Sikkerhetsinformasjon ! Etter krav fra Direktoratet for medisinske produkter

▼Kymriah® 1,2 x 10^6 – 6 x 10^8 celler dispersjon til i.v. infusjon (tisagenlekleucel)

Kymriah opplæringsmateriell for helsepersonell

▼ Dette legemiddelet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: www.dmp.no/meldeskjema.

08/2025 NO250805_11485344

Produktet og indikasjoner

- Kymriah er en immuncellulær behandling som inneholder tisagenlekleucel, autologe T-celler som er genetisk modifisert ex vivo ved hjelp av en lentiviral vektor som koder for en kimær anti-CD19 antigenreseptor (CAR)
- Legemiddelet er indisert til behandling av:
  - Pediatriske og unge voksne pasienter opptil, og inkludert, 25 år med akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (B-ALL) som er refraktær, i residiv etter transplantasjon eller med to eller flere tilbakefall
  - Voksne med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger
  - Voksne med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) etter to eller flere systemiske behandlinger

Materiell til helsepersonell og pasienter

Følgende materiell medfølger i informasjonspakken for helsepersonell:

- Preparatomtale
- Opplæringsmateriell for apotek/cellelaboratorium/infusjonssenter
- Opplæringsmateriell for helsepersonell

Følgende materiell medfølger i informasjonspakken for pasienter:

- Pakningsvedlegg
- Pasientkort
  - Pasienten må alltid ha pasientkortet med seg og vise det frem til alt helsepersonell han/hun er i kontakt med
- Opplæringsmateriell: Pasientbrosjyre
  - Inkluderer instrukser til pasienten og informasjon til helsepersonell

Risikohåndteringsplan (RMP): Viktig informasjon om ytterligere tiltak for risikominimering

Mål for programmet for kontrollert distribusjon:

- Å redusere sikkerhetsrisikoene forbundet med tisagenlekleucel-behandling ved å sørge for at sykehus og tilknyttede sentre som gir tisagenlekleucel-infusjon har blitt spesielt kvalifisert for dette av Novartis
- Tisagenlekleucel vil kun bli levert til kvalifiserte sykehus og tilknyttede sentre, og kun dersom helsepersonellet som er involvert i behandlingen av pasienten har fullført opplæringsprogrammet og behandlingsstedet har umiddelbar tilgang til tocilizumab. I unntakstilfeller der tocilizumab ikke er tilgjengelig på grunn av en mangel som er oppført i mangeloversikten til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), må behandlingsstedet ha tilgang til passende alternative tiltak i stedet for tocilizumab for å behandle cytokinfrigjøringssyndrom (CRS)

Risikohåndteringsplan (RMP): Viktig informasjon om ytterligere tiltak for risikominimering (forts.)

Mål for opplæringsprogrammet:

- **Opplæringsmateriell til apotek/cellelaboratorium:**
  - Informere om mottak, oppbevaring, håndtering, opptining og forberedelse av tisagenlekleucel til infusjon for å minimere risikoen for redusert levedyktighet av cellene (viabilitet) som følge av uegnet håndtering av produktet med påfølgende mulig innvirkning på effekt-/sikkerhetsprofilen

- **Opplæringsmateriell til helsepersonell:**
  - Minimere risikoen for alvorlig eller livstruende cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) og nevrologiske bivirkninger ved å sikre at personer som forskriver, utleverer eller administrerer tisagenlekleucel vet hvordan risikoene for CRS og nevrologiske bivirkninger skal håndteres
  - Informere om melding av bivirkninger til det aktuelle celleterapiregistret, og oppmuntre til spontantrapportering av de samme bivirkningene til lokale helsemyndigheter eller Novartis der det mistenkes at tisagenlekleucel er årsaken
  - Gi råd til pasienter/omsorgspersoner vedrørende:
    - Tilfeller der tisagenlekleucel ikke kan produseres og infusjonen ikke kan skaffes, eller der sluttproduktet er utenfor spesifikasjon (Out-of-Specification, OOS)
    - Mulige behovet for midlertidig kjemoterapi samt risiko for sykdomsprogresjon i løpet av produksjonstiden, i tillegg til risikoene for CRS og nevrologiske bivirkninger og nødvendige tiltak

Risikohåndteringsplan (RMP): Viktig informasjon om ytterligere tiltak for risikominimering (forts.)

