2 fingers or Close your eyes and stick out your tongue): 1 point
- **Writing:** Ability to write a standard sentence (e.g., Our national bird is the bald eagle): 1 point
- **Attention:** Count backwards from 100 by ten: 1 point

Score 10: No impairment

Score 7-9: Grade 1 ICANS

Score 3-6: Grade 2 ICANS

Score 0-2: Grade 3 ICANS

Score 0 due to patient unarousable and unable to perform ICE assessment: Grade 4 ICANS

Table 5. Determining the grade of ICANS

Neurotoxicity Domain	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICE Score [^]	7-9	3-6	0-2	0 (patient is unarousable and unable to perform ICE)
Depressed level of consciousness [❖]	Awakens spontaneously	Awakens to voice	Awakens only to tactile stimulus	Patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse. Stupor or coma
Seizure	N/A	N/A	Any clinical seizure focal or generalized that resolves rapidly (< 5 min); or Non-convulsive seizures on EEG that resolve with intervention	Life-threatening prolonged seizure (>5 min); or Repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between.
Motor findings [§]	N/A	N/A	N/A	Deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis
Raised ICP / Cerebral edema	N/A	N/A	Focal/local edema on neuroimaging [#]	Diffuse cerebral edema on neuroimaging; Decerebrate or decorticate posturing; or Cranial nerve VI palsy; or Papilledema; or Cushing's triad

‡ ICANS grade is determined by the most severe event (ICE score, level of consciousness, seizure, motor findings, raised ICP/cerebral edema) not attributable to any other cause. For example, a patient with an ICE score of 3 who has a generalized seizure is classified as having Grade 3 ICANS.

^A patient with an ICE score of 0 may be classified as having Grade 3 ICANS if the patient is awake with global aphasia. But a patient with an ICE score of 0 may be classified as having Grade 4 ICANS if the patient is unarousable.
 ♦Depressed level of consciousness should not be attributable to other causes (e.g. no sedating medication)
 § Headache, tremors and myoclonus associated with immune effector cell therapies may be graded according to CTCAE v5.0 but they do not influence ICANS grading.
 # Intracranial hemorrhage with or without associated edema is not considered a neurotoxicity feature and is excluded from ICANS grading. It may be graded according to CTCAE v5.0.
 ICE: Immune effector Cell-associated Encephalopathy; ICP: Intracranial pressure; EEG: electroencephalogram.

7.3.3. Behandeling CRS en ICANS

Voor management van CRS/ICANS en andere toxiciteit wordt gebruik gemaakt van de adviezen uit de op dat moment vigerende versie van de [SmPC Yescarta \(intranet link\)](#) en de [flowchart management CRS/ICANS Yescarta buiten studieverband \(Appendix M\)](#). Verdere verduidelijking van de adviezen kan worden gevonden in de CARTOX 2.0 guideline⁹.

3^e lijns opties: als er sprake is van progressief CRS en/of ICANS ondanks behandeling met tocilizumab en steroïden, dan zijn er ook 3^e lijns opties, zoals siltuximab, ATG, alemtuzumab, anakinra of cyclofosfamide. Hier is geen standaard advies over te geven. Het verdient aanbeveling dit binnen de CAR T-cel tumorboard te bespreken.

7.3.3.1. Behandeling van CRS

- In de geharmoniseerde ASBMT criteria voor CRS wordt orgaantoxiciteit niet meer meegenomen in de gradering van CRS. Mocht er echter sprake zijn van orgaantoxiciteit waarvan aannemelijk is dat dit het gevolg is van CRS (bv nierinsufficiëntie) dan moet dit wel worden meegenomen in de besluitvorming om wel of niet met tocilizumab en/of steroïden te starten.
- Afspraken m.b.t. overplaatsing IC: Belangrijk is dat de hydratietoestand van de patiënt goed gemonitord wordt en dat patiënten met koorts voldoende vocht krijgen. Bij hypotensie wordt eerst vulling gegeven (2x fluid bolus 0.5 liter, zo nodig nog een keer herhalen) en gestart met tocilizumab. Als de hypotensie persisteert ondanks vulling wordt de patiënt overgeplaatst naar de IC voor monitoring en zo nodig vasopressie. Hierbij wordt laagdrempelig een echo cor verricht omdat patiënten een verhoogde kans hebben op cardiomyopathie (en ritmestoornissen). Vanwege ook risico op capillary leak syndrome en respiratoire verslechtering vullingsstoestand goed monitoren en patiënt niet overvullen.

