

▼ **YESCARTA[®]**
(aksikabtagenciloleucel)
Infusjonsvæske, dispersjon

▼ **TECARTUS[®]**
(breksukabtagenautoleucel)
Infusjonsvæske, dispersjon

**Viktig sikkerhetsinformasjon til helsepersonell
for å minimere risikoen for cytokinfrigjøringsyndrom
(Cytokine Release Syndrome, CRS) og alvorlige
nevrologiske bivirkninger**

▼ DETTE LEGEMIDLET 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

SE OPPDATERT PREPARATOMTALE (SPC) OG OPPLÆRINGSMATERIELL PÅ
WWW.FELLESKATALOGEN.NO.

INNHALDSFORTEGNELSE

INNHALDSFORTEGNELSE	2
LISTE OVER FORKORTELSER OG DEFINISJONER AV BEGREPER	3
1. INDIKASJONER.....	4
2. FORMÅLET MED OPPLÆRINGSMATERIELLET FOR YESCARTA ELLER TECARTUS	5
3. HVORDAN BRUKE DENNE VEILEDEREN.....	5
4. HVA ER YESCARTA ELLER TECARTUS.....	5
5. VIKTIGE PUNKTER Å VURDERE FØR DU ADMINISTRERER YESCARTA ELLER TECARTUS..	6
6. VEILEDNING OM BEHANDLING AV CYTOKINFRIGJØRINGSSYNDROM	7
7. VEILEDNING OM BEHANDLING AV NEUROLOGISKE BIVIRKNINGER.....	10
8. OVERVÅKING ETTER YESCARTA- ELLER TECARTUS-INFUSJON	13
9. PASIENTRÅDGIVNING	14
10. RAPPORTERING AV BIVIRKNINGER.....	14

LISTE OVER TABELLER

TABELL 1 TEGN OG SYMPTOMER FORBUNDET MED CRS.....	7
TABELL 2 GRADERING AV CRS (EKSKLUDERT NEUROLOGISKE BIVIRKNINGER).....	8
TABELL 3 KATEGORIER AV ALVORLIGHETSGRAD OG BEHANDLING AV CRS	9
TABELL 4 TEGN OG SYMPTOMER FORBUNDET MED NEUROLOGISKE BIVIRKNINGER.....	10
TABELL 5 KATEGORIER OG BEHANDLING AV NEUROLOGISKE BIVIRKNINGER.....	11

LISTE OVER FORKORTELSER OG DEFINISJONER AV BEGREPER

ALL	Akutt lymfoblastisk leukemi
BTK	Brutons tyrosin kinase
CNS	Sentralnervesystem
CRS	Cytokinfrigjøringsyndrom
DLBCL	Diffust storcellet B-cellelymfom
FL	Follikulært lymfom
HCP	Helsepersonell
HGBL	Høygradig B-cellelymfom
HLH/MAS	Hemofagocytisk lymfohistiocytose/makrofagaktiveringssyndrom
ICANS	Immuneffektorcelleassosiert nevrotoxisitetssyndrom
MCL	Mantelcellelymfom
PAC	Pasientkort
PMBCL	Primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom
SPC	Preparatomtale

I. INDIKASJONER

Yescarta (aksikabtagenciloleucel) er indisert til behandling av følgende:

- Voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGCL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi.
- Voksne pasienter med residivert eller refraktært DLBCL og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL), etter to eller flere systemiske behandlinger.
- Voksne pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) etter tre eller flere systemiske behandlinger.

Tecartus (breksukabtagenautoleucel) er indisert til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktær mantelcellelymfom (MCL) etter to eller flere runder med systemisk behandling inkludert en Brutons tyrosin kinase-hemmer (BTK), og til behandling av voksne pasienter fra 26 års alder med residivert eller refraktært B-celleforstadie akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).

Europakommisjonen godkjente Yescarta (aksikabtagenciloleucel) og Tecartus (breksukabtagenautoleucel) med ekstra risikominimeringstiltak for å sikre at fordelene oppveier risikoene. Administrering av Yescarta og Tecartus kan føre til alvorlige, livstruende og dødelige reaksjoner, som cytokinfrigjøringsyndrom (cytokine release syndrome, CRS) og alvorlige neurologiske bivirkninger, også kjent som immuneffektorcelleassosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS).

Yescarta (aksikabtagenciloleucel) og Tecartus (breksukabtagenautoleucel), heretter omtalt som celleterapiene fra Kite, vil bare bli levert til sykehus og tilknyttede klinikker som er kvalifisert og bare hvis helsepersonell som er involvert i pasientbehandlingen har fullført kurs med opplæringsmateriale til helsepersonell og har umiddelbar tilgang til tocilizumab på stedet. I eksepsjonelle tilfeller hvor tocilizumab ikke er tilgjengelig som følge av en mangelsituasjon som er listet opp i legemiddelmangelkatalogen til det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), må egnede alternative tiltak for behandling av CRS være tilgjengelige på stedet.