Mål for opplæringsprogrammet (fortsatt):

- **Pasientbrosjyre**
  - Gjøre pasientene oppmerksomme på at det finnes tilfeller der legemiddelet ikke kan bli produsert og infundert, eller der sluttproduktet er utenfor spesifikasjon (OOS)
  - Informere om det mulige behovet for midlertidig kjemoterapi, forbundet med relaterte bivirkninger til dette legemiddelet, og risikoen for sykdomsprogresjon i løpet av tiden det tar å lage tisagenlekleucel
  - Opplæring av pasienter/omsorgspersoner vedrørende risikoene for CRS og nevrotoksisitet, og når man må oppsøke lege
  - Informere om kravene til oppfølging og muligheten for sykehusinnleggelse etter å ha mottatt en infusjon med tisagenlekleucel

CRS, cytokinfrigjøringssyndrom

Grunner til å utsette behandlingen

Utsett infusjon av dette legemiddelet dersom pasienten har:

Pågående alvorlige bivirkninger (spesielt lungebivirkninger, hjertebivirkninger eller hypotensjon) fra foregående kjemoterapi

Aktiv ukontrollert infeksjon

Aktiv transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD)

Betydelig klinisk forverring av leukemibyrde eller rask progresjon av lymfom etter lymfodepleterende kjemoterapi

Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS)

Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS)

- CRS er en systemisk inflammatorisk respons forbundet med tisagenlekleucel - celleekspansjon, aktivering og dreping av tumorceller
- CRS, herunder dødelige eller livstruende hendelser, har blitt observert hyppig etter infusjon med dette legemiddelet
  - Hos pediatriske og unge voksne pasienter med r/r B-ALL (ELIANA-studien, n = 79) utviklet 77 % av pasientene CRS av enhver grad (Penn-kriterier) og 48 % utviklet CRS grad 3 eller 4
  - Hos voksne pasienter med r/r DLBCL (JULIET-studien, n = 115) utviklet 57 % av pasientene CRS av noen grad (Penn-kriterier) og 23 % utviklet CRS grad 3 eller 4
  - Hos voksne pasienter med r/r FL (ELARA-studien, n = 97) utviklet 50 % av pasientene CRS av enhver grad (Lee-kriterier) og ingen pasienter utviklet CRS grad 3 eller 4
- I nesten alle tilfeller utviklet CRS seg mellom 1-10 dager (median 3 dager) etter infusjon av dette legemiddelet hos pasienter med B-ALL, mellom 1-9 dager (median 3 dager) hos voksne pasienter med DLBCL og mellom 1-14 dager (median 4 dager) hos voksne med FL. I noen tilfeller oppsto CRS etter denne perioden

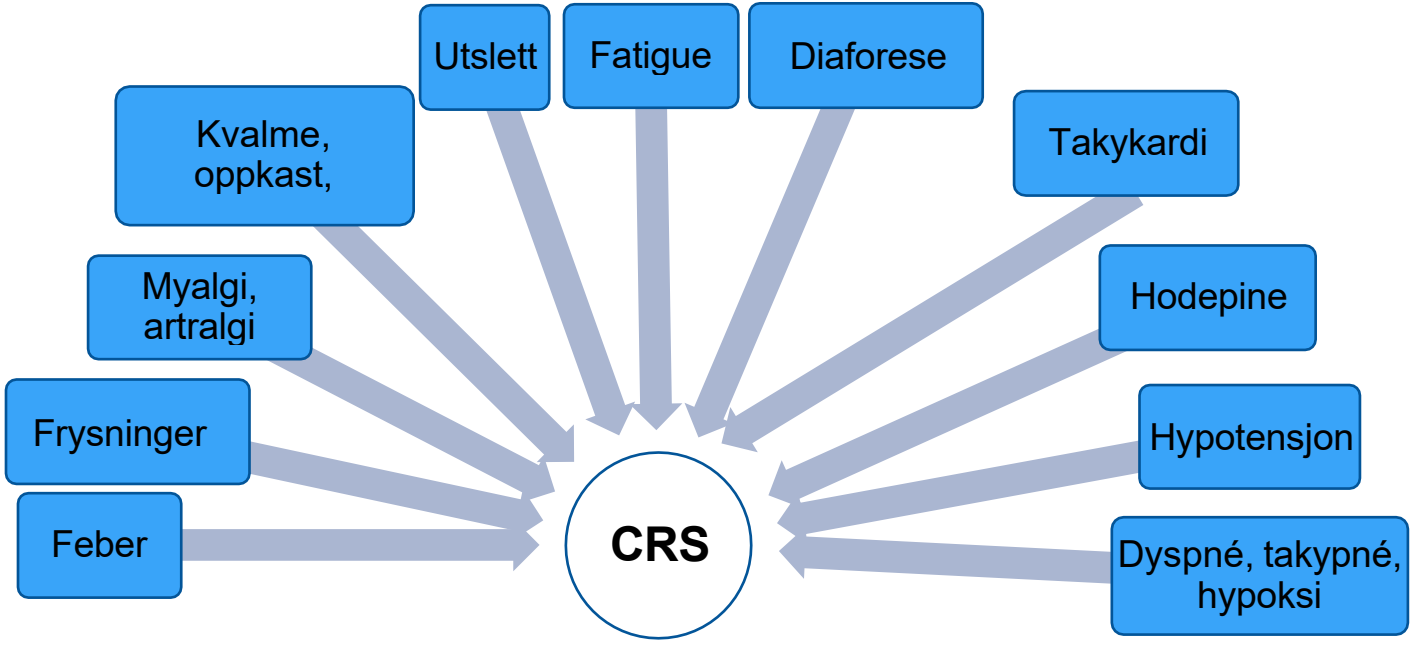
B-ALL, akutt lymfoblastisk B-celleleukemi; DLBCL, diffust storcellet B-cellelymfom; FL, follikulært lymfom; r/r, residivert/refraktært

Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) (forts.)

- Pasientene bør overvåkes nøye med tanke på tegn eller symptomer på CRS, og pasienter og omsorgspersoner skal informeres om potensielle senvirkninger eller symptomer og instrueres i henhold til dette.
- Median tid til CRS gikk over var 8 dager for B-ALL-pasienter, 7 dager for DLBCL-pasienter og 4 dager for FL-pasienter.
- Pasienter med CRS kan trenge innleggelse på intensivavdeling for understøttende behandling

B-ALL, akutt lymfoblastisk B-celleleukemi; DLBCL, diffust storcellet B-cellelymfom; FL, follikulært lymfom; r/r, residivert/refraktært

Tegn og symptomer på CRS



Diagnose basert på kliniske tegn og symptomer[1-3]

CRS, cytokinfrigjøringssyndrom

Referanser: 1. Lee DW et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625-638. **2.** Smith LT, Venella K. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21(2):29-34.**3.** Kymriah [SPC].

CRS-indusert organtoksisitet og assosierte bivirkninger

Lever	▪ Leversvikt: høy aspartataminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT) og hyperbilirubinemi
Nyre	▪ Akutt nyreskade og nyresvikt, kan kreve dialyse
Respiratorisk	▪ Respirasjonssvikt, lungeødem, kan kreve intubasjon og mekanisk ventilering
Hjerte	▪ Arytmi ▪ Hjertesvikt
Kar	▪ Hypotensjon ▪ Kapillærlekkasjesyndrom
Hematologiske lidelser, inkludert cytopenier > 28 dager etter infusjon med Kymriah	▪ Leukopeni, nøytropeni, trombocytopeni og/eller anemi ▪ **Merk:** Myeloide vekstfaktorer, spesielt granulocytt-makrofagkolonistimulerende faktor (GM-CSF), kan potensielt forverre symptomene på CRS og er ikke anbefalt i løpet av de første 3 ukene etter infusjon med Kymriah, eller inntil CRS har gått over

CRS, cytokinfrigjøringssyndrom

CRS-indusert organtoksisitet og assosierte bivirkninger (forts.)

Koagulopati med hypofibrinogenemi	▪ Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) med lave fibrinogennivåer ▪ Kan føre til blødning
Hemofagocytisk lymfohistiocytose / makrofagaktiveringssyndom (HLH/MAS)	▪ **Merk:** Alvorlig CRS og HLH/MAS kan ha overlappende patologi, kliniske manifestasjoner og laboratorieprofil ▪ **Merk:** Når HLH eller MAS oppstår som et resultat av Kymriah skal det behandles iht. behandlingsalgoritmen for CRS. Ved tocilizumab-refraktær HLH/MAS med sen forekomst (late-onset) bør det vurderes andre anti-cytokin- og anti-T-cellebehandlinger, i henhold til sykehusets retningslinjer

CRS, cytokinfrigjøringssyndrom

Risikofaktorer for alvorlig CRS som kan forekomme ved ALL og DLBCL

Pasienter opptil, og inkludert, 25 år med r/r B-ALL	
Tumorbyrde før infusjon	▪ Høy tumorbyrde før infusjon, ukontrollert eller akselererende tumorbyrde etter lymfodepleterende kjemoterapi kan være forbundet med alvorlig CRS ▪ Før Kymriah administreres, bør det tilstrebes å minske og kontrollere pasientens tumorbyrde
Infeksjon	▪ Aktiv infeksjon kan øke risikoen for alvorlig CRS ▪ Infeksjoner kan også oppstå under pågående CRS og kan øke risikoen for fatale hendelser ▪ Før administrering av Kymriah må det gis egnet profylaktisk og terapeutisk behandling for infeksjoner, og alle eksisterende infeksjoner må være ferdigbehandlet
Feberutbrudd	▪ Tidlig feberutbrudd kan være forbundet med alvorlig CRS
Utbrudd av CRS	▪ Tidlig utbrudd av CRS kan være forbundet med alvorlig CRS

