Leitfaden zur Handhabung und Anwendung für Angehörige der Heilberufe im CAR-T Behandlungszentrum

▼CARVYKTI®
(ciltacabtagene autoleucel)

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu CARVYKTI, da sich die Angaben in diesem Leitfaden zu einem großen Anteil an der aktuellen Version orientieren.

Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung erstellt und mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) abgestimmt. Dieser Leitfaden wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauflagt, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die CARVYKTI (3,2 x 10^6 bis 1 x 10^8 Zellen Infusionsdispersion) verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. [Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt „Meldung von Nebenwirkungen“.]

janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

Version 2.0
Stand der Information: Februar 2023

Inhaltsverzeichnis

Anwendungsgebiet von CARVYKTI	**4**
Aufbewahrung von CARVYKTI	**5**
Vorbereitung und Auftauen von CARVYKTI für die Infusion	**6**
Anwendung von CARVYKTI	**9**
Vorsichtsmaßnahmen für den Transport, den Umgang und die Beseitigung des Arzneimittels	**11**
Versehentliche Exposition	11
Unerwünschte Ereignisse: CRS und neurologische Toxizitäten	**12**
Weitere Informationsquellen	**13**
Meldung von Nebenwirkungen	**11**
Glossar	**15**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern in diesem Leitfaden die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat nur redaktionelle Gründe und beinhaltet keinerlei Wertung.

Anwendungsgebiet von CARVYKTI

- CARVYKTI ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

- CARVYKTI ist ein auf genetisch veränderten autologen Zellen basierendes Arzneimittel, das T-Zellen enthält, welche ex vivo mit einem replikationsinkompetenten lentiviralen Vektor transduziert wurden, der für einen chimären Antigenrezeptor (CAR) gegen das B Zell-Reifungsantigen (BCMA, B Cell maturation Antigen) kodiert. Dieser CAR enthält zwei Einzeldomänen-Antikörper, die mit einer co-stimulatorischen 4-1BB Domäne und einer CD3 zeta Signaldomäne verbunden sind.

- Die Infusion von CARVYKTI soll 5 bis 7 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgen. Vor der Infusion muss eine Bestätigung des verantwortlichen Arztes vorliegen, dass der Patient für die Behandlung mit cilta-cel geeignet ist.

- Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel mit CARVYKTI enthält ciltacabtagene autoleucel mit einer chargenabhängigen Konzentration von autologen T-Zellen, die genetisch verändert wurden, um einen chimären Anti-BCMA-Antigenrezeptor zu exprimieren (CAR-positive, lebensfähige T-Zellen). Das Arzneimittel ist in einem Infusionsbeutel verpackt, der insgesamt eine Zell Infusionsdispersion mit $3{,}2 \times 10^6$ bis 1×10^8 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen, suspendiert in einer Lösung mit Kryokonservierungsmittel, enthält.

- Bei unsachgemäßer Lagerung und/oder unsachgemäßem Auftauen dieses Arzneimittels kann es zu einer Abnahme der Zelllebensfähigkeit kommen, was durch diesen Leitfaden verhindert werden soll.

Informationen für Angehörige der Heilberufe im CAR-T Behandlungszentrum

Aufbewahrung von CARVYKTI

- CARVYKTI muss in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff ($LN_2 \leq -120$ °C) gelagert und transportiert werden und muss eingefroren bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Behandlung des Patienten zur Verfügung stehen. Nach dem Auftauen darf das Arzneimittel nicht geschüttelt, erneut eingefroren oder gekühlt werden.

- Die Handhabung des Arzneimittels außerhalb der Tiefkühllagerung (-120 °C) verursacht einen sehr schnellen Temperaturanstieg und muss minimiert/vermieden werden.

- Die Haltbarkeit von CARVYKTI beträgt 9 Monate bei -120 °C. Nach dem Auftauen beträgt die Haltbarkeit maximal 2,5 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C).

- Bewahren Sie den Infusionsbeutel in der Kryokassette aus Aluminium auf.

- Die Temperaturbedingungen bei der Vor-Ort-Lagerung von CARVYKTI müssen überwacht und aufgezeichnet werden.

- Die Ergebnisse des Temperaturüberwachungsgerätes müssen täglich überprüft und in einem Temperaturprotokoll oder Temperaturalarmprotokoll aufgezeichnet werden.