Tabel 6. Management CRS*

CRS grade	Supportive care	Tocilizumab	Steroids
Grade 1 Symptoms that require symptomatic treatment only (eg fever, nausea, fatigue, headache, myalgia, malaise)	Paracetamol, cooling blanket, maintenance iv fluids for adequate hydration. Closely monitor for ICANS	n.a. (consider tocilizumab 8 mg/kg iv single dose if persisting fever for 3 days)	n.a.
Grade 2 Symptoms require and respond to moderate intervention. Oxygen requirement less than 40% FIO ₂ /6 ml/min; hypotension responsive to iv fluids (grade 2 organ toxicity)	Hypotension: iv fluid boluses (2x0.5 liter)	Administer tocilizumab 8 mg/kg over 1 hr iv (max 800 mg); repeat q8 hr if not responsive to iv fluids or increasing supplemental oxygen. Limit to max 3 doses per 24 hr and a total max of 4 doses	Manage per Grade 3 if no improvement within 24 hr after starting tocilizumab
Grade 3	Hypotension: if unresponsive to iv fluid	Per Grade 2	Administer dexamethasone 10 mg iv

Symptoms require and respond to aggressive intervention. Oxygen requirement >40% FIO2/6 ml/min or hypotension requiring one high dose vasopressor (with of w/o vasopressin) (grade 3 organ toxicity or grade 4 transaminitis)	boluses and toci, transfer to ICU for telemetry and start vasopressors. Early cardiac ultrasound.		q6 hr. Continue until the event is Grade 1 or less, then taper over 3 days. If not improving, manage as per Grade 4.
Grade 4 Life threatening symptoms Requirement for multiple vasopressors (excluding vasopressin) or ventilator support/CPAP/BiPAP or CVVHD or grade 4 end organ toxicity	Per grade 3	Per Grade 2	Administer methylprednisolone 1000 mg iv per day for 3 days; if improves, then manage as above. Considere alternate immunosuppressants if no improvement or if condition worsens.

*Let op: deze tabel is gebaseerd op de tabel uit de SmPC Yescarta, maar enigszins aangepast naar AMC beleid (o.a.: in AMC geen mogelijkheid voor low dose vasopressor op de afdeling; dexamethason 4 dd 10 mg ipv dexamethason of MPNS 2 dd 1 mg/kg)

7.3.3.2. Behandeling van ICANS

Het is bij patiënten met ICANS belangrijk of dit wel of niet gepaard gaat met verschijnselen van CRS: als beide aanwezig zijn dan heeft behandeling met tocilizumab zin, als de ICANS optreedt nadat de verschijnselen van CRS zijn verdwenen dan heeft tocilizumab geen zin. Als verschijnselen van neurotoxiciteit optreden terwijl de patiënt hoge koorts heeft, kan dit ook het gevolg zijn van een delier-achtig beeld.

Tabel 7. Management ICANS

Grading assessment	Concurrent CRS	No concurrent CRS
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> Administer tocilizumab as per management of Grade 2 CRS^a If no improvement within 24 hours after starting tocilizumab, administer dexamethasone 10 mg IV every 6 hours if not already taking other corticosteroids Continue dexamethasone use until the event is Grade ≤1, then taper over 3 days Consider non-sedating, anti-seizure medicines (e.g. levetiracetam) for seizure prophylaxis.	<ul style="list-style-type: none"> Administer dexamethasone 10 mg IV every 6 hours Continue dexamethasone use until the event is Grade ≤1, then taper over 3 days
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> Administer tocilizumab as per management of Grade 2 CRS^a In addition, administer dexamethasone 10 mg IV with the first dose of tocilizumab and repeat dose every 6 hours Continue dexamethasone use until the event is Grade ≤1, then taper over 3 days Consider non-sedating, anti-seizure medicines (e.g. levetiracetam) for seizure prophylaxis.	<ul style="list-style-type: none"> Administer dexamethasone 10 mg IV every 6 hours Continue dexamethasone use until the event is Grade ≤1, then taper over 3 days
Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Administer tocilizumab as per management of Grade 2 CRS^a Administer methylprednisolone 1,000 mg IV per day with first dose of tocilizumab and continue methylprednisolone 1,000 mg IV per day for 2 more days; if improves, then manage as above Consider non-sedating, anti-seizure medicines (e.g. levetiracetam) for seizure prophylaxis.	<ul style="list-style-type: none"> Administer methylprednisolone 1,000 mg IV per day for 3 days; if improves, then manage as above

Bron: SmPC Yescarta Jan 2019, www.emea.europa.eu

Supportive care ICANS en overplaatsing IC

- Bij snel progressief ICANS en vanaf graad 2 ICANS wordt profylaxe met levetiracetam geadviseerd, 2 dd 500 mg. In principe voortzetten tot dag 30 tenzij de neurologische symptomen zeer snel reversibel zijn na start steroiden.

- Voorkom aspiratie: bij verwardheid en/of verminderd bewustzijn en/of slikstoornissen niets per os beleid (vocht, medicatie, voeding iv)
- Vermijd sederende medicatie (bij agitatie/delier evt lage dosis haloperidol)
- Bij verdenking andere oorzaak encephalopathie (infectie, recidief NHL, AIZ) diagnostische LP doen
- Bij sterk verminderd bewustzijn en/of vanaf graad 3 overweeg overplaatsing naar IC voor bewaking
- Bij persistente encephalopathie overweeg na 2-3 dagen beeldvorming te herhalen

Bij verdenking hersenoedeem:

- Acetazolamide (diamox) 1000 mg iv, daarna 250-1000 mg elke 12 hr (monitor nierfunctie en zuurbasen evenwicht en pas dosis zo nodig aan)
- Methylprednisolone 1000 mg iv 3 dagen, daarna taperen
- Hoofdsteun omhoog 30 graden
- Hyperventilatie om PaCO₂ van 28-30 mmHg te bereiken (max 24 uur)
- Hyperosmolaire therapie met mannitol of hypertoon zout (zie CAR T 2.0 document voor details)
- Als Ommaya, liquor aftappen tot openingsdruk <20 mmHg (alternatief LP's doen om dit te bereiken)
- Overweeg consult neurochirurgie

7.4. Ontslag, monitoring dag 10-28 (ambulante traject)

- Patiënten kunnen worden ontslagen als ze aan de volgende voorwaarden voldoen:
 - geen koorts of actieve infectie
 - geen aanwijzingen neurotoxiciteit
 - voldoende instrueerbaar m.b.t. melden bij toxiciteit en mantelzorger beschikbaar
 - voldoen aan de algemene voorwaarden voor het ambulante traject ([intranet link ambulante traject](#))
- Patiënten moeten tot dag 28 na infusie binnen 1 uur reisafstand verblijven van het AMC en worden vervolgd in het ambulante traject (ma, wo, vr controle). Daarnaast houden patiënten ook tijdens het ambulante traject dagelijks bij: temperatuur, schrijftest, ICE score.
- Indien een patiënt na ontslag in het ambulante traject verschijnselen heeft van CRS en/of ICANS en/of andere complicaties dan moet deze direct contact opnemen met het AMC en moet patiënt in het AMC worden opgenomen, de patiënt kan niet worden uitgeplaatst naar een ander ziekenhuis!

7.5. Andere toxiciteit

7.5.1. Infecties

Na CRS en ICANS zijn infecties de meest voorkomende bijwerkingen van CAR T-celtherapie in combinatie met de conditionerings chemotherapie. Hierbij spelen ook de soms langer durende cytopenie en (vaak pre-existente) hypogammaglobulinemie een rol. De meeste infecties worden gezien binnen de eerste 30 dagen na infusie en bestaan vooral uit bacteriële infecties en vervolgens (respiratoire) virale infecties. Invasieve schimmelinfecties worden zelden gezien en dan vooral bij patiënten met ALL, bv na eerdere allogene SCT¹⁰. Belangrijk is om bij koorts (ook na ontslag) een goede infectieuze workup te doen waarbij ook wordt gedacht aan virale en opportunistische infecties. Voor antibiotische profylaxe zie [paragraaf 7.1.4.2](#). voor empirische behandeling en therapie zie [lokale AMC infectie richtlijn hematologie, intranet link](#).

7.5.2. HLH/MAS

Een klein deel van de patiënten ontwikkelt een beeld van HLH/MAS (hemofagocytair syndroom/macrofaag activatie syndroom). Dit beeld vertoont sterke overlap met CRS (hoge koorts, cytopenie, hoog ferritine) en betreft verschillende uitingen van hetzelfde syndroom. Het merendeel van de gevallen suggestief voor HLH/MAS verbetert na behandeling van de CRS. In geval van refractaire HLH/MAS zie CARTOX 2.0 richtlijn voor behandeladviezen.

7.5.3. Cytopenie

In de ZUMA-1 studie was er op dag 30 nog bij resp. 31%, 27% en 17% van de patiënten sprake van neutropenie, trombopenie en/of anemie. Na 3 maanden bedroegen deze percentages 11%, 7% en 3%. Van belang is dus dat patiënten vervolgd worden en dat supportieve care wordt geboden. Voor patiënten met langdurige neutropenie wordt G-CSF aangeraden (hetgeen overigens in de eerste 14 dagen na infusie niet wordt aangeraden vanwege mogelijk verergering CRS) en moet schimmelprofylaxe worden overwogen.