Voksne pasienter med r/r DLBCL	
Tumorbyrde før infusjon	▪ Høy tumorbyrde kan være forbundet med alvorlig CRS

Voksne pasienter med r/r FL

Ingen risikofaktorer for alvorlig CRS ble fastslått hos voksne pasienter med r/r FL siden ingen pasienter utviklet alvorlig CRS i den kliniske studien ELARA.

B-ALL, akutt lymfoblastisk B-celleleukemi; CRS, cytokinfrigjøringssyndrom; DLBCL, diffust storcellet B- cellelymfom; FL, follikulært lymfom; r/r, residivert/refraktært

Overvåking av CRS

- I løpet av den første uken etter infusjonen skal pasientene overvåkes 2 til 3 ganger, eller oftere basert på legens skjønn, for tegn og symptomer på mulig CRS, nevrologiske bivirkninger og andre toksisiteter.
- Etter den første uken etter infusjonen skal pasienten overvåkes etter legens vurdering
- Legen skal vurdere sykehusinnleggelse ved første tegn/symptomer på CRS og/eller nevrologiske bivirkninger
- Pasientene skal informeres om å oppholde seg i nærheten (dvs. innen 2 timers avstand) av et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjonen

CRS, cytokinfrigjøringssyndrom

Håndtering av CRS

- CRS bør håndteres ut fra klinisk presentasjon og i henhold til Kymriah behandlingsalgoritme for CRS som beskrevet i preparatomtalen (som kan søkes opp på www.felleskatalogen.no) og på de påfølgende sidene
- Ved alle indikasjoner skal det gis egnet profylaktisk og terapeutisk behandling av infeksjoner, og man må være sikker på at alle eksisterende infeksjoner er over
- Infeksjoner kan også oppstå under CRS og kan øke risikoen for en fatal hendelse
- Pasienter med hjertedysfunksjon av medisinsk betydning skal håndteres i henhold til standard akuttmedisin, og tiltak slik som ekkokardiografi bør vurderes

CRS, cytokinfrigjøringssyndrom

Håndtering av CRS (forts.)

- Behandling med anti-IL-6 slik som tocilizumab* er blitt administrert ved moderat eller alvorlig CRS relatert til tisagenlekleucel. Én dose tocilizumab per pasient må finnes på sykehuset og være tilgjengelig for administrasjon før infusjon med tisagenlekleucel. Behandlingsstedet må ha tilgang til ytterligere doser med tocilizumab innen 8 timer for håndtering av CRS i henhold til CRS-behandlingsalgoritmen i samsvar med lokal forskrivingsinformasjon.
  - I unntakstilfeller der tocilizumab ikke er tilgjengelig på grunn av en mangel som er oppført i mangeloversikten til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), må behandlingsstedet ha tilgang til passende alternative tiltak i stedet for tocilizumab for å behandle CRS
- På grunn av den kjente lymfolytiske effekten av kortikosteroider*:
  - Ikke bruk kortikosteroider som premedisinering bortsett fra ved en livstruende situasjon
  - Unngå bruk av kortikosteroider etter infusjon bortsett fra i livstruende situasjoner eller ihht.CRS behandlingsalgoritmen
- Tumornekrosefaktor (TNF)-antagonister anbefales ikke ved håndtering av CRS relatert til tisagenlekleucel.

CRS, cytokinfrigjøringssyndrom; IL, interleukin

* tisagenlekleucel fortsetter å ekspandere og persistere til tross for administrering av tocilizumab og kortikosteroider.

Kymriah algoritme for håndtering av CRS (forts.)

Alvorlighetsgrad av CRS	Symptomatisk behandling	Tocilizumab	Kortikosteroider
Milde symptomer som kun krever symptomatisk behandling, f.eks. ▪ lav feber ▪ fatigue ▪ anoreksi	Utelukk andre årsaker (f.eks. infeksjon) og behandle spesifikke symptomer med f.eks. antipyretika, antiemetika, analgetika, osv. Ved nøytropeni, gi antibiotika iht. lokale retningslinjer	Ikke relevant	Ikke relevant

CRS, cytokinfrigjøringssyndrom

Kymriah algoritme for håndtering av CRS (forts.)