- Stellen Sie das Arzneimittel im Falle eines TOR-Ereignisses (Temperature Out-of-Range) entsprechend der Herstellungsanforderungen (z. B. LN_2) sofort unter Quarantäne, kontaktieren Sie den Cell Therapy Coordinator (CTC) der Janssen-Cilag GmbH (janssencellde@its.jnj.com) und befolgen Sie die folgend beschriebenen Maßnahmen:

  - Ein TOR-Berichtsformular soll ausgefüllt und elektronisch an das TOR-Team übermittelt werden.
  - Janssen wird den unteren Teil des TOR-Reports innerhalb eines Arbeitstages vervollständigen und angeben, ob das Produkt für die Verwendung akzeptabel ist oder nicht.
  - Der ausgefüllte TOR-Bericht soll in den entsprechenden Unterlagen abgelegt werden.

Vorbereitung und Auftauen von CARVYKTI für die Infusion

- Bei CARVYKTI kommt es zu einer **Abnahme der Zelllebensfähigkeit**, wenn das Arzneimittel unsachgemäß aufgetaut und/oder gelagert wird.

- Der Zeitpunkt des Auftauens von CARVYKTI und der Infusion muss koordiniert werden; die Infusionszeit muss im Voraus bestätigt werden und die Startzeit für das Auftauen muss so angepasst werden, dass CARVYKTI zur Infusion bereit ist, wenn es der Patient ebenfalls ist. Nach dem Auftauen muss das Arzneimittel sofort angewendet werden und die Infusion muss innerhalb von 2,5 Stunden abgeschlossen sein.

- Vor der Vorbereitung von CARVYKTI muss die **Identität des Patienten** durch Abgleich mit den Patienteninformationen auf der CARVYKTI Kryokassette, dem Infusionsbeutel und dem Chargeninformationsblatt (LIS) bestätigt werden. Der CARVYKTI Infusionsbeutel darf nicht aus der Kryokassette entfernt werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.

- Sobald die **Identifizierung des Patienten** bestätigt ist, soll der CARVYKTI Infusionsbeutel aus der Kryokassette entfernt werden.

- Der Infusionsbeutel muss vor dem Auftauen auf **Beschädigungen des Behälters**, wie z. B. Brüche oder Risse, untersucht werden. Wenden Sie das Arzneimittel nicht an, wenn der Beutel beschädigt ist, und wenden Sie sich an den Cell Therapy Coordinator (CTC) der Janssen-Cilag GmbH (janssencellde@its.jnj.com). Manipulieren Sie den Beutel oder den Inhalt des Beutels vor dem Auftauen oder der Anwendung in keiner Weise.

- Der Infusionsbeutel soll **vor dem Auftauen** in einen verschließbaren Plastikbeutel gelegt werden. Dies kann eine Kontamination verhindern, falls der Infusionsbeutel während des Auftauens reißt.

Informationen für Angehörige der Heilberufe im CAR-T Behandlungszentrum

- CARVYKTI soll bei 37 °C ±2 °C entweder in einem Wasserbad oder einem Gerät zum trockenen Auftauen **aufgetaut werden**, bis sich kein sichtbares Eis mehr im Infusionsbeutel befindet. Die Gesamtzeit vom Beginn bis zum Abschluss des Auftauens soll nicht mehr als 15 Minuten betragen. Es hat sich bewährt, den Beutel während des Auftauens vollständig unter Wasser zu halten und nur das offene Ende herauszuhalten.

- Der **Auftauvorgang** läuft schnell ab und soll kontinuierlich überwacht werden.

- Der Infusionsbeutel soll aus dem verschließbaren Plastikbeutel genommen und trocken abgewischt werden. Der Inhalt des Infusionsbeutels soll **vorsichtig homogenisiert** werden, um Klumpen von Zellmaterial aufzulösen. Wenn sichtbare Zellklumpen verbleiben, soll der Inhalt des Beutels weiterhin vorsichtig homogenisiert werden, bis sich diese auflösen. CARVYKTI darf **nicht** in ein anderes Gefäß vorfiltriert, gewaschen, abzentrifugiert und/oder vor der Infusion in einem neuen Medium resuspendiert werden.

- Der Beutel muss nach dem Auftauen auf **Anzeichen von Schäden** untersucht werden. Da CARVYKTI ein gentechnisch verändertes Produkt ist, soll jede Beschädigung an den Cell Therapy Coordinator (CTC) der Janssen-Cilag GmbH (janssencellde@its.jnj.com) gemeldet werden und – falls erforderlich – das lokale Vorgehen hinsichtlich einer Dekontamination der Umgebung durchgeführt werden. Dies gilt auch, wenn die Beschädigung durch unsachgemäße Handhabung entstanden ist (z. B. bei falscher Lagerung oder unsachgemäßes Auftauen). Detaillierte Informationen zu den Maßnahmen bei Beschädigung des Beutels entnehmen Sie bitte dem Vertrag mit dem Lieferanten.

