

Buiten studieverband

In studieverband

### ZUMA 1 Fase 2 cohort 4

#### Therapielijst/ aftekenlijst/aanvraag cytostatica

Patiëntsticker:	Datum aanvraag	Afdeling IHM	12-NAT: 12NAT02211	Gefaxt naar apotheek Ja/Nee
	Lengte (cm)	Gewicht (kg)	Lich.opp (m2)	Pat.studienr:
	Code kuur E2↓			
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
	Naam + paraaf arts	Naam + paraaf supervisor	Naam + paraaf VPK1	Naam + paraaf VPK2
Specialisme: IHM Indicatie: volwassenen patiënten met refractaire of recidief DLBCL, PMBCL, HGBL of getransformeerd lymfoom. ZUMA 1, Cohort4 Cyclusduur: 1 cyclus Bron: protocol KTE-C19-101, KITE Pharma, 12 augustus 2016, versie 1.0 Amendement #6.		Dosisreductie: <input type="checkbox"/> nee <input type="checkbox"/> ja:.....% (vul in percentage en middel)		

#### Opmerkingen:

\*TW=toedieningsweg

\*\* MVK = op medicatie verantwoordingskaart aftekenen

Datum	Dag	Tijden	GENEESMIDDEL	TW *	Dosis	Pomp- stand	Paraaf 1	Paraaf 2= aanhangen
	Dag -6		Time-out procedure Plaatsen CVK					
		22:00-08:00	NaCl 0,9% + 20 mmol KCL Inlooptijd 10 uur	i.v.	1000 ml	100 ml/h	**	**
		22:00-22:00	NaCl 0,9% + 20 mmol KCL Inlooptijd 24 uur	i.v.	1000 ml	42 ml/h	**	**
	Dag -5	07:45-08:00	Mercapto- ethaansulfonzuur (Mesna) Totaal 50 mg/m <sup>2</sup> Inlooptijd 15 min	i.v.	mg		**	**
		08:00-08:00	Mercapto- ethaansulfonzuur (Mesna) Totaal 450 mg/m <sup>2</sup> In 500 ml NaCl 0,9% Inlooptijd 24 uur	i.v.	mg		**	**
		08:30-9:30	<b>CYCLOFOSFAMIDE</b> 500 mg/m <sup>2</sup> In 250 ml NaCl 0,9% Toedienen in 60 minuten	i.v.	mg			
		11:00-11:30	<b>FLUDARABINE</b> 30 mg/m <sup>2</sup> In 50 ml NaCl 0,9% Toedienen in 30 minuten	i.v.	mg			
		11:30-08:30	NaCl 0,9% + 20 mmol KCL na gift cyclo+fludarabine Inlooptijd: 21 uur	i.v.	1000 ml	48 ml/h	**	**
		22:00-22:00	NaCl 0,9% + 20 mmol KCL Inlooptijd 24 uur	i.v.	1000 ml	42 ml/h	**	**
	Dag -4	08:00-08:00	Mercapto- ethaansulfonzuur (Mesna) Totaal 500 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	mg		**	**

