

CAR-T-celtherapie **Pionier voor de toekomst** **van kankerbehandeling**

>> Index

01. | **IMMUUNSYSTEEM**

02. | **ONGECONTROLEERDE
B-CELLEN**

03. | **CAR-T-
CEL THERAPIE**

04. | **BIJWERKINGEN**

01

IMMUUN-
SYSTEEM

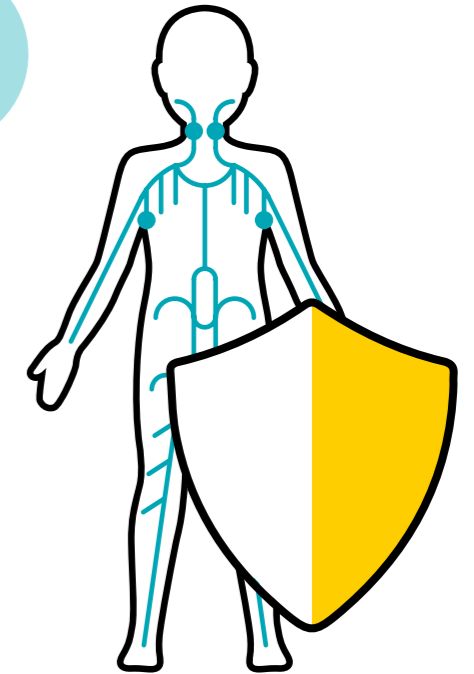
01

>> Hoe werkt het immuunsysteem?

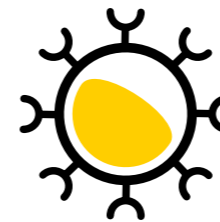
De functie van uw immuunsysteem is **het identificeren en bestrijden van infecties en ziekten.**

Het **bestaat uit organen** (zoals de thymus en milt) en **verdedigingscellen** (zoals **lymfocyten**, een soort witte bloedcel) die in het bloed en het lymfevatenstelsel circuleren, en zo bijna het gehele lichaam bereiken.

T-cellen en B-cellen zijn twee soorten lymfocyten die de infecties die ons lichaam aanvallen, **detecteren en bestrijden**. T-cellen en B-cellen kunnen ook **kanker bestrijden**.



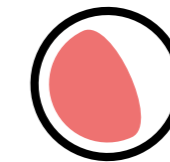
T-cellen



T-cellen **gaan op zoek naar en bestrijden** infecties.

T-cellen kunnen **andere verdedigingscellen, zoals B-cellen**, aantrekken om te helpen bij die strijd.

B-cellen



B-cellen omsingelen de infectie **nadat de T-cellen aanvallen.**

B-cellen **geven antilichamen vrij**; kleine moleculen die de resterende bedreigingen **pakken en uitschakelen.**

02

ONGECONTROLEERDE
B-CELLEN

02

>> Wat belangrijk is om te weten over ongecontroleerde B-cellen

Soms kunnen B-cellen ongecontroleerd groeien en ophopen in verschillende delen van het lichaam, waardoor ze tumoren creëren. B-cellen die woekeren kunnen hun functie verliezen. Ze kunnen geen infecties meer bestrijden zoals normale B-cellen.

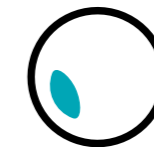
Ongecontroleerde B-cellen kunnen de oorzaak zijn van sommige bloedkankers, zoals diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) en acute lymfatische leukemie (ALL).

DLBCL



Bij DLBCL produceert het lichaam te veel **abnormale B-cellen**.

ALL



Bij ALL produceert het lichaam te veel **onrijpe B-cellen**.

Kankercellen van DLBCL en ALL kunnen leren hoe zich **te vermommen om een aanval van het immuunsysteem te vermijden**. Dit is een van de redenen waarom ze zo moeilijk te behandelen zijn.