For å redusere risikoene assosiert med disse to celleterapiene fra Kite, må behandlingsstedene være spesifikt kvalifiserte før bestilling av Yescarta eller Tecartus.

2. FORMÅLET MED OPPLÆRINGSMATERIELLET FOR YESCARTA ELLER TECARTUS

Denne veiledningen gir informasjon om alvorlige bivirkninger av CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger/ICANS forbundet med bruk av en av disse to celleterapiene fra Kite, inkludert veiledning om overvåking for CRS og neurologiske bivirkninger og rapportering av enhver bivirkning. Opplæringsmaterialet tar først og fremst for seg behandling av symptomer forbundet med CRS og alvorlige neurologiske reaksjoner/ICANS. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Alle pasienter eller deres omsorgspersoner skal få et pasientkort (PAC) av legen eller annet helsepersonell for å lære om symptomer på CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger/ICANS og nødvendigheten av å melde symptomene til behandlende lege øyeblikkelig. Behandlende helsepersonell skal også råde pasientene til alltid å ha med seg pasientkortet og vise det til alt helsepersonell som behandler dem.

Les hele preparatomtalene (SPC) og pakningsvedleggene for Yescarta og/eller Tecartus for en mer detaljert beskrivelse av disse og andre risikoer. Disse kan søkes opp på dmp.no. Les også opplæringsmaterialet for helsepersonell før forskrivning, dette kan søkes opp på Felleskatalogen.no. Det vil hjelpe deg til å forstå hvordan disse to celleterapiene fra Kite brukes og vil hjelpe deg til å:

- Identifisere og forstå alvorlige bivirkninger av CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger/ICANS
- Behandle bivirkningene på riktig måte
- Bruke PAC til pasienter
- Påse at bivirkninger meldes og på riktig måte.

Informasjonen i denne veiledningen er utarbeidet av Kite, et Gilead-selskap, (heretter omtalt som Kite) for leger og helsepersonell som er involvert i behandlingen av pasienter som får en av disse to celleterapiene fra Kite. For å motta eksemplarer av PAC, kontakt Kite Medical Information på nordics.medinfo@gilead.com. Se også preparatomtalen for Yescarta og/eller Tecartus for mer informasjon.

3. HVORDAN BRUKE DENNE VEILEDEREN

Denne veilederen vil hjelpe deg med å:

- Identifisere pasienter med CRS eller alvorlige neurologiske bivirkninger/ICANS
- Lære viktigheten av å ekskludere alternative årsaker til de rapporterte symptomene
- Gradere alvorlighetsgraden av CRS eller alvorlige neurologiske bivirkninger/ICANS
- Gi behandling for CRS eller alvorlige neurologiske bivirkninger/ICANS i henhold til alvorlighetsgrad, som vist i denne veilederen.

4. HVA ER YESCARTA ELLER TECARTUS

Yescarta og Tecartus er genmodifiserte autologe T-celler som bindes til celler som uttrykker CD19 herunder både normale B-celler og kreftceller. Etter at anti-CD19 kimær antigenreseptor T-celler er bundet til målceller, aktiverer CD28 kostimulerende domener og CD3-zeta signalerende domener nedstrøms signalkaskader som fører til T-celleaktivering, proliferasjon, ervervelse av effektorfunksjoner og sekresjon av inflammatoriske cytokiner og kjemokiner. Denne hendelsessekvensen fører til apoptose og nekrose av målceller som uttrykker CD19.