Alvorlighetsgrad av CRS	Symptomatisk behandling	Tocilizumab	Kortikosteroider
Symptomer som krever moderat intervensjon: ▪ høy feber ▪ hypoksi ▪ mild hypotensjon	Antipyretika, oksygen, intravenøse væsker og/eller lavdose vasopressorer etter behov Behandle annen organtoksisitet etter lokale retningslinjer	Dersom ingen bedring ses etter symptomatisk behandling, administrer tocilizumab intravenøst i 1 time: ▪ 8 mg/kg (maks. 800 mg) ved kroppsvekt ≥ 30 kg ▪ 12 mg/kg ved kroppsvekt < 30 kg Dersom ingen bedring, gjenta hver 8. time (maks. totalt 4 doser)*	Dersom ingen bedring ses innen 12-18 timer med tocilizumab, administrer en daglig dose 2 mg/kg metylprednisolon (eller tilsvarende) intravenøst inntil vasopressor og oksygen ikke lenger er nødvendig. Trapp deretter ned*
Symptomer som krever aggressive intervensjon: ▪ Hypoksi som krever tilførsel av høyflow-oksygen eller ▪ hypotensjon som krever høye doser med, eller flere, vasopressorer	Høyflow-oksygen. Intravenøse væsker og høydose vasopressor(er). Behandle annen organtoksisitet etter lokale retningslinjer		
Livstruende symptomer: ▪ hemodynamisk ustabilitet til tross for intravenøse væsker og vasopressorer ▪ tiltagende pustevansker ▪ rask klinisk forverring	Mekanisk ventilasjon. Intravenøse væsker og høydose vasopressor(er). Behandle annen organtoksisitet etter lokale retningslinjer		

* Dersom ingen bedring ses etter behandling med tocilizumab og steroider, vurder andre anti-cytokin og anti T cellebehandlinger etter institusjonsprosedyrer og publiserte retningslinjer.

Alternative behandlingsstrategier for cytokinfrigjøringssyndrom kan implementeres basert på passende institusjonelle eller akademiske retningslinjer.

CRS, cytokinfrigjøringssyndrom

Definisjon av høydose vasopressorer[1-3]

Vasopressor	Dose som skal gis i ≥ 3 timer	
	Vektbasert dosering[a]	Flat dosering[b]
Noradrenalin monoterapi	≥ 0,2 mikrog/kg/min	≥ 20 mikrog/min
Dopamin monoterapi	≥ 10 mikrog/kg/min	≥ 1000 mikrog/min
Fenylefrin monoterapi	≥ 2 mikrog/kg/min	≥ 200 mikrog/min
Adrenalin monoterapi	≥ 0,1 mikrog/kg/min	≥ 10 mikrog/min
Hvis pasienten behandles med antidiuretisk hormon (vasopressin)	Vasopressin + noradrenalin-ekvivalent (NE) ≥ 0,1 mikrog/kg/min[d]	Vasopressin + noradrenalin-ekvivalent (NE) ≥ 10 mikrog/min[c]
Hvis pasienten går på kombinasjon av vasopressorer (ikke antidiuretisk hormon)	NE ≥ 0,2 mikrog/kg/min[d]	NE ≥ 20 mikrog/min[c]

[a] Vektbasert dosering ble ekstrapolert ved å dele flat dosering av en vasopressor med 100.

[b] Hvis institusjonen pleier å bruke flat dosering

[c] Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST) noradrenalin-ekvivalent ligning:
NE-dose (flat dosering) = [noradrenalin (mikrog/min)] + [dopamin (mikrog/kg/min) ÷ 2] + [adrenalin (mikrog/min)] + [fenylefrin (mikrog/min) ÷ 10] [3] [d]
Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST) noradrenalin-ekvivalent ligning, adaptert for vektbasert dosering fra Russel JA et al.:
NE-dose (vektbasert dosering) = [noradrenalin (mikrog/kg/min)] + [dopamin (mikrog/kg/min) ÷ 2] + [adrenalin (mikrog/kg/min)] + [fenylefrin (mikrog/kg/min) ÷ 10][3]

Referanser: **1.** Lee DW et al. *Blood*. 2014;124(2):188-195. Erratum in: *Blood*. 2015;126(8):1048. **2.** Porter DL et al. *Sci Transl Med*. 2015;7(303):303ra139. https://stm.sciencemag.org/content/suppl/2015/08/31/7.303.303ra139.DC1. Accessed March 30, 2020. **3.** Russell JA et al. *N Engl J Med*. 2008;358(9):877-887. https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa067373/suppl_file/nejm_russell_877sa1.pdf. Accessed March 30, 2020.