03

CAR-T-
CEL THERAPIE

03

>>CAR-T- celtherapie

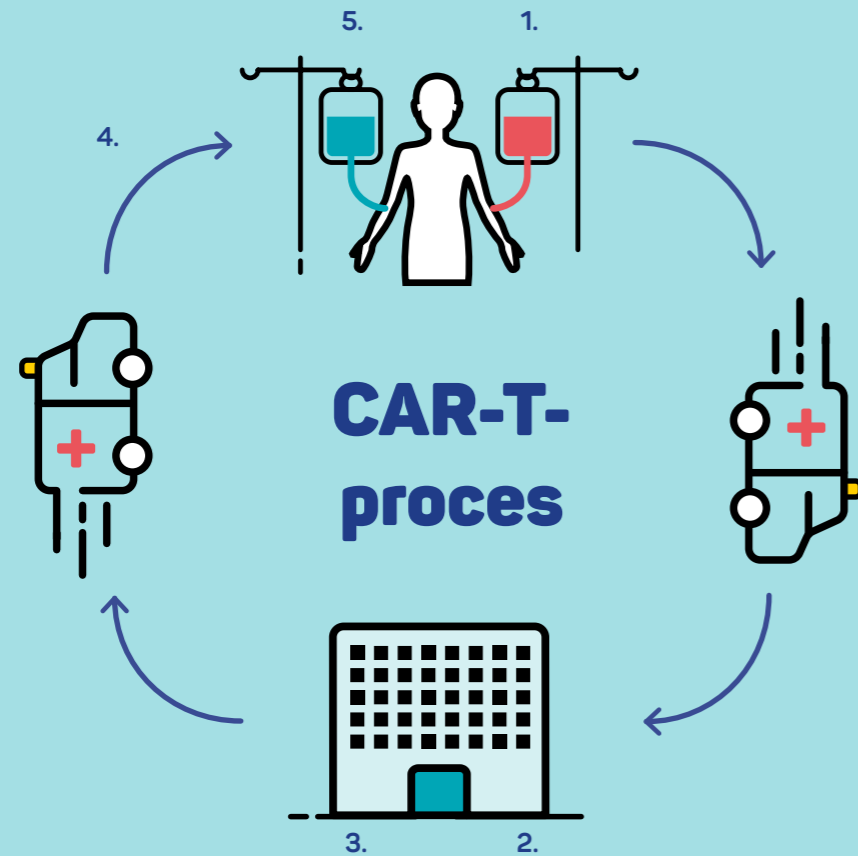
CAR-T-celtherapie is **een baanbrekend proces waarbij T-cellen uit iemands lichaam genomen worden**. CAR-T-cel staat voor chimere antigeenreceptor T-cel. De CAR wordt vervaardigd met de T-cellen van een patiënt nadat ze **geherprogrammeerd zijn om specifieke kenmerken op kankercellen te herkennen**. De CAR-T-cellen kunnen **bepaalde types kankercellen** dan beter vinden en **bestrijden**.

Tot nu toe zijn CAR-T-celtherapieën goedgekeurd voor de behandeling van: **pediatrische en jongvolwassen patiënten** met acute lymfoblastische leukemie (**ALL**) en voor de behandeling van diffuus grootcellig B-cellymfoom (**DLBCL**) **bij volwassenen** die **refractair** zijn (niet hebben gereageerd op eerdere therapieën) **of gerecidiveerd (hervallen) zijn**.

Hoe wordt CAR-T- celtherapie toegediend?

CAR-T-celtherapie **vereist een zorgvuldige coördinatie tussen het ziekenhuis en de productiefaciliteit** waar de CAR-T-cellen geproduceerd worden. **In het ziekenhuis** krijgt de persoon die in aanmerking komt voor CAR-T-celtherapie **voortdurende zorg van een team behandelend artsen**, en dit vanaf de pre-screeningfase tot de opvolging op lange termijn.