5. VIKTIGE PUNKTER Å VURDERE FØR DU ADMINISTRERER YESCARTA ELLER TECARTUS

- For å redusere sikkerhetsrisikoene som er forbundet med behandling med disse to celleterapiene fra Kite, skal behandlingsstedene være spesifikt kvalifiserte før bestilling av Yescarta eller Tecartus. Som en del av kvalifikasjonsprosessen vil helsepersonell trenes opp i opplæringsmaterialet. Behandlingsstedet er ansvarlig for å sikre opplæring av egnet helsepersonell.
- Disse to celleterapiene fra Kite må administreres i en kvalifisert klinisk setting. Det kvalifiserte behandlingsstedet må ha minst 1 dose av tocilizumab (en interleukin-6-reseptorhemmer) tilgjengelig per pasient før infusjon av Yescarta eller Tecartus, hvis det blir nødvendig for behandling av CRS. Det kvalifiserte behandlingsstedet må ha tilgang til ekstra doser av tocilizumab innen 8 timer etter første dose. I eksepsjonelle tilfeller hvor tocilizumab ikke er tilgjengelig som følge av en mangelsituasjon som er listet opp i legemiddel-mangelkatalogen til det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), må egnede alternative tiltak for behandling av CRS være tilgjengelige på stedet.
- Overvåk pasienten daglig for tegn og symptomer på CRS, neurologiske bivirkninger og annen toksisitet de første 10 dagene etter infusjon med Yescarta eller Tecartus. Leger skal vurdere sykehusinnleggelse de første 10 dagene etter infusjon med Yescarta eller Tecartus eller ved første tegn eller symptomer på CRS og/eller neurologiske hendelser. Etter de første 10 dagene etter infusjonen med Yescarta eller Tecartus skal pasienten overvåkes i henhold til legens vurdering.
- Ukentlige telefonsamtaler fra helsepersonell på infusjonsstedet anbefales sterkt for evaluering etter den første uken med daglig overvåking.
- Pasientene skal instrueres til å oppholde seg i nærheten av (innenfor 2 timers reise) et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjon.
- Den europeiske foreningen for blod- og benmargstransplantasjon fører et register for oppfølging av pasienter som har fått Yescarta eller Tecartus. Ytterligere informasjon kan fås fra: registryhelpdesk@ebmt.org.
- Målet med registret er å samle langtidsdata for Yescarta og Tecartus. Slike data er viktige for videre forståelse av nytte/risiko av disse legemidlene.
- Inkludering av data i registret erstatter ikke forpliktelsen til spontanrapportering av bivirkninger via www.dmp.no/meldeskjema og til Gilead via Safety_FC@gilead.com.

På grunn av risikoene som er forbundet med behandling med disse to celleterapiene fra Kite, må infusjon utsettes hvis en pasient har én av følgende tilstander:

- Pågående alvorlige bivirkninger (spesielt lungereaksjoner, hjertereaksjoner eller hypotensjon) inkludert fra tidligere kjemoterapi
- Aktiv ukontrollert infeksjon eller inflammatorisk sykdom
- Aktiv transplantat-mot-vert-sykdom

Yescarta og Tecartus må ikke administreres før disse tilstandene har opphørt

6. VEILEDNING OM BEHANDLING AV CYTOKINFRIGJØRINGSSYNDROM

Tabell 1. Tegn og symptomer forbundet med CRS

CYTOKINFRISSETTINGSSYNDROM (CRS)	
Alle organer kan rammes av CRS. Følgende tegn og symptomer er vanlige	
Pyreksi	Frysninger
Tretthet	Nedsatt nyrefunksjon
Hjertesvikt	Hodepine
Takykardi	Uvelhet
Hjertearytmier	Transaminitt
Dyspné	Kvalme
Hypoksi	Diaré
Kapillærlekkasjesyndrom	Hypotensjon

Forkortelser: CRS = cytokinfrigjøringssyndrom

Yescarta

Sikkerhetsdata beskrevet nedenfor er fra totalt 397 voksne pasienter behandlet med Yescarta i tre multisenter, pivotale kliniske studier (ZUMA-1, ZUMA-5 og ZUMA-7).

I ZUMA-1 og ZUMA-7 oppsto CRS hos 92 % av pasientene. Åtte prosent (8 %) av pasientene opplevde CRS av grad 3 eller høyere (alvorlig, livstruende og dødelig). Median tid til utbrudd var 3 dager (område: 1 til 12 dager) og median varighet var 7 dager (område: 2 til 58 dager). Nittini prosent (99 %) av pasientene ble friske av CRS.

I ZUMA-5 oppsto CRS hos 77 % av pasientene. Seks prosent (6 %) av pasientene opplevde CRS av grad 3 eller høyere (alvorlig, livstruende og dødelig). Median tid til utbrudd var 4 dager (område: 1 til 11 dager) og median varighet var 6 dager (område: 1 til 27 dager). Nittini prosent (99 %) av pasientene ble friske av CRS.

De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) som kan være forbundet med CRS inkluderte pyreksi (89 %), hypotensjon (50 %), takykardi (47 %), frysninger (30 %) og hypoksi (24 %). Alvorlige bivirkninger som kan være forbundet med CRS inkluderte pyreksi (12 %), hypotensjon (5 %), hypoksi (3 %), arytmier (3 %), hjertesvikt (2 %), fatigue (2 %), hodepine (2 %), takykardi (2 %), hjertestans (1 %), dyspné (1 %) og takypné (1 %).