			In 500 ml NaCl 0,9%					
		08:30-09:30	<b>CYCLOFOSFAMIDE</b> 500 mg/m <sup>2</sup> In 250 ml NaCl 0,9% Toedienen in 60 minuten	i.v.	mg			
		11:00-11:30	<b>FLUDARABINE</b> 30 mg/m <sup>2</sup> In 50 ml NaCl 0,9% Toedienen in 30 minuten	i.v.	mg			
		11:30-08:30	NaCl 0,9% + 20mmol KCL Na gift cyclo+fludarabine Inlooptijd: 21 uur	i.v.	1000 ml	48 ml/h	**	**
		22:00-22:00	NaCl 0,9% + 20 mmol KCL Inlooptijd 24 uur	i.v.	1000 ml	42 ml/h	**	**
	Dag -3	08:00-08.00	Mercapto- ethaansulfonzuur (Mesna) Totaal 500 mg/m <sup>2</sup> Inlooptijd 24 uur	i.v.	mg		**	**
		8:30-9:30	<b>CYCLOFOSFAMIDE</b> 500 mg/m <sup>2</sup> In 250 ml NaCl 0,9% Toedienen in 60 minuten	i.v.	mg			
		11:00-11:30	<b>FLUDARABINE</b> 30 mg/m <sup>2</sup> In 50 ml NaCl 0,9% Toedienen in 30 minuten	i.v.	mg			
		11:30-08:30	NaCl 0,9% + 20mmol KCL Na gift cyclo+fludarabine Inlooptijd 21 uur	i.v.	1000 ml	48 ml/h	**	**
		22:00-22:00	NaCl 0,9% + 20 mmol KCL Inlooptijd 24 uur	i.v.	1000 ml	42 ml/h	**	**
	Dag -2	08:00-08.00	Mercapto- ethaansulfonzuur (Mesna) Totaal 500 mg/m <sup>2</sup> Inlooptijd 24 uur	i.v.	mg		**	**
	Dag -1	08:00-08.00	Mercapto- ethaansulfonzuur (Mesna) Totaal 500 mg/m <sup>2</sup> Inlooptijd 24 uur	i.v.	mg		**	**
	Dag 0	08:00	Levetiracetam	p.o.	750 mg		**	**
		1 uur voor start KTE-C19	Paracetamol	p.o.	1000mg		**	**
		1 uur voor start KTE-C19	Clemastine (Tavegil)	i.v.	2 mg		**	**
			<b>KTE-C19 REINFUSIE</b> <i>Target dose of 1-2 x 10<sup>6</sup> anti- CD19 CAR+ T cells/kg (max 2x 10<sup>8</sup>)</i> In lijn zonder filter KTE-infusie door transplantatie- verpleegkundige	i.v.				
	Dag +1	8:00	Levetiracetam	p.o.	750 mg		**	**
	Dag +2	8:00	Levetiracetam	p.o.	750 mg		**	**
	Dag +3 en verder	8:00	Levetiracetam	p.o.	750 mg		**	**

### Hydratie en overige medicatieschema invoeren in EVS

Datum	Paraaf arts zodra in EVS geplaatst	Hydratieschema/ medicatie
		<b>Hydratie dag -6 t/m dag -3: NaCL 0,9% + 20mmol KCL 1000 ml + extra 1000 ml NaCL 0,9 % (zie toedienschema)</b>
		<b>Hydratie vanaf dag -2 tot ontslag: NaCL 0,9% waakinfuus op geleide van intake</b>
		Ondansetron 2 dd 8 mg i.v., gedurende alle kuurdagen (zie voor volledig anti emetica beleid <a href="http://www.hematologiegroningen.nl">www.hematologiegroningen.nl</a> )
		Dag -5 t/m -1: mesna (uromitexan) 500 mg/m <sup>2</sup>
		Start dag -5: Profylaxe voor TLS, allopurinol 1 dd 300mg p.o.
		Start dag 0 tot zie protocol: <b>levetiracetam 750 mg 2dd</b> p.o. tot aan ontslag, daarna afbouwen, zie instructies protocol ZUMA 1 versie 18 dec. 2017.
		Dag 0: paracetamol 1000 mg eenmalig p.o.
		Dag 0: clemastine (tavegil) 2mg éénmalig voorafgaand aan KTE-CD19
		<b>Valaciclovir (zelitrex) 2dd 500 mg tot 6 maanden na re-infusie</b> <b>Co-trimoxazol tot 6 maanden na re-infusie</b>
		S.D.D.: volgens protocol <a href="http://www.hematologiegroningen.nl">www.hematologiegroningen.nl</a> Geén ciproxin geven tot 24 uur na einde cyclofosfamide
		Metoclopramide 3dd 10 mg i.v. zo nodig na de kuurdagen
		Tocilizumab 8 mg/kg i.v. max. 800 mg zo nodig na infusie KTE C19 obv CRS
		Bloedproducten bestralen
		Wekelijks CMV en EBV PCR bepalen