CAR-T-celtherapie is een proces dat tot 5 verschillende stappen omvat



1. Pre-screening en afname van eigen T-cellen (leukaferese)

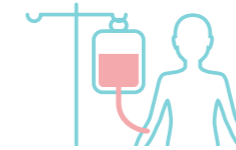
2. T-celwijziging

3. Vermenigvuldiging van CAR-T-cellen en kwaliteitscontrole

4. Voorbereiding op chemotherapie

5. Infusie van CAR-T-cellen, toezicht en opvolging

Screening en afname van eigen T-cellen (leukaferese)



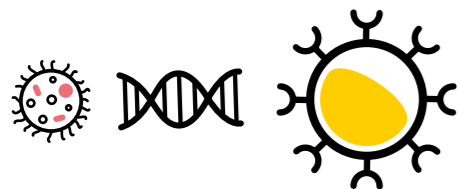
CAR-T-celtherapie **begint met een screening** waarbij bepaald wordt of de persoon in de juiste gezondheidstoestand verkeert om de behandeling aan te kunnen en er voordeel uit zal halen. Voordat men met CAR-T-celtherapie begint, **overloopt de behandelend arts de medische voorgeschiedenis en het medische dossier van de persoon**, waaronder recente ziekteverslagen, laboratoriumwaarden, behandelgeschiedenis en respons op eerdere behandelingen. De arts evalueert zo of de persoon geschikt is voor CAR-T-celtherapie.

Als de persoon in aanmerking komt, **worden T-cellen uit zijn/haar bloed afgenomen** met behulp van een gespecialiseerde machine. Dit proces heet **leukaferese (of aferese)**. Tijdens de leukaferese wordt de persoon gevraagd om **minstens 3 uur in het ziekenhuis te blijven** om een voldoende aantal T-cellen af te nemen voor CAR-T-celproductie. Voor sommige mensen kan het proces echter langer duren, omdat **het nodig kan zijn de leukaferese te herhalen** om zo een goede afname van T-cellen te garanderen.

Aan het einde van de leukaferese, **wordt het resterende bloed terug getransfuseerd** in het lichaam van de persoon en worden de **afgenomen T-cellen verzonden naar een productiefaciliteit**.

2 T-celwijziging

In de productiefaciliteit wordt een ongevaarlijke vorm van een virus gebruikt als drager om aan de T-cellen alle informatie over te brengen die nodig is om een chimere antigeenreceptor (CAR) in de T-cellen te herprogrammeren. Met deze structuur kunnen de T-cellen kanker gemakkelijker detecteren. De geherprogrammeerde T-cellen werken nu als CAR-T-cellen.

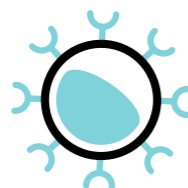


3 Vermenigvuldiging van CAR-T-cellen en kwaliteitscontrole

De CAR-T-cellen worden in de faciliteit vermenigvuldigd en gecontroleerd op kwaliteit en vervolgens verpakt en teruggestuurd naar het ziekenhuis.

Het productieproces is complex. Sommige stappen in het proces moeten worden uitgevoerd door machines terwijl andere handmatig moeten worden uitgevoerd. Het slagen van de productie kan ook afhangen van het aantal cellen dat tijdens de leukafereze is afgenomen, van hun verschillende kenmerken en van het groeiniveau dat door de cellen is bereikt.

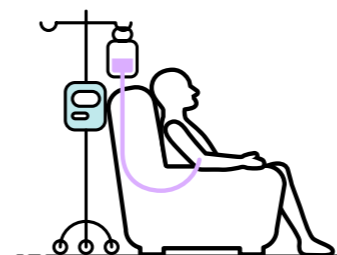
De vervaardiging van CAR-T-cellen (inclusief celwijziging en groei) duurt een paar weken, hoewel de exacte tijd kan variëren.



4 Voorbereiding op chemotherapie

De personen die met CAR-T-celtherapie behandeld worden, hebben vaak een actieve terugval of kunnen refractaire ziekte hebben, wat betekent dat een ziekte resistent is voor eerdere behandelingen. Als dat het geval is, hebben ze misschien overbruggende chemotherapie nodig na leukafereze om de ziekte onder controle te houden terwijl ze op de CAR-T-cellen wachten.

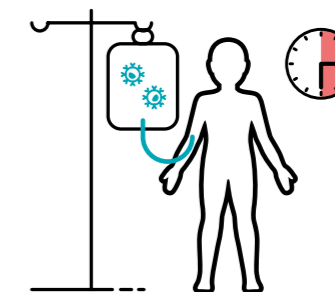
Ook kan een tweede korte chemotherapiecyclus, lymfodepletie genoemd, één tot twee weken of een paar dagen vóór de infusie worden toegediend om het lichaam voor te bereiden op het aanvaarden van de CAR-T-cellen. In een beperkt aantal gevallen is dit misschien niet nodig.