Tecartus

CRS oppsto hos 91 % av pasientene. Tjue prosent (20 %) av pasientene opplevde CRS av grad 3 eller høyere (alvorlig eller livstruende). Median tid til utbrudd var 3 dager (område: 1 til 13 dager) og median varighet var 9 dager (område: 1 til 63 dager). Nittisyv prosent (97 %) av pasientene ble friske av CRS. De vanligste tegn eller symptomer forbundet med CRS blant pasienter som fikk CRS, inkluderte pyreksi (94 %), hypotensjon (64 %), hypoksi (32 %), frysninger (31 %), takykardi (27 %), sinustakykardi (23 %), hodepine (22%), fatigue (16 %) og kvalme (13 %). Alvorlige bivirkninger som kan være forbundet med CRS inkluderte hypotensjon (22 %), pyreksi (15 %), hypoksi (9 %), takykardi (3 %), dyspné (2 %) og sinustakykardi (2 %).

Yescarta og Tecartus

Alvorlige bivirkninger som kan knyttes til CRS inkluderte akutt nyreskade, atrieflimmer, ventrikulær takykardi, hjertestans, hjertesvikt, kapillærlekkasjesyndrom, hypotensjon, hypoksi, pyreksi, dyspné og hemofagocytisk lymfohistiocytose/makrofagaktiveringssyndrom (HLH/MAS).

Overvåk pasienten daglig for tegn og symptomer på CRS, nevrologiske bivirkninger og annen toksisitet de første 10 dagene etter Yescarta eller Tecartus infusjon. Leger skal vurdere sykehusinnleggelse de første 10 dagene etter infusjon eller ved første tegn eller symptomer på CRS og/eller nevrologiske hendelser. Etter de første 10 dagene

etter infusjonen skal pasienten overvåkes i henhold til legens vurdering. Pasientene må instrueres til å oppholde seg i nærheten av (innenfor 2 timers reise) en kvalifisert klinisk avdeling i minst 4 uker etter infusjon.

Disse to celleterapiene fra Kite må ikke administreres til pasienter med aktive infeksjoner eller inflammatorisk sykdom før disse tilstandene har opphørt. Diagnostisering av CRS krever at alternative årsaker til systemisk inflammatorisk respons, inkludert infeksjon, utelukkes. Ved eventuell febril nøytropeni, evaluer med tanke på infeksjon og administrer bredspektrede antibiotika, væske og annen støttebehandling som medisinsk indisert.

CRS har vært forbundet med terminal organ dysfunksjon (f.eks. i lever, nyre, hjerte og lunge). I tillegg kan forverring av underliggende organsykdom oppstå i forbindelse med CRS. Pasienter med medisinsk signifikant hjertedysfunksjon må behandles i henhold til standard intensivbehandling og tiltak som ekkokardiografi skal vurderes. HLH/MAS gir symptomer tilsvarende CRS. Evaluering med tanke på HLH/MAS skal vurderes hos pasienter med alvorlig eller ikke-responderende CRS.

Pasienter som opplever CRS av grad 2 eller høyere (f.eks. hypotensjon, som ikke responderer på væsketilførsel, eller hypoksi som krever oksygentilskudd) må overvåkes med kontinuerlig hjerteovervåking og pulsoksymetri. Hos pasienter som opplever alvorlig CRS, vurder utføring av ekkokardiogram for å vurdere hjertefunksjonen. Ved alvorlig eller livstruende CRS, vurderes støttebehandling på intensivavdeling.

Yescarta og Tecartus fortsetter å ekspandere og vedvare etter administrering av tocilizumab og kortikosteroider. Tumornekrosefaktorantagonister anbefales ikke til behandling av CRS relatert til disse to celleterapiene fra Kite.

Det er utviklet behandlingsalgoritmer for å lindre noen av CRS-symptomene som pasienter som får en av de to celleterapiene fra Kite opplever (se tabell 3 for flere detaljer).

Tabell 2 beskriver graderingen av CRS i henhold til Lee-kriteriene*:

Tabell 2. Gradering av CRS (ekskludert nevrologiske bivirkninger)

Lee-grad	Symptomer
Grad 1	Symptomene krever kun symptomatisk behandling (f.eks. feber, kvalme, utmattelse (fatigue), hodepine, myalgi, uvelhet (malaise))
Grad 2	Symptomene krever og responderer på moderat intervensjon Oksygenbehov < 40 % FiO ₂ eller hypotensjon som responderer på væsketilførsel eller lav dose av en vasopressor eller grad 2 organ toksisitet
Grad 3	Symptomene krever og responderer på aggressiv intervensjon Oksygenbehov ≥ 40 % FiO ₂ eller hypotensjon som krever høy dose av eller flere vasopressorer eller grad 3 organ toksisitet eller grad 4 transaminitt
Grad 4	Livstruende symptomer Behov for respirator eller CVVHD eller grad 4 organ toksisitet (ekskludert transaminitt)

*Lee 2014

Forkortelser: CRS = cytokinfrigjøringsyndrom, CVVHD = kontinuerlig venovenøs hemodialyse