Nevrologiske bivirkninger

Nevrologiske bivirkninger

- Nevrologiske bivirkninger, spesielt encefalopati, forvirringstilstander eller delir, inntreffer hyppig med Kymriah og kan være alvorlige eller livstruende. Andre manifestasjoner inkluderer nedsatt bevissthetsnivå, krampeanfall, afasi og taleforstyrrelser
  - Hos barn og unge voksne pasienter med r/r B-ALL (ELIANA-studien, n = 79) inntraff manifestasjoner som encefalopati og/eller delir av noen grad hos 39 % av pasientene, og grad 3 og 4 ble observert hos 13 % av pasientene i løpet av de første 8 ukene etter infusjon
  - Hos voksne pasienter med r/r DLBCL (JULIET-studien, n = 115) inntraff manifestasjoner som encefalopati og/eller delir av noen grad hos 20 % av pasientene, og grad 3 og 4 ble observert hos 11 % av pasientene i løpet av de første 8 ukene etter infusjon med Kymriah
  - Hos voksne pasienter med r/r FL (ELARA-studien, n = 97) inntraff manifestasjoner som encefalopati og/eller delir av noen grad hos 9 % av pasientene, og grad 3 og 4 ble observert hos 1 % av pasientene i løpet av de første 8 ukene etter infusjon med Kymriah
- Encefalopati er et fremtredende trekk ved immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS), som er en ny term som har blitt brukt under denne studien. Det ble rapportert av enhver grad hos 4 % av pasientene og eller grad 3 og 4 hos 1 % av pasientene i løpet av de første 8 ukene etter infusjon med Kymriah

B-ALL, akutt lymfoblastisk B-celleleukemi;DLBCL, diffust storcellet B-cellelymfom; FL, follikulært lymfom; r/r, residivert/refraktært

Nevrologiske bivirkninger (forts.)

- De fleste nevrologiske bivirkningene inntraff de første 8 ukene etter infusjon med dette legemiddelet og var forbigående
  - Median tid til de oppstod*: 9 dager for B- ALL, 6 dager for DLBCL og 9 dager for FL
  - Median tid til de gikk over: 7 dager for B-ALL, 13 dager for DLBCL og 2 dager for FL
  - I noen tilfeller oppsto nevrologiske bivirkninger etter denne perioden
- Nevrologiske bivirkninger kan inntreffe samtidig med CRS, etter CRS eller i fravær av CRS
- Pasientene bør overvåkes med tanke på nevrologiske bivirkninger, og pasienter og omsorgspersoner skal informeres om potensielle senvirkninger og instrueres i henhold til dette.

B-ALL, akutt lymfoblastisk B-celleleukemi; CRS, cytokinfrigjøringssyndrom; DLBCL, diffust storcellet B- cellelymfom; FL, follikulært lymfom

*Median tid til forekomst av første nevrologiske bivirkning av enhver grad etter infusjon med Kymriah

Overvåking av nevrologiske bivirkninger

- I løpet av den første uken etter infusjonen skal pasientene overvåkes 2 til 3 ganger, eller oftere basert på legens skjønn, for tegn og symptomer på mulig CRS, nevrologiske bivirkninger og andre toksisiteter.
- Etter den første uken etter infusjon skal pasienten overvåkes i henhold til legens vurdering
- Leger bør vurdere sykehusinnleggelse ved første tegn/symptomer på CRS og/eller nevrologiske hendelser
- Pasienter/omsorgspersoner skal informeres om å oppholde seg i nærheten (dvs. opptil 2 timers reisevei) av et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjon

CRS, cytokinfrigjøringssyndrom

Vurdering og overvåking av nevrologiske bivirkninger

- Pasientene skal diagnostiseres og håndteres avhengig av den underliggende patofysiologien og i henhold til lokale retningslinjer
- Vurdering og gradering av nevrologiske bivirkninger kan inkludere: en nevrologisk undersøkelse og evaluering av nevrologiske funksjoner, som bevissthetsnivå, motoriske symptomer, anfall og tegn på forhøyet intrakranielt trykk / cerebralt ødem[1]
- Pasientene skal overvåkes for infeksjoner, som i noen tilfeller oppstår sent. Pasienter med nevrologiske bivirkninger bør få en diagnostisk gjennomgang for opportunistiske infeksjoner i sentralnervesystemet og håndteres avhengig av den underliggende patofysiologien og i henhold til lokale retningslinjer
- Dersom den nevrologiske bivirkningen inntreffer samtidig med CRS, vennligst se CRS håndteringsalgoritmen for behandlingsanbefalinger

CRS, cytokinfrigjøringssyndrom

Reference: 1. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transp

Vurdering og overvåking av nevrologiske bivirkninger (forts.)