5 Infusie van CAR-T-cellen, toezicht en opvolging

CAR-T-cellen worden naar het ziekenhuis teruggestuurd na productie en grondige kwaliteitscontroles. In het ziekenhuis worden deze cellen in de bloedsomloop van de persoon geïnjecteerd via een intraveneuze infusie. De infusie kan ongeveer 30 minuten duren, maar de duur kan variëren. Eenmaal terug in het lichaam gebruiken de CAR-T-cellen de CAR om kanker te detecteren en te bestrijden. Ze zullen in het lichaam in aantal toenemen en gedurende lange tijd in het lichaam aanwezig blijven.

Na behandeling met CAR-T bevestigt een behandelend arts in het ziekenhuis of de persoon goed reageert op de therapie. Het effect van de therapie moet ook opgevolgd worden nadat de persoon terug naar huis is.



04

BIJWERKINGEN

04

>>Mogelijke bijwerkingen van CAR- T-celtherapie

CAR-T-celtherapie gaat net zoals alle medische behandelingen gepaard met een **risico op bijwerkingen**.

Bijwerkingen van CAR-T-celtherapie **kunnen variëren van licht tot ernstig**, en in zeer zeldzame gevallen kunnen ze zelfs **levensbedreigend** zijn.

De meeste bijwerkingen verschijnen **in de eerste weken** na behandeling **en tot de achtste week** na een CAR-T-celinfusie. De aard en ernst van bijwerkingen **varieert van persoon tot persoon en naargelang de CAR-T-therapie**.

Mensen met CAR-T-cellen worden **zorgvuldig gecontroleerd op bijwerkingen** door gespecialiseerde medische teams zodat ze waar nodig behandeling krijgen. De behandelend artsen kunnen het nodig vinden dat de persoon die CAR-T-therapie krijgt:

- **korte tijd** (d.w.z. de eerste 10 dagen) **in het ziekenhuis blijft**
- **minstens 4 weken na de behandeling in de buurt van het behandelingscentrum blijft**

De bijwerkingen die het vaakst verband houden met CAR-T-celtherapie zijn: **cytokine-afgiftesyndroom (CRS, Cytokine Release Syndrome)**, **neurologische toxiciteiten (NT)**, **infecties** en **B-cel-aplasie**.

'cytokinestorm' (CRS)

CAR-T-celinfusie kan een overreactie van het immuunsysteem veroorzaken, gekend als 'cytokinestorm' (CRS).

Het is de meest uitgesproken en ernstige toxiciteit geassocieerd met CAR-T-celtherapie.

Frequentie



CRS komt zeer frequent voor, bij meer dan 1 op de 10 patiënten. De meeste patiënten zullen een zekere mate van CRS ontwikkelen. De frequentie en ernst van CRS kunnen variëren naargelang de CAR-T-therapie. De meeste gevallen van CRS zijn licht of matig. Ernstigere gevallen (graad ≥ 3) komen voor bij 1 tot 2 op de 10 mensen.

Wanneer?



De symptomen van CRS treden bijna altijd op binnen de eerste 10 dagen na infusie. Gemiddeld duren ze ongeveer 7 dagen.

Meest voorkomende symptomen

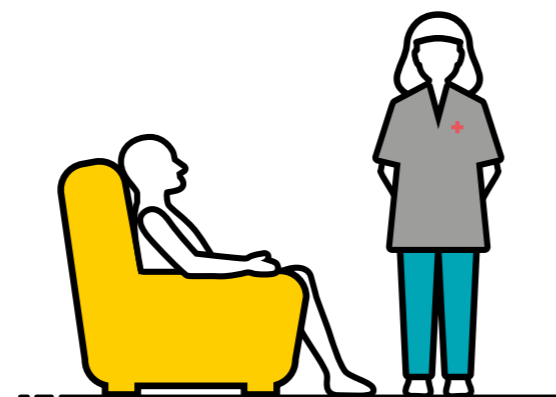


Het eerste symptoom is meestal hoge koorts (≥ 38 °C) die gepaard kan gaan met tachycardie (snelle hartslag). CRS kan gepaard gaan met andere symptomen zoals moeite met ademen, misselijkheid, braken, diarree, ernstige spierpijn, ernstige gewrichtspijn, vermoeidheid, hoofdpijn en zeer lage bloeddruk.