Tabell 3. Kategorier av alvorlighetsgrad og behandling av CRS

CRS-grad ^a	Støttebehandling	Tocilizumab ^b	Kortikosteroider	Oppfølging
<p>Grad 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomene krever kun symptomatisk behandling (f.eks. feber, kvalme, utmattelse (fatigue), hodepine, myalgi, uvelhet (malaise)) 	<ul style="list-style-type: none"> • Støttebehandling i samsvar med institusjonens standardbehandling • Overvåk nevrologisk tilstand nøye 	N/A	N/A	<p><u>Ingen bedring etter 24 timer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab 8 mg/kg i.v. i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg)
<p>Grad 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomene krever og responderer på moderat intervensjon • Oksygenbehov < 40% FiO₂ eller hypotensjon som responderer på væsketilførsel eller lav dose av en vasopressor eller grad 2 organtoksisitet 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontinuerlig hjerteovervåking og pulsoksymetri som indisert • I.v. væskebolus ved hypotensjon med 0,5 til 1,0 l isotone væsker • Vasopressorstøtte ved hypotensjon som ikke responderer på i.v. væsketilførsel • Oksygentilførsel som indisert 	<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab 8 mg/kg i.v. i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg) • Gjenta tocilizumab hver 8. time etter behov dersom pasienten ikke responderer på i.v. væsketilførsel eller økt oksygentilførsel. Begrens til maksimalt 3 doser i løpet av 24 timer maksimalt totalt 4 doser. Hvis det ikke er noen klinisk bedring av tegn og symptomer på CRS, eller ved manglende respons på den andre eller senere doser av tocilizumab, vurder andre tiltak for behandling av CRS. Tocilizumab seponeres ved bedring 	<ul style="list-style-type: none"> • Dersom ingen bedring innen 24 timer etter oppstart med tocilizumab, behandles som grad 3 	<p><u>Bedring</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandles som ovenfor • Hvis kortikosteroider ble startet: fortsett med kortikosteroider til tilstanden er grad 1 eller mindre, deretter nedtrapping <p><u>Ingen bedring</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandles som nedenfor
<p>Grad 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomene krever og responderer på aggressiv intervensjon • Oksygenbehov ≥ 40% FiO₂ eller hypotensjon som krever høy dose av eller flere vasopressorer eller grad 3 organtoksisitet eller grad 4 transaminitt 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandling på overvåkingsavdeling eller intensivavdeling 	<ul style="list-style-type: none"> • Som grad 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Metylprednisolon 1 mg/kg i.v. to ganger daglig eller tilsvarende deksametason (f.eks. 10 mg i.v. hver 6. time) 	<p><u>Bedring</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandles som ovenfor • Fortsett med kortikosteroider til tilstanden er grad 1 eller mindre, deretter nedtrapping <p><u>Ingen bedring</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandles som grad 4 (nedenfor)
<p>Grad 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Livstruende symptomer • Behov for respirator eller CVVHD • Grad 4 organtoksisitet (ekskludert transaminitt) 	<ul style="list-style-type: none"> • Som grad 3 • Respirator og/eller nyresubstitusjonsbehandling kan være nødvendig 	<ul style="list-style-type: none"> • Som grad 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Høy dose kortikosteroider: metylprednisolon 1000 mg/dag i.v. i 3 dager 	<p><u>Bedring</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandles som ovenfor • Fortsett med kortikosteroider til tilstanden er grad 1 eller mindre, deretter nedtrapping <p><u>Ingen bedring</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vurder å legge til andre immunsuppressiva

^a {Lee 2014}

^b I eksepsjonelle tilfeller hvor tocilizumab ikke er tilgjengelig som følge av en mangelsituasjon som er listet opp i legemiddelkatalogen til det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), må behandlingsstedet ha tilgang til egnede alternative tiltak for behandling av CRS, i stedet for tocilizumab. Forkortelser: CRS = cytokinfrigjøringsyndrom, CVVHD = kontinuerlig venovenøs hemodialyse, i.v. = intravenøs.

7. VEILEDNING OM BEHANDLING AV NEUROLOGISKE BIVIRKNINGER

Tabell 4. Tegn og symptomer forbundet med neurologiske bivirkninger

NEUROLOGISKE BIVIRKNINGER	
Følgende tegn og symptomer er vanlige	
Krampeanfall	Ataksi
Søvnighet	Hukommelsestap
Hodepine	Endringer i sinnstilstand
Forvirring	Hallusinasjoner
Agitasjon	Nedsatt bevissthetsnivå
Taleforstyrrelser	Delirium
Tremor	Dysmetri
Encefalopati	

Yescarta

Sikkerhetsdata beskrevet nedenfor er fra totalt 397 voksne pasienter behandlet med Yescarta i tre multisenter, pivotale kliniske studier (ZUMA-1, ZUMA-5 og ZUMA-7).