- **Nach dem Auftauen**: maximal 2,5 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C). Die CARVYKTI Infusion muss umgehend nach dem Auftauen angewendet werden und soll innerhalb von 2,5 Stunden abgeschlossen sein.

- Einmal aufgetaut, darf das Arzneimittel **nicht wieder eingefroren oder gekühlt werden**.

- CARVYKTI darf **nicht bestrahlt** werden, da eine Bestrahlung das Arzneimittel inaktivieren kann.

- Für den Fall des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) muss das qualifizierte Behandlungszentrum **vor der Infusion** mindestens eine Dosis Tocilizumab vorrätig haben, wobei innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorherigen Dosis eine weitere Dosis verfügbar sein muss. Für den Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses gemäß der Liste für Lieferengpässe der Europäischen Arzneimittelagentur nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete Alternativmaßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS verfügbar sein. Vor der Infusion und während der Erholungsphase muss eine Notfallausrüstung verfügbar sein.

Anwendung von CARVYKTI

- CARVYKTI ist ausschließlich für die **autologe Anwendung** bestimmt und darf unter keinen Umständen bei anderen Patienten angewendet werden.

- CARVYKTI darf **nur intravenös** angewendet werden.

- CARVYKTI muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden.

- Die Therapie soll unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen hat und das für die Anwendung von CARVYKTI und das Management von Patienten, die mit CARVYKTI behandelt werden, geschult ist.

- **Vor der Infusion** und während der Erholungsphase muss sichergestellt werden, dass Tocilizumab und eine Notfallausrüstung zur Verfügung stehen.

- Bestätigen Sie die Identität des Patienten anhand der Patienteninformationen auf der CARVYKTI-Kryokassette, dem Infusionsbeutel sowie auf dem Chargeninformationsblatt (LIS). Infundieren Sie CARVYKTI nicht, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.

- Nach dem Auftauen soll der gesamte Beutelinhalt **innerhalb von 2,5 Stunden als intravenöse Infusion** bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) unter Verwendung eines Infusionssets mit einem Inline-Filter angewendet werden. Die Infusion dauert in der Regel weniger als 60 Minuten. Die Anwendung kann über einen zentralen oder peripheren Katheter erfolgen. Die Infusion kann mittels Pumpe oder Schwerkraft erfolgen.

- Verwenden Sie **KEINEN** leukozytendepletierenden Filter[1]

  - Der nicht-leukozytendepletierende Filter wird allgemein als Blutfilter bezeichnet. Alle Blut- und Zellprodukte müssen durch einen Filter gegeben werden, um Zellgerinnsel und Thrombin zu entfernen. Standard-Blutfilter mit einer Porengröße von 170–260 µm fangen große Aggregate und Gerinnsel ab.[1]

  - CARVYKTI ist ein aus dem Blut des Patienten gentechnisch hergestelltes T-Zell Produkt und für die Standard-Anwendungspraxis als Blut- und Zellprodukt entwickelt. Um sicherzustellen, dass die T-Zellen während der Infusion nicht herausgefiltert werden und um gleichzeitig zu verhindern, dass potenzielle Agglomerate und Materialklumpen in das Blut des Patienten gelangen, muss ein nicht-leukozytendepletierender Filter (Blutfilter) verwendet werden. Wenn Agglomerate/Thromben in den Blutkreislauf gelangen, besteht die Möglichkeit der Gerinnselbildung, die zu einer Lungenembolie führen kann.

  - Blutfilter sind auch als Mikroagglomeratfilter erhältlich, die einen Porengrößenbereich von 10–40 µm haben.[2] CARVYKTI wurde nicht für die Anwendung mit diesen Filtern evaluiert. Daher dürfen sie bei der Infusion **NICHT** verwendet werden.

- Homogenisieren Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig während der CARVYKTI Infusion, um Zellklumpen aufzulösen.

- Nachdem der gesamte Inhalt des Produktbeutels infundiert wurde, spülen Sie die Infusionsleitung einschließlich des Inline-Filters mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Lösung, um sicherzustellen, dass das gesamte Arzneimittel angewendet wurde.

- Es darf nur Natriumchlorid-Lösung zum Spülen verwendet werden. Die Spülung kann gemäß Standardverfahren mit einem geeigneten Volumen durchgeführt werden.