Behandeling



Behandeling van CRS hangt af van de ernst van de CRS-symptomen. Ze kan bestaan uit behandeling met verschillende geneesmiddelen en, in ernstige gevallen, uit behandeling op de afdeling intensieve zorgen (IZ). Ernstig CRS kan worden beperkt door het gebruik van specifieke geneesmiddelen (bv. tocilizumab of corticosteroiden). CRS-behandeling kan worden gegeven door gekwalificeerd ziekenhuispersoneel.



Bijwerkingen op het zenuwstelsel (neurologische toxiciteiten [NT])

CAR-T-celtherapie kan invloed hebben op de manier waarop de hersenen en het zenuwstelsel werken, wat verwarring, hallucinaties of aanvallen veroorzaakt. Medicatie die gelijktijdig met CAR-T-celtherapie wordt gebruikt, kan ook neurologische toxiciteiten (NT) veroorzaken.

Frequentie



Ook NT is zeer frequent voor, 2 tot 7 op de 10 patiënten zullen NT ondervinden. De frequentie en ernst van NT kunnen variëren naargelang de CAR-T-therapie. NT kan optreden met of na een episode van CRS, of op zichzelf.

Wanneer?



Meestal ontwikkelt NT zich 5 tot 7 dagen na de infusie. Gemiddeld duren de symptomen ongeveer 12 tot 13 dagen.

Meest voorkomende symptomen



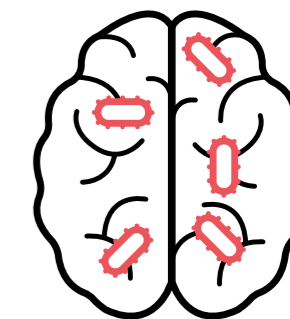
Symptomen kunnen variëren en zijn niet gelokaliseerd in één specifiek gebied van het zenuwstelsel. Lichte verwarring of hoofdpijn kan wijzen op een neurologische toxiciteit. Andere gemelde bijwerkingen zijn hallucinaties, moeite met spreken en/of het articuleren van zinnen (afasie), schrijfproblemen (dysgrafie), epileptische aanvallen en veranderingen in de mentale toestand (encefalopathie). Er zijn fatale en ernstige gevallen van hersenoedeem gemeld.

Behandeling



Voor NT kan behandeling met ondersteunende zorg en standaard anti-epileptische therapie of therapie met andere geneesmiddelen (zoals steroïden) nodig zijn. In ernstige gevallen kan er behandeling op een afdeling intensieve zorgen (IZ) nodig zijn.

In een gekwalificeerd ziekenhuis, is het medisch team opgeleid om de symptomen van NT vast te stellen en te voorkomen dat ze ernstig worden. Veranderingen in de neurologische functie moeten onmiddellijk aan hen worden gemeld.



Infecties

CAR-T-celtherapie verlaagt vaak het aantal verdedigingscellen (B-cellen), wat het risico op o.a; bacteriële, virale en schimmelinfecties kan verhogen.

Frequentie

Infecties komen bij meer dan 1 op 10 patiënten voor. Het warm hebben, koorts, koude rillingen of rillerigheid, keelpijn of mondzweren, kunnen tekenen zijn van een infectie. Sommige infecties kunnen levensbedreigend of dodelijk zijn.

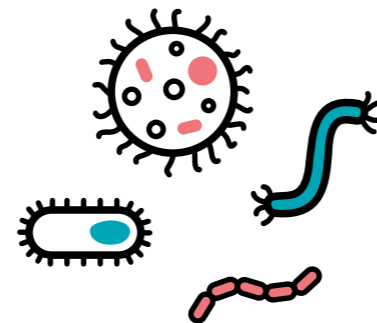
Het voorkomen en de ernst van late infecties zijn niet goed gekend. Late infecties lijken niet zo vaak voor te komen en ze zijn meestal licht en veroorzaakt door virussen die het ademhalingsstelsel aantasten.