I ZUMA-1 og ZUMA-7 oppsto neurologiske bivirkninger hos 63 % av pasientene. Tjuefem prosent (25 %) av pasientene opplevde bivirkninger av grad 3 eller høyere (alvorlige eller livstruende). Neurologiske bivirkninger oppsto i løpet av de første 7 dagene etter infusjon hos 75 % av pasientene. Median tid til utbrudd var 6 dager (område: 1 til 133 dager). Median varighet var 10 dager, med opphør av bivirkning innen 3 uker etter infusjon hos 66 % av pasientene.

I ZUMA-5 oppsto neurologiske bivirkninger hos 57 % av pasientene. Seksten prosent (16 %) av pasientene opplevde bivirkninger av grad 3 eller høyere (alvorlige eller livstruende). Neurologiske bivirkninger oppsto i løpet av de første 7 dagene etter infusjon hos 65 % av pasientene. Median tid til utbrudd var 7 dager (område: 1 til 177 dager). Median varighet var 14 dager, med opphør av bivirkning innen 3 uker etter infusjon hos 60 % av pasientene.

De vanligste ($\geq 5\%$) neurologiske bivirkninger inkluderte encefalopati (51 %), tremor (28 %) og delirium (14 %). Alvorlige neurologiske bivirkninger hos pasienter inkluderte encefalopati (18 %), tremor (2 %), delirium (2 %), hemiparese (1 %) og krampeanfall (1 %).

Andre neurologiske bivirkninger ble rapportert sjeldnere i kliniske studier og omfattet dysfagi (3 %), myelitt (0,2 %) og kvadriplegi (0,2 %).

Bivirkninger rapportert etter markedsføring inkluderer status epilepticus (0,3 %), ryggmargssødem og ICANS.

Tecartus

Neurologiske bivirkninger oppsto hos 69 % av pasientene. Trettito (32 %) av pasientene opplevde bivirkninger av grad 3 eller høyere (alvorlig eller livstruende). Median tid til utbrudd var 7 dager (område: 1 til 262 dager). Neurologiske hendelser opphørte hos 113 av 125 pasienter (90,4 %) med en median varighet på 12 dager (område: 1 til 708 dager). Tre pasienter hadde pågående neurologiske hendelser ved tidspunktet for død, inkludert én pasient med rapportert tilfelle av alvorlig encefalopati og en annen pasient med rapportert tilfelle av alvorlig forvirringstilstand. De andre uløste neurologiske hendelsene var av grad 2. Nittitre prosent (93 %) av alle de behandlede pasientene fikk den første CRS eller neurologiske hendelsen innen de første 7 dagene etter Tecartus-infusjonen.

De vanligste neurologiske bivirkningene inkluderte tremor (32 %), forvirringstilstand (27 %), encefalopati (27 %), afasi (21 %) og agitasjon (11 %) hos pasienter som får Tecartus. ICANS ble rapportert som en alvorlig neurologisk bivirkning med lav frekvens (2 %) i kliniske studier. ICANS observert i kliniske studier

er representert under bivirkningen encefalopati. Alvorlige tilfeller av cerebralt ødem som kan ha dødelig utgang har forekommet hos pasienter behandlet med Tecartus.

Etter markedsføring ble ICANS rapportert i forbindelse med neurologisk toksisitet.

Yescarta og Tecartus

Det er begrenset erfaring med Yescarta og Tecartus hos pasienter med lymfomer som omfatter sentralnervesystemet (CNS). Pasienter med tidligere CNS-sykdommer som krampeanfall eller cerebrovaskulær iskemi kan ha økt risiko. Pasienter må overvåkes minst daglig for tegn og symptomer på neurologisk toksisitet/ICANS i 10 dager etter infusjon ved det kvalifiserte behandlingsstedet. Etter de første 10 dagene etter infusjonen skal pasienten overvåkes i henhold til legens vurdering.

Pasienter som opplever neurologisk toksisitet av grad 2 eller høyere må overvåkes med kontinuerlig hjerteovervåking og pulsoksymetri. Gi støttende intensivbehandling ved alvorlig eller livstruende neurologisk toksisitet. Det er utviklet behandlingsalgoritmer for å lindre de neurologiske bivirkningene som pasienter som får en av de to celleterapiene fra Kite opplever (se tabell 5 for flere detaljer). Pasientene må instrueres til å oppholde seg i nærheten av (innenfor 2 timers reise) et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjon for overvåking av tegn og symptomer på neurologiske bivirkninger. Råd pasientene til å søke legehjelp umiddelbart dersom tegn eller symptomer på neurologisk toksisitet/ICANS skulle oppstå, uavhengig av tidspunkt.

Tabell 5. Kategorier og behandling av neurologiske bivirkninger/ICANS

Neurologiske bivirkninger (graderingsvurdering CTCAE 4.03)	Støttebehandling	Samtidig CRS ^c	Ingen samtidig CRS ^d	Oppfølging
Grad 1 Eksempler inkluderer: <ul style="list-style-type: none"> • Somnolens - lett døsigheit eller søvnighet • Forvirring - mild desorientering • Encefalopati - lett begrensning av ADL • Dysfasi - som ikke svekker evnen til å kommunisere 	<ul style="list-style-type: none"> • Støttebehandling i samsvar med institusjonens standardbehandling • Overvåk neurologisk tilstand nøye • Vurder profylaktiske ikke-sederende antiepileptika, f.eks. levetiracetam 	N/A	N/A	<u>Ingen bedring</u> <ul style="list-style-type: none"> • Fortsett med støttebehandling

Tabell 5. Kategorier og behandling av neurologiske bivirkninger/ICANS (forts.)

Neurologiske bivirkninger (graderingsvurdering CTCAE 4.03)	Støttebehandling	Samtidig CRS ^c	Ingen samtidig CRS ^d	Oppfølging
<p>Grad 2</p> <p>Eksempler inkluderer:</p> <ul style="list-style-type: none"> Somnolens - moderat, begrenser instrumentelle ADL Forvirring - moderat desorientering Encefalopati - begrenser instrumentell ADL Dysfasi - moderat nedsatt evne til å kommunisere spontant Krampeanfall 	<ul style="list-style-type: none"> Kontinuerlig hjerteovervåking og pulsoksymetri som indisert Overvåk neurologisk tilstand nøye med flere neurologiske undersøkelser, inkludert funduskopi og mål av kognitiv funksjon og nivå av bevissthet. Vurder konsultasjon med nevrolog. Foreta billedundersøkelse av hjernen (f.eks. MR), EEG, og lumbalpunksjon (med åpningstrykk) hvis ikke kontraindisert. Vurder profylaktiske ikke-sederende antiepileptika f.eks. levetiracetam. 	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumab 8 mg/kg i.v. i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg) Gjenta tocilizumab hver 8. time etter behov dersom pasienten ikke responderer på i.v. væsketilførsel eller økt oksygentilførsel. Maksimalt 3 doser i løpet av 24 timer. Maksimalt totalt 4 doser hvis det ikke er noen klinisk bedring av tegn og symptomer på CRS. Dersom ingen bedring i løpet av 24 timer etter oppstart med tocilizumab, administrer deksametasona 10 mg i.v. hver 6. time^a Tocilizumab seponeres ved bedring 	<ul style="list-style-type: none"> Deksametason 10 mg i.v. hver 6. time 	<p><u>Bedring</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Behandles som ovenfor Fortsett med deksametason til hendelsen er grad 1 eller mindre og deretter nedtrapping <p><u>Ingen bedring</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Behandles som nedenfor
<p>Grad 3</p> <p>Eksempler inkluderer:</p> <ul style="list-style-type: none"> Somnolens - redusert årvåkenhet eller stupor Forvirring - alvorlig desorientering Encefalopati - begrenser egenpleie ved ADL Dysfasi - alvorlige reseptive eller ekspressive egenskaper, nedsatt evne til å lese, skrive eller kommunisere tydelig 	<ul style="list-style-type: none"> Som grad 2 Behandling på overvåkingsavdeling eller intensivavdeling 	<ul style="list-style-type: none"> Administrer tocilizumab som ved grad 2 Administrer i tillegg deksametason 10 mg i.v. hver 6 time^a 	<ul style="list-style-type: none"> Deksametason 10 mg i.v. hver 6. time^a 	<p><u>Bedring</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Behandles som ovenfor Fortsett med deksametason til hendelsen er grad 1 eller mindre og deretter nedtrapping <p><u>Ingen bedring</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Behandles som nedenfor
<p>Grad 4</p> <ul style="list-style-type: none"> Livstruende konsekvenser Akutt intervensjon indisert Behov for respirator Vurder cerebralt ødem 	<ul style="list-style-type: none"> Som grad 3 Respirator kan være nødvendig 	<ul style="list-style-type: none"> Administrer tocilizumab som ved grad 2 Administrer i tillegg metylprednisolon^b 1000 mg i.v. i 3 dager 	<ul style="list-style-type: none"> Administrer metylprednisolon^b 1000 mg/dag i.v. i 3 dager 	<p><u>Bedring</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Behandles som ovenfor Fortsett med deksametason til hendelsen er grad 1 eller mindre og deretter nedtrapping <p><u>Ingen bedring</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Vurder andre immun-suppressiva

a Eller tilsvarende metylprednisolondose (1 mg/kg)

b Tilsvarende dose av deksametason er 188 mg/dag.

c Eksepsjonelle tilfeller hvor tocilizumab ikke er tilgjengelig som følge av en mangelsituasjon som er listet opp i legemiddel-mangelkatalogen til det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), må behandlingsstedet ha tilgang til egnede alternative tiltak for behandling av CRS, i stedet for tocilizumab.

d Ingen samtidig CRS: Tocilizumab er ikke indisert.