- Vurder legemidler mot krampeanfall (f.eks. levetiracetam) for høyrisikopasienter (tidligere tilfeller av krampeanfall) eller administrer ved krampeanfall
- For encefalopati, delir eller assosierte bivirkninger: gi egnet behandling og understøttende behandling i henhold til lokale retningslinjer. Ved forverring, vurder kortvarig behandling med steroider

CRS, cytokinfrigjøringssyndrom

Sekundære maligniteter av T-celleopprinnelse

Sekundære maligniteter av T-celleopprinnelse

- Pasienter som behandles med dette legemiddelet kan utvikle sekundære maligniteter eller tilbakefall av leukemi eller lymfom.
- Sekundære maligniteter av T-celleopprinnelse har blitt rapportert i løpet av uker og opptil flere år etter administrering av CAR T-cellelegemidler, inkludert tisagenlekleucel. Risikofaktorer, inkludert kreftbehandling (kjemoterapi, strålebehandling og HSCT) før eller etter tisagenlekleucel-infusjon, er forbundet med utvikling av nye maligniteter. I tillegg, tyder tidligere eller samtidig annen malignitet på høy genomisk ustabilitet.
- Helsepersonell skal rapportere alle nye sekundære maligniteter (etterfølgende neoplasmer) til Novartis for pasienter som behandles med tisagenlekleucel, og det skal legges til rette for testing av arkiverte tumorprøver og/eller DNA som er ekstrahert og lagret fra blod fra pasienten, når det er mulig.
  - Kvalifiserte pasienter skal tilbys deltakelse i en ikke-intervensjonsstudie etter markedsføring (PASS) for å legge til rette for testing av sekundære maligniteter av T-celleopprinnelse.
  - For alle andre pasienter (inkludert pasienter som ikke er kvalifisert, som ikke samtykker eller som ikke får delta i studien) med en rapportert sekundær malignitet av T-celleopprinnelse, vil Novartis' gjeldende veiledningsdokument og prosess for sekundær malignitet bli fulgt.

Legen skal lære opp pasient/omsorgsperson

Opplæring av pasienter/omsorgspersoner

Legen skal dele ut 3 stk materiell: pakningsvedlegg, pasientbrosjyre og pasientkort. Gå nøye gjennom dette materiellet med pasientene.
Pasienter/omsorgspersoner må lese og ta vare på pakningsvedlegget. Gå gjennom og forklar pakningsvedlegget for pasienter, verger og omsorgspersoner.
Pasienter/omsorgspersoner må lese og ta vare på pasientbrosjyren for å minne dem på tegn og symptomer på CRS og nevrologiske bivirkninger, i tillegg til andre klinisk viktige bivirkninger, som krever øyeblikkelig legehjelp.
Pasienter/omsorgspersoner må lese hele pasientkortet. Pasienter må alltid ha kortet på seg og vise det til alt helsepersonell de behandles av.

CRS, cytokinfrigjøringssyndrom

Opplæring av pasienter/omsorgspersoner (forts.)

Informer pasienter/omsorgspersoner om at det finnes en mulighet for at produksjonen av legemiddelet ikke er vellykket og at infusjonen ikke kan gis dersom sluttproduktet er utenfor spesifikasjon (OOS) og ikke består frigivingstester. I noen tilfeller kan man gjøre ett nytt forsøk på å produsere legemiddelet. Ved OOS kan det hende at sluttproduktet likevel utleveres etter forespørsel fra legen hvis dette støttes av en positiv nytte/risiko-vurdering
Informer pasienter/omsorgspersoner om mulig behov for midlertidig behandling («bridging») for å stabilisere den underliggende sykdommen i påvente av produksjon og assosierte legemiddelbivirkninger
Informer pasienter/omsorgspersoner om risikoen for progredierende sykdom i løpet av produksjonsstiden for legemiddelet
Informer pasienter/omsorgspersoner at før man får legemiddelet, kan det bli gitt en kort kur med lymfodepleterende kjemoterapi for å forberede pasienten på behandlingen
Informer pasienter/omsorgspersoner om risikoen for CRS og nevrologiske bivirkninger, og at de må kontakte behandlende helsepersonell dersom de opplever tegn eller symptomer assosiert med CRS og nevrologiske bivirkninger

CRS, cytokinfrigjøringssyndrom

Opplæring av pasienter/omsorgspersoner (forts.)