Meest voorkomende symptomen

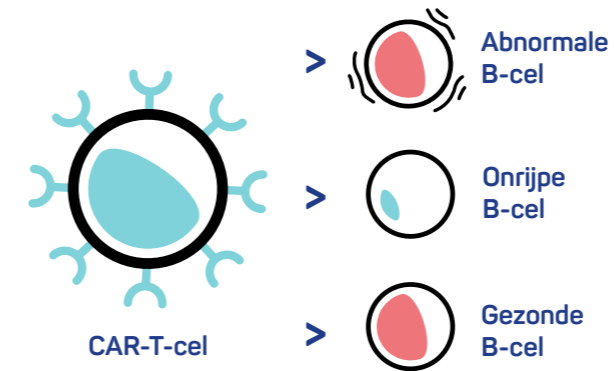
Symptomen variëren naargelang het type infectie: bacterieel, viraal of anders.

Behandeling

Infecties worden gediagnosticeerd om de mogelijkheid van CRS uit te sluiten en worden behandeld volgens de richtlijnen van het ziekenhuis.



B-cel-aplasie



Een vaak voorkomende bijwerking van CAR-T-celtherapieën bij ALL en DLBCL is dat B-cellen niet normaal kunnen groeien of rijpen (B-celaplasie) waardoor er te weinig antilichamen worden aangemaakt (hypogammaglobulinemie). Dit gebeurt wanneer de CAR-T-cellen zich niet alleen richten op de abnormale/onrijpe B-cellen, maar ook op gezonde B-cellen.

Behandeling

De behandeling van B-cel-aplasie is specifiek voor elke persoon. Het toedienen van immunoglobulines, een stof die door het immuunsysteem van het lichaam wordt aangemaakt, kan in sommige gevallen worden toegepast voor het behandelen van B-cel-aplasie.

Toezicht en opvolging na de behandeling

De behandelend artsen zullen alle personen die met CAR-T-celtherapie zijn behandeld, hun leven lang blijven opvolgen om het effect van de behandeling op lange termijn te controleren.

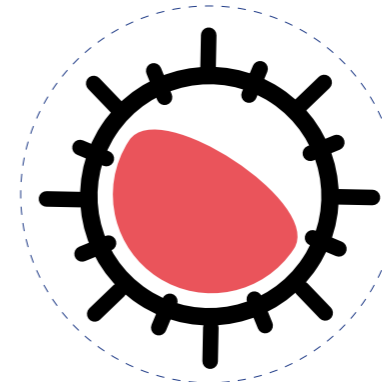
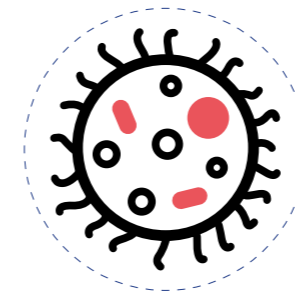
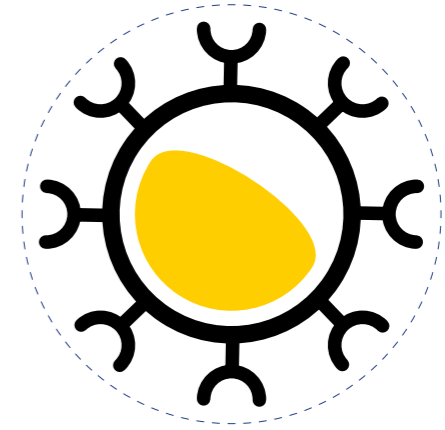
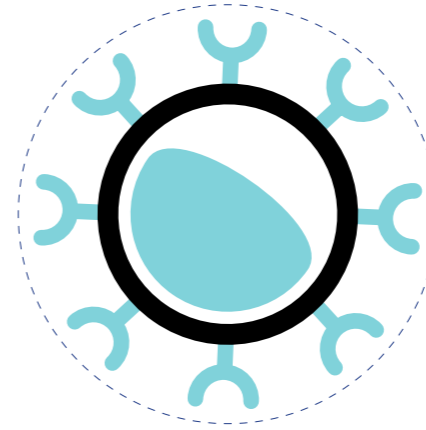


Raadpleeg de bijsluiter van je CAR-T behandeling voor andere mogelijke bijwerkingen.

De persoon die CAR-T-celtherapie krijgt en/of zijn/haar verzorger moet bij het eerste symptoom van een bijwerking onmiddellijk contact opnemen met de arts.

De meeste bijwerkingen kunnen onder controle worden gebracht als ze vroegtijdig worden behandeld.

Pagina voor tekening



Referenties

Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood*. 2016;127(26):3321-30.

CAR T-cell therapy. University of Iowa Hospitals and Clinics. 2018. Available at: <https://uihc.org/health-topics/car-t-cell-therapy>. Latest access: 07 february 2019.

Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Patient Version National Cancer Institute. 2019. Available at: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/child-all-treatment-pdq>. Latest access: 13 january 2019.

Facts About Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy Leukemia & Lymphoma Society. Available at: https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/FSHP1_CART_Factsheet_June2018_FINAL.pdf. Latest access: 13 march 2019.

Hussell T, Jeffery H. Helper and Cytotoxic T Cells. Available at: <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/cells/helper-and-cytotoxic-t-cells>. Latest access: 28 november 2018.

Kansagra AJ, Frey NV, Bar M, et al. Clinical Utilization of Chimeric Antigen Receptor T Cells in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: An Expert Opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018.

Kymriah Summary of Product Characteristics. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah/product-information-section>. Latest access: 21 oktober 2019.

Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASBMT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018.

Lymph Nodes and Cancer American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/lymph-nodes-and-cancer.html>. Latest access: 16 april 19.

Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(16):1507-17.

McGuirk J, Waller EK, Qayed M, et al. Building blocks for institutional preparation of CTL019 delivery. *Cytotherapy*. 2017;19(9):1015-24.

Miliotou AN, Papadopoulou LC. CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19(1):5-18.

NCI Dictionary of Cancer Terms: CAR T-cell therapy National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/car-t-cell-therapy>. Latest access: 28 november 2018.

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-44.

Nowlan M. Understanding basic immunology. The Immunisation Advisory Centre, The University of Auckland.

Panch SR, Klein HG. Hemapheresis. In: Hoffman R, Silberstein LE, Weitz JI, et al., eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7th ed: ScienceDirect; 2018.

Price D. What is immunology? Available at: <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/special-topics/what-is-immunology>. Latest access: 28 november 2018.

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;380(1):45-56.

The American Cancer Society medical and editorial content team. What's new in cancer immunotherapy research? American Cancer Society. 2017. Available at: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/whats-new-in-immunotherapy-research.html>. Latest access: 11 december 2018.

The immune system and immunisation. The Immunisation Advisory Centre. 2017. Available at: <http://www.immune.org.nz/immunisation/immune-system-vaccination>. Latest access: 28 november 2018.

Torborg L. Mayo Clinic Q and A: Treating blood cancers with CAR-T cell therapy. Mayo Clinic. 2018. Available at: <https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/mayo-clinic-q-and-a-treating-blood-cancers-with-car-t-cell-therapy/>. Latest access: 28 february 2019.

What Is B-Cell Lymphoma? WebMD. 2019. Available at: <https://www.webmd.com/cancer/lymphoma/what-is-b-cell-lymphoma#1>. Latest access: 06 february 2019.

What is cancer? National Cancer Institute. 2015. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>. Latest access: 28 november 2018.

What Is CAR T-Cell Therapy? WebMD. 2019. Available at: <https://www.webmd.com/cancer/lymphoma/what-is-car-t-cell-therapy#3>. Latest access: 27 february 2019.

Yáñez L, Sánchez-Escamilla M, Perales M-A. CAR T Cell Toxicity: Current Management and Future Directions. *HemaSphere*. 2019;3(2):e186.

Yescarta Summary of Product Characteristics. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta/product-information-section>. Latest access: 21 oktober 2019.