7.5.4. Hypogammaglobulinemie

Door de persistentie van CAR T-cellen kan een langdurige B-celdepletie ontstaan (on target bijwerking) waardoor ook langdurige hypogammaglobulinemie kan ontstaan. Overigens heeft een belangrijk deel van de patiënten met R/R lymfoom al een hypogammaglobulinemie voor de CAR T-celinfusie. Conform het beleid bij patiënten met CLL of MM met hypogammaglobulinemie is IVIG suppletie alleen geïndiceerd bij patiënten met IgG < 4 g/l EN meerdere bacteriële infecties per jaar.

8. Tumorevaluatie

Er wordt een PET-CT gedaan ter evaluatie na 1, 3, 6, 12 en 24 maanden en daarna op indicatie. LET OP: bij verdenking progressie altijd een biopsie doen om dit te bewijzen, er kan ook sprake zijn van pseudo-progressie (tumor flare of sarcoid-like reactie)!

In geval van andere lokalisaties (bv beenmerg, darm) waarvoor andere onderzoeken noodzakelijk zijn, zoals crista biopsie of endoscopie, worden deze onderzoeken na 3 maanden herhaald en daarna op indicatie (als nog geen CR).

9. Follow-up na dag 28

9.1. Korte termijn follow-up (dag 29 tot herstel cytopenie)

Patiënten worden tenminste 2x per week gezien tot trombocyten >30 zonder trombocytensupport en ANC >1.5x10⁹/l, daarna tenminste 1x per 2 weken tot trombocyten >100, daarna tenminste 1x per maand tot maand 3.

9.2. Lange termijn follow-up (na herstel cytopenie)

Patiënten worden als er geen actieve problemen zijn tenminste 1x per 3 maanden gezien tot 2 jaar na infusie. Hierbij is speciale aandacht voor:

- hypogammaglobulinemie, infecties
- secundaire maligniteiten
- uitsluiting orgaantransplantatie

Lab: Hb, Ht, Leuko, leuko diff, trombocyten, CD3/4/8/B-cel/NK-cel, IgG, IgA, IgM

10. Terugverwijzing verwijzend centrum

10.1. Voorwaarden voor terugverwijzing

Patiënten worden, tenzij er sprake is van progressie/recidief van het lymfoom tenminste gedurende het eerste jaar na CAR T-celinfusie gecontroleerd in het CAR T-cel centrum en moeten daarna aan de volgende voorwaarden voldoen voordat terugverwijzing plaatsvindt:

- Herstel klinisch significante cytopenie
- Geen actieve acute infecties

10.2. Overdracht en verantwoordelijkheden verwijzend centrum

- Er vindt een 'warme overdracht' plaats volgens het formulier 'Terugverwijzing patiënten na CAR T-cel behandeling (Appendix N)'. Hierin is opgenomen:
 - Minimale frequentie controles
 - Specifieke aandachtspunten zoals hypogammaglobulinemie
 - Lange termijn followup
- Verantwoordelijkheden verwijzend centrum:
 - De verwijzend arts overlegt bij wijziging klinische situatie patiënt, m.n. bij verdenking op late toxiciteit van de CAR T-cel behandeling met het CAR T-cel centrum (dit ook ivm verplichtingen tot melden late toxiciteit conform RMP).
 - Jaarlijks wordt door het verwijzende centrum een follow-up formulier ingevuld ('Late follow-up CAR T-celbehandeling', Appendix O).

11. Registratie

11.1. Registratie 'Register CAR T-celbehandeling Nederland'

Het doel van bijhouden van gegevens in het Nederlandse register is o.a. gegevens bijhouden m.b.t. doelmatigheid (patiënten gescreend vs patiënten gefereerd vs patiënten behandeld).

11.2. Registratie EBMT register

In het kader van JACIE worden alle gegevens bijgehouden in het EBMT register.

11.3. Melding bijwerkingen (farmacovigilantie)

In het kader van het door de EMA opgelegde Risk Management Plan (RMP) dienen veiligheidsgegevens inclusief lange termijn veiligheidsgegevens gemeld te worden aan Gilead.

Met opmerkingen [MK14]: Dit nog verder uit te werken

12. Side studies

Met opmerkingen [MK15]: Wordt uitgewerkt door Pim

Referenties

- ¹ IKNL Belangrijke cijfers over hematologische kankersoorten 2018. www.cijfersoverkanker.nl
- ² Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017 Oct 19;130(16):1800-1808.
- ³ Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleuceel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Dec 28;377(26):2531-2544
- ⁴ Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleuceel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Lancet Oncology* 2019;20:31-42
- ⁵ Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56
- ⁶ Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med*. 2017 Dec 28;377(26):2545-2554
- ⁷ Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:47-62 et al.
- ⁸ Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurological toxicity associated with immune effector cells. *BBMT* 2019;25:625-638
- ⁹ Neelapu SS, et al. CARTOX 2.0, *Manuscript in preparation*
- ¹⁰ Hill JA, Li D, Hay KA, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood* 2018;131:121-130