Forkortelser: ADL = daglige aktiviteter, CRS = cytokinfrigjøringsyndrom, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, EEG = elektroencefalogram, ICANS = immuneffektorcelleassosiert neurotoksisitetssyndrom, i.v. = intravenøs, MR = magnetisk resonans.

8. OVERVÅKING ETTER YESCARTA- ELLER TECARTUS-INFUSJON

Anbefalinger for behandling etter Yescarta- eller Tecartus-infusjon:

- Pasienter må overvåkes daglig de første 10 dagene etter infusjon for tegn og symptomer på potensielt CRS, neurologiske bivirkninger og annen toksisitet.
- Leger skal vurdere sykehusinnleggelse de første 10 dagene etter infusjon eller ved første tegn eller symptomer på CRS og/eller neurologiske bivirkninger.
- Pasienter må instrueres til å oppholde seg i nærheten av (innenfor 2 timers reise) det kvalifiserte behandlingsstedet slik at de kan overvåkes for tegn og symptomer på CRS og neurologiske bivirkninger.
- Behandlende helsepersonell bør foreta ukentlige telefonsamtaler for å evaluere eventuelle tegn eller symptomer som kan indikere CRS og neurologiske bivirkninger.
- Hvis pasientene utvikler tegn eller symptomer på CRS eller neurologiske bivirkninger, skal de instrueres om å oppsøke det kvalifiserte behandlingsstedet (eller nærmeste sykehus hvis det er ansett som utrygt å reise) umiddelbart for evaluering angående sykehusinnleggelse og behandling, som omfatter symptomatisk behandling og bruk av tocilizumab og/eller kortikosteroider.

Nedenfor er en kontrolliste for noen av de tegn og symptomer som helsepersonell bør evaluere ved ukentlige telefonsamtaler med pasienten. Denne kontrollisten er ikke ment å være altomfattende. Basert på svarene nedenfor er det opp til behandlende lege å beslutte om pasienten skal kalles inn til undersøkelse.

GENERELT	JA	NEI
Har du feber?		
Har du frysninger?		
Har du kvalme eller oppkast?		
Har du søvnvansker?		
Har du problemer med å holde deg våken?		
Har du følelse av å besvime eller svimmelhet?		
Har du hodepine?		
Har du opplevd tap av balanse eller koordinasjon?		
Har du talevansker eller uklart tale?		
Er du forvirret eller desorientert?		
Har du uvanlige kroppsbevegelser?		
Bli du svimmel når du reiser deg?		
Har du problemer med å forstå tall eller gjøre regnestykker?		
Har du problemer med å skrive?		
Er du kortpustet eller har rask pust?		
Har du pustebesvær?		
Har du hjertebank?		
Er du trette enn du var før infusjonen med Yescarta eller Tecartus?		

9. PASIENTRÅDGIVNING

Fortell pasienten om risikoen for CRS og neurologiske bivirkninger. Tidlig diagnose og riktig behandling av CRS og neurologiske bivirkninger er avgjørende for å minimere livstruende komplikasjoner. Minn pasienten på å ikke behandle symptomer selv. Fortell pasientene at de må kontakte helsepersonell og/eller søke øyeblikkelig medisinsk hjelp dersom de opplever tegn eller symptomer knyttet til CRS og/eller neurologiske bivirkninger, som inkluderer:

- Feber (f.eks. temperatur over 38 °C)
- Pustebesvær
- Frysninger eller frysninger med skjelving
- Forvirring
- Nedsatt bevissthetsnivå
- Krampeanfall
- Tremor
- Svimmelhet eller følelse av å besvime
- Alvorlig kvalme, oppkast eller diaré
- Raske eller uregelmessig hjerteslag
- Alvorlig utmattelse eller svakhet

Gi Yescarta og Tecartus PAC til pasienten eller pasientens omsorgsperson. Pasienten skal informeres om alltid å ha med PAC og vise det frem til helsepersonell som bidrar i behandlingen av pasienten.

Etter infusjon av Yescarta eller Tecartus skal pasientene instrueres til å oppholde seg i nærheten av (innenfor 2 timers reise) et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker for å overvåking av tegn og symptomer på CRS eller neurologiske bivirkninger.

10. RAPPORTERING AV BIVIRKNINGER

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å kontinuerlig overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet.

Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning assosiert med Yescarta eller Tecartus til innehaver av markedsføringstillatelsen Kite Pharma EU B.V. eller direkte til myndighetene i tillegg til enhver samling av data i Celleterapi-registret.

Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

II. REFERANSER

Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 2014;124 (2):188-95.