Pasienter/omsorgspersoner må planlegge å oppholde seg i nærheten (dvs. opptil 2 timers reisevei) av det kvalifiserte behandlingsstedet i minst 4 uker etter at de har fått tisagenlekleucel, med mindre legen har bestemt noe annet
Informer pasienter/omsorgspersoner om at de må komme tilbake til sykehuset 2 til 3 ganger den første uken etter behandling, eller oftere, for overvåking av CRS, nevrologiske bivirkninger og andre toksisiteter, og mulig behov for sykehusinnleggelse grunnet bivirkninger
Pasienter/omsorgspersoner skal bes om å måle kroppstemperatur to ganger daglig i 3–4 uker etter administrering med Kymriah. Hvis temperaturen er forhøyet skal de kontakte legen umiddelbart
Grunnet en potensiell risiko for endret eller nedsatt bevissthet, forvirring eller krampeanfall i løpet av de 8 første ukene etter infusjon, må pasienter avstå fra å kjøre bil, bruke maskiner eller delta i aktiviteter som krever årvåkenhet
Pasienter/omsorgspersoner skal informeres om at pasienten ikke må gi blod, organer, vev eller celler

CRS, cytokinfrigjøringssyndrom

Register og melding av bivirkninger

Registrering og melding av bivirkninger

- Helsepersonell bør tilby pasientene å inkluderes i CAR-T registrene for celleterapi til henholdsvis CIBMTR eller EBMT etter behandling med tisagenlekleucel for oppfølging for sikkerhet og effekt i opptil 15 år etter infusjon
- Helsepersonell skal melde bivirkninger i det respektive registeret for celleterapi og parallelt oppfordres til å melde de samme bivirkningene spontant dersom det mistenkes en årsakssammenheng med behandlingen med tisagenlekleucel
- Helsepersonell bes melde nye, uventede og alvorlige mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema: www.dmp.no/meldeskjema.
- Bivirkninger kan i tillegg meldes til Novartis (på www.report.novartis.com).
- Viktig: Ved melding av bivirkninger skal helsepersonell alltid inkludere det individuelle batch-ID-nummeret for Kymriah

CAR-T, kimær antigenreseptor T-celle
CIBMTR, Center for International Blood and Marrow Transplant Research
EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation

Produksjonsfeil og produkter utenfor spesifikasjon (OOS)

Oversikt over frigivingsprosessen for produkter utenfor spesifikasjon

- I noen tilfeller kan det enten ikke være mulig å produsere legemiddelet eller kriteriene for frigiving av produktet er ikke oppfylt på grunn av pasientfaktorer eller produksjonssvikt
- I tilfeller der produktet ikke kan tilvirkes eller sluttproduktet er utenfor spesifikasjon (OOS), vil behandlende lege bli informert så tidlig som mulig av Novartis i henhold til avsnitt 11.5 i volum 4 av Good Manufacturing Practice (GMP)-retningslinjene for avanserte terapier (ATMP), slik at det kan gjøres egnede tiltak for å ivareta pasientens sikkerhet
- Dersom en batch viser seg å være OOS, vil Novartis gjøre en vurdering av forventet effekt og sikkerhetsrisiko for den aktuelle kvalitetsmangelen. Risikovurderingen vil ta i betraktning tidligere klinisk erfaring med infusjon av tisagenlekleucel i kliniske studier og kommersiell setting samt tilgjengelig og publisert litteratur. Merk at vurderingen ikke gir anbefalinger for infusjon, men er ment å informere behandlende lege om forventede risikoer forbundet med en potensiell infusjon av en slik batch
- Novartis' risikovurdering vil bli kommunisert til behandlende lege for at legen skal kunne gjøre en uavhengig nytte/risiko-vurdering av denne batchen og enten sende en forespørsel om å få produktet utlevert til infusjon eller vurdere alternativer, som f.eks. annen kreftbehandling eller produksjon av en ny batch (dersom dette er mulig basert på pasientens tilstand)
- Pasienter behandlet med et produkt utenfor spesifikasjon skal tilbys deltakelse i registrene for celleterapi for en 15 år lang oppfølgingsperiode

Se oppdatert pakningsvedlegg, preparatomtale (SmPC) og opplæringsmateriell på www.felleskatalogen.no

Novartis Norge AS
Postboks 4284 Nydalen 0401 Oslo
Tlf: 23 05 20 00, www.novartis.no