### MEDISCHE INSTRUCTIES

- CVK
- Medicatie behorend bij kuur invoeren in EVS op stofnaam
- Dagelijks lab; bloedbeeld, smac, ferritine, stolling -> aan te vragen door zaalarts. Studie gerelateerde lab aanvragen worden verzorgd door Trialbureau.
- Vochtbalans aanpassen zo nodig extra Furosemide (Lasix) geven, o.g.v. diurese, gewicht en RR.
- Corticosteroïd therapie van een farmacologische dosis ( $\geq 5$  mg/dag prednisolon of equivalente dosis of andere corticosteroïden) en andere immunosuppressieve medicatie moeten vermeden worden gedurende 7 dagen vooraf aan de leukapheresis, en 5 dagen vooraf aan KTE-C19 teruggave.
- Corticosteroïden en andere immunosuppressieve medicatie moeten vermeden worden gedurende drie maanden na de KTE-C19 teruggave, behalve als deze gebruikt worden voor behandeling van KTE-C19 gerelateerde toxiciteiten. Andere medicatie welke kunnen interfereren in de evaluatie van het te onderzoeken product, zoals non-steroïde anti-inflammatoir agents, moeten ook vermeden worden gedurende dezelfde periode, tenzij gebruik hiervan medisch noodzakelijk is.
- Opname minimaal tot dag +7 post KTE-C19 infusie.
- **Mogelijke bijwerkingen KTE-C19:**  
CytokineReleaseSyndroom:  
Bijna alle patiënten: enige mate  
Meest frequent: koorts, hypotensie, tachycardie  
Ook: spier-/gewrichtspijn, N/V, dyspneu, oedeem, HLH  
15-20% graad 3-4 toxiciteit

patiëntensticker

Vaak self-limiting (3-4 weken)

B/ Monitoring, supportive care, Tocilizumab, steroïden (MPS)

Neurologische toxiciteit/symptomen:

Bijna alle patiënten: enige mate

Meest frequent: tremor, somnolentie

Maar ook: insulten, parese, afasie

35-55% graad 3-4 toxiciteit

Vaak self-limiting (1-4 weken)

B/ MMSE, MRI, LP, EEG

Levetiracetam, Tocilizumab, steroïden (Dexamethason of MPS)

Tumorlyssyndroom(TLS)

B-cel aplasia

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Cardiologische toxiciteit

Nierinsufficiëntie

### VERPLEEGKUNDIGE INSTRUCTIES

- Controleer of alle medicatie in EVS is geplaatst
- Maatregelen m.b.t. Cyclofosfamide en risico hemorragische cystitis
  - Pas starten met Cyclofosfamide als diurese > 150 ml/h.
  - Als urine productie < 600 ml, in eerste 4uur na Cyclofosfamide: Bladderscan en bij retentie katheter. Tevens overleg met arts.
  - Patiënt moet elke 2 uur urineren, tot ten minste 8 uur na Cyclofosfamide.
  - Mesna en spoelschema mogen samen lopen.
  - Zo nodig katheter geven.
  - Wegen voor en 12uur na Cyclofosfamide: als gewicht > 2kg gestegen is overleg met arts.
  - Hydratie stopt 48 uur na laatste gift Cyclofosfamide.
  - Dagelijks wegen, vochtbalans, bij cyclofosfamide zie risico hemorragische cystitis.
- Vochtbalans aanpassen zo nodig in overleg met de arts Furosemide geven, o.g.v. diurese, gewicht en RR.
- Instrueer patiënt ruim te drinken gedurende tot 24 uur na laatste toediening chemotherapie.
- **Neem 1x daags MiniMentalStateExamination(MMSE) af bij de patiënt en noteer uitslag in de controlelijst. Score document zelf inleveren bij Trialbureau (13385).**
- Vitale functies 6x daags afnemen en noteren in het dossier + tijdstip afname. Of vaker bij indicatie. Tevens 1 keer per dag vitale functies noteren op de controlelijst (bij voorkeur rond het tijdstip van de KTE-C19 re infusie, bijvoorbeeld dagelijks om 10.00 uur)
- Lab: dagelijks door zaalarts aangevraagd + op dag 0, 1, 3, 5 en 7 extra buizen aangeleverd via Trialbureau
- ECG: alleen tijdens screeningsperiode en op indicatie arts
- Beenmerg op dag 28 post KTE-C19
- Beschermende maatregelen ten aanzien van excreta mogen 3 dagen na de laatste gift Cyclofosfamide worden opgeheven; datum: .....
- Instrueer de patiënt geen grapefruit en pompelmoes te eten of te drinken.
- Het risico op cystitis wordt verminderd door Mesna toediening en een ruime diurese.
- Dagelijkse observatie en inspectie mucositis en instructie mondverzorging.
- Zie voor bijwerkingen: medische instructies en achtergrond informatie in dit document.
- Materiaal klaarzetten voor toediening KTE-C19:
  - Dag -1: zuigerij (vacuumklok, zuig- en verbindingsslang, yankauer, afzuigpot+zak) O2(O2-klok, O2-masker)
  - Dag 0: spoedkar in de buurt plaatsen
  - Transplantatielijn zonder filter, gevuld met NaCl 0,9%. Geen bionecteur ertussen

patiëntensticker

### Start en stoptijden ZUMA 1

#### Dag -5

Fludarabine                      Start:                                      Stop:  
Cyclofosfamide                Start:                                      Stop:

#### Dag -4

Fludarabine                      Start:                                      Stop:  
Cyclofosfamide                Start:                                      Stop:

#### Dag -3

Fludarabine                      Start:                                      Stop:  
Cyclofosfamide                Start:                                      Stop:

### Controlelijst ZUMA 1

	Datum	Tijdstip	Bloeddruk	Pols	Saturatie	Temp	Gewicht	Uitslag MMSE
Dag -5								
Dag -4								
Dag -3								
Dag -2								
Dag -1								
Dag 0								
Dag +1								
Dag +2								
Dag +3								
Dag +4								
Dag +5								
Dag +6								
Dag +7								
Dag +8								
Dag +9								
Dag +10								
Dag +11								
Dag +12								
Dag +13								
Dag +14								
Dag +15								

patiëntensticker

## ACHTERGRONDINFORMATIE

### Management Cytokine Release Syndrome (CRS)

#### KTE-C19-101: ZUMA-1 cohort 4 (DLBCL, PMBCL, HGCL, TFL) blz. 52, sectie 6.4.1

Mogelijke CRS symptomen 1 – 14 dagen na CTL019 infusie

- Hypotensie, tachycardie
- Ritmestoornis, hartfalen, ischemie
- Misselijkheid, braken
- Dyspneu/zuurstoftekort
- Rash
- Constitutionele symptomen (koorts, rillingen, hoofdpijn, malaise, moe, gewrichtsklachten).
- Laboratoriumafwijkingen (afwijkende stolling, nier- en leverfalen).

Neem contact op met contactpersoon/PI of dienstdoende arts. **GEEN EERSTELIJS BEHANDELING MET STEROIDEN!**

Nummer PI (TvMeerten): 42770

### **Behandeling Cytokine Release Syndroom (post-infusie KTE-C19) op geleide van ernst (graad, Lee 2014):**

#### **Altijd overleg met PI: T van Meerten, 42770**

**Graad 1:** Niet levensbedreigend, alleen symptomatische behandeling nodig

- Koorts ( $\geq 38.3$ )
- Constitutionele symptomen

*Behandeling:*

- Supportive care
- Bijhouden vochtbalans
- Uitsluiten infectie, antibiotica volgens lokaal protocol
- Indien na 3 dagen geen verbetering; dexamethason 10 mg x1 en Tocilizumab als per graad 2 beschreven.

**Graad 2:** Moderate intervention

- Symptomen welke moderate interventies vereisen en hierop responderen
- Hypotensie (daling RR, reagerend op vulling of 1 low dose vasopressor)
- Hypoxie (reagerend op zuurstof via neusbril)
- Graad 2 orgaan toxiciteit

*Behandeling:*

- Conform graad 1
- Nauwkeurige monitoring hart- en orgaanfuncties (telemetrie en continue saturatiemeting, overweeg IC-opname)
- Tocilizumab (8 mg/kg in 1 uur, maximaal 800 mg, mag herhaald worden a 4-6 uur, maximaal 3 giften per 24 uur). Dexamethason 10 mg 1x samen met de tocilizumab.
- Bijhouden vochtbalans
- Uitsluiten infectie, antibiotica volgens lokaal protocol

**Graad 3:** 'Aggressive intervention' = IC-behoefte

- Symptomen welke agressieve interventies vereisen en hierop responderen
- Hypotensie (niet reagerend op vulling, behoefte van multiple of high dose vasopressors)
- Hypoxie (waarvoor  $> 40\%$  zuurstof)
- Graad 3 orgaan toxiciteit
- Graad 4 transaminitis

*Behandeling:*

- ICU-opname
- Conform graad 2
- Nauwkeurige monitoring hart- en orgaanfuncties (telemetrie en continue saturatiemeting)
- Overweeg tocilizumab (8 mg/kg in 1 uur, maximaal 800 mg, mag herhaald worden a 4-6 uur, maximaal 3 giften per 24 uur).
- Methylprednisolon 1 mg/kg max. 2x daags
- Bijhouden vochtbalans
- Uitsluiten infectie, antibiotica volgens lokaal protocol

patiëntensticker

**Graad 4:** Levensbedreigend = IC-behoefte

- Beademing
- Constante bloeddrukondersteuning
- Graad 4 orgaantoxiciteit

**Behandeling:**

- Conform graad 3
- Methylprednisolon 1g/dag gedurende 3 dagen. Eventueel siltuximab en ATG (2 mg/kg 1 keer) overwegen (na overleg met Kite Medical Monitor !!)

**Management van neurotoxiciteit(CTCAE 4.03)**

**KTE-C19-101: ZUMA-1 cohort 3 (DLBCL, PMBCL, TFL) blz. 56 sectie 6.4.3**

Mogelijke symptomen van neurotoxiciteit: 1 – 30 dagen postinfusie KTE-C19:

- Moeheid/slapeloosheid
- Verwarring/desoriëntatie
- Verminderde ADL-zorg
- Spraakproblemen
- Al dan niet verlies/verminderd bewustzijn
- Incontinentie
- Motoriek problemen/schrijf problemen
- Insulten
- Verminderde ademhaling

Neem contact op met contactpersoon of dienstdoende arts.

**Behandeling neurotoxiciteit (post-infusie KTE-C19):**

**Graad 1:**

- Lichte vermoeidheid/slapeloosheid
- Lichte verwarring/desorientatie
- Lichte verminderde ADL-zorg
- Lichte spraakproblemen

**Behandeling:**

- Supportive care
- **Eenmalig dexamethason 10 mg**

**Evaluatie:**

- Neurologisch onderzoek
- Additief onderzoek indien klinisch geïndiceerd
- Indien niet verbeterd binnen twee dagen; herhaal eenmalig dexamethason 10 mg

**Graad 2:**

- Matige vermoeidheid/slapeloosheid
- Matige verwarring/desorientatie
- Matige verminderde ADL-zorg
- Toevallen
- Matige spraakproblemen

**Behandeling:**

- Als graad 1
- Tocilizumab (8 mg/kg in 1 uur, maximaal 800 mg, mag herhaald worden a 4-6 uur, maximaal 3 giften per 24 uur)
- Dexamethason 10 mg 4dd

**Evaluatie:**

- Neurologisch onderzoek
- MRI en evaluatie of CSF
- EEG indien klinisch geïndiceerd

patiëntensticker

**Graad 3:**

- Slaperigheid -obtundation or stupor
- Ernstige verwarring of desorientatie
- Ernstige verminderde mogelijkheid tot ADL
- Ernstig verstoorde spraak, communicatie en schrijfmogelijkheden
- Insulten
- Complete incontinentie

***Behandeling:***

- Overplaatsing naar IC
- Tocilizumab (8 mg/kg in 1 uur, maximaal 800 mg, mag herhaald worden a 4-6 uur, maximaal 3 giften per 24 uur)
- Methylprednisolon 1 gram 1x daags

***Evaluatie:***

- Neurologisch onderzoek
- Brain MRI en evaluatie van CSF
- EEG indien klinisch geïndiceerd
- Monitor continue hartritme en saturatie.

**Graad 4:**

- Levensbedreigende complicaties
- Urgente interventies vereist
- Mechanische ventilatie
- Levensbedreigende aanhoudende en repeterende insulten.

***Behandeling:***

- Overplaatsing naar IC
- Tocilizumab (8 mg/kg in 1 uur, maximaal 800 mg, mag herhaald worden a 4-6 uur, maximaal 3 giften per 24 uur)
- Methylprednisolon 1gram 2 keer daags.
- Bij geen verbetering: methylprednisolon naar 1 gram 3 keer daags
- Eventueel siltuximab en ATG (2 mg/kg eenmalig) overwegen (na overleg met Kite Medical Monitor !!)

***Evaluatie:***

- Neurologisch onderzoek
- MRI en evaluatie van CSF
- EEG indien klinisch geïndiceerd
- Monitor continue hartritme en saturatie.