

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

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

Viktig sikkerhetsinformasjon
til helsepersonell om risikoen for:

- cytokinfrigjøringsyndrom
(Cytokine Release Syndrome, CRS)
- alvorlige neurologiske bivirkninger
- sekundær malignitet av T-celleopprinnelse

▼ DETTE LEGEMIDLET ER UNDERLAGT SÆRLIG OVERVÅKING FOR Å OPPDAGE NY SIKKERHETSINFORMASJON SÅ RASKT SOM MULIG. HELSEPERSONELL BES MELDE ALLE MISTENKTE BIVIRKNINGER 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. HVA ER YESCARTA ELLER TECARTUS.....	5
4. VIKTIGE PUNKTER Å VURDERE FØR DU ADMINISTRERER YESCARTA ELLER TECARTUS.....	6
5. VEILEDNING OM BEHANDLING AV CYTOKINFRIGJØRINGSSYNDROM.....	7
6. VEILEDNING OM BEHANDLING AV NEUROLOGISKE BIVIRKNINGER.....	10
7. OVERVÅKING ETTER YESCARTA- ELLER TECARTUS-INFUSJON.....	13
8. PASIENTRÅDGIVNING.....	14
9. OPPFØLGING AV RISIKOEN FOR SEKUNDÆR MALIGNITET AV T-CELLEOPPRINNELSE.....	14
10. RAPPORTERING AV BIVIRKNINGER.....	15
11. REFERANSER.....	15

LISTE OVER TABELLER

TABELL 1 TEGN OG SYMPTOMER FORBUNDET MED CRS.....	7
TABELL 2 YESCARTA CRS-INSIDENS, TID TIL UTBRUDD OG VARIGHET.....	7
TABELL 3 TECARTUS CRS-INSIDENS, TID TIL UTBRUDD OG VARIGHET.....	7
TABELL 4 GRADERING AV CRS (EKSKLUDERT NEUROLOGISKE BIVIRKNINGER).....	8
TABELL 5 KATEGORIER AV ALVORLIGHETSGRAD OG BEHANDLING AV CRS.....	9
TABELL 6 TEGN OG SYMPTOMER FORBUNDET MED NEUROLOGISKE BIVIRKNINGER.....	10
TABELL 7 YESCARTA NEUROLOGISKE BIVIRKNINGER: INSIDENS, TID TIL UTBRUDD OG VARIGHET....	10
TABELL 8 TECARTUS NEUROLOGISKE BIVIRKNINGER: INSIDENS, TID TIL UTBRUDD OG VARIGHET ...	10
TABELL 9 KATEGORIER OG BEHANDLING AV NEUROLOGISKE BIVIRKNINGER/ICANS.....	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 nevrotoksisitetssyndrom
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).
- Voksne pasienter fra 26 års alder med residivert eller refraktært B-celleforstadie akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).

Europakommisjonen godkjente Yescarta og Tecartus 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 nevrologiske bivirkninger, også kjent som immuneffektorcelleassosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS).

Yescarta og Tecartus, 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 legemiddel-mangelkatalogen til det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), må egne 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. I tillegg kan pasienter som behandles med disse to celleterapiene fra Kite utvikle sekundære maligniteter av T-celleopprinnelse, og skal derfor overvåkes resten av livet. Denne veiledningen gir informasjon om aktuelle prøver som kan sendes inn for ytterligere undersøkelser. Disse prøvene vil bli brukt til å undersøke om T-celle-maligniteten skyldes innsettingsmutagenese som følge av behandling med celleterapi fra Kite.

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 andre risikoer og bivirkninger. Disse kan søkes opp på www.dmp.no.

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.

Les opplæringsmaterialet for helsepersonell før forskrivning av Yescarta og/eller Tecartus, dette kan søkes opp på Felleskatalogen.no. Det vil hjelpe deg til å:

- Identifisere pasienter med CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger/ICANS og lære viktigheten av å ekskludere alternative årsaker
- Gradere alvorlighetsgraden av CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger/ICANS og behandle disse bivirkningene på riktig måte, som vist