1. Singh S and Kumar A. Biotechnol J 2009;4:1140–51.
2. Mizuno J. J Anesth. 2013;27:645–6.

Informationen für Angehörige der Heilberufe im CAR-T Behandlungszentrum

Vorsichtsmaßnahmen für den Transport, den Umgang und die Beseitigung des Arzeimittels

- CARVYKTI muss in geschlossenen, bruchsicheren und austrittsicheren Behältnissen transportiert werden.

- Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Medizinisches Fachpersonal, das mit CARVYKTI in Kontakt kommt, muss entsprechende Vorsichtsmaßnahmen treffen (Tragen von Schutzhandschuhen, Schutzkleidung und Augenschutz), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

- Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit CARVYKTI in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.

Versehentliche Exposition

Im Falle einer versehentlichen Exposition gegenüber CARVYKTI sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die mit CARVYKTI in Berührung gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Unerwünschte Ereignisse: CRS und neurologische Toxizitäten

- Zu den potenziellen unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der CAR-T Zelltherapie gehören unter anderem das CRS (Cytokine Release Syndrome, Zytokin-Freisetzungssyndrom) und neurologische Toxizitäten.

- Unerwünschte Ereignisse, die kurz nach der Behandlung auftreten (am häufigsten CRS und neurologische Toxizitäten) werden vom medizinischen Fachpersonal des CAR-T Behandlungszentrums behandelt.

- Detaillierte Informationen zu diesen unerwünschten Ereignissen, den damit verbundenen Risiken sowie zum Monitoring und zum Management dieser unerwünschten Ereignisse können dem *„Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken für medizinisches Fachpersonal im CAR-T Behandlungszentrum“* entnommen werden.

Wichtige Hinweise zur Nachbeobachtung von Patienten im Rahmen einer Post Authorisation Safety Studie (PASS)

Die Patienten werden voraussichtlich in einem Register aufgenommen und nachbeobachtet, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von CARVYKTI genauer zu beschreiben. Weitere Informationen hierzu erhalten Sie über den Cell Therapy Coordinator (CTC) der Janssen-Cilag GmbH (janssencellde@its.jnj.com).

Informationen für Angehörige der Heilberufe im CAR-T Behandlungszentrum

Weitere Informationsquellen

Fachinformation:

https://jmc.link/3IEuRhT

Website:

https://www.carvykti.de

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem PEI Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, www.pei.de, E-Mail: pharmakovigilanz2@pei.de, anzuzeigen.

Für Nebenwirkungsmeldungen an das pharmazeutische Unternehmen:

Janssen-Cilag GmbH
Abteilung Arzneimittelsicherheit
Johnson & Johnson Platz 1
41470 Neuss
Tel: +49 (0) 2137 955-6291
Fax: +49 (0) 2137 955-6729
E-Mail: PVGer@its.jnj.com

- Wenn Sie eine vermutete Nebenwirkung melden, geben Sie bitte so viele Informationen wie möglich an, einschließlich Informationen zur Anamnese, Begleitmedikation, Datum des Auftretens und Beginn/Datum der Behandlung.
- Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit von CARVYKTI zu gewährleisten, sind die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Produkts sowie der Name des behandelten Patienten bei der Meldung einer Nebenwirkung eindeutig dokumentiert und für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufzubewahren.

Informationen für Angehörige der Heilberufe im CAR-T Behandlungszentrum

Glossar

ASTCT	Amerikanische Gesellschaft für Transplantation und zelluläre Therapien (American Society for Transplantation and Cellular Therapies)
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CTC	Zelltherapie Koordinator (Cell Therapy Coordinator)
EBMT-JACIE	Europäische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarkstransplantation (European Society for Blood and Marrow Transplantation) – Gemeinsamer Akkreditierungsausschuss ISCT-Europa & EBMT (Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT)
HCP	Angehörige der Gesundheitsberufe (Healthcare Professional)
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose (Haemophagocytic Lymphohistiocytosis)
LIS	Chargeninformationsblatt (Lot Information Sheet)
LN2	Flüssiger Stickstoff (Liquid Nitrogen)
PASS	Studie nach Zulassung (Post Authorisation Study)
RMP	Risiko-Management-Plan (Risk Management Plan)
SOP	Standard-Arbeitsanweisung (Standard Operating Procedure)
TOR	Temperaturüberschreitungsereignis (Temperature Out-of-Range)

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
41470 Neuss
Tel: +49 (0) 2137 955-6955
E-Mail: jancil@its.jnj.com
www.janssen.com/germany

Mat.-Nr. 100120169

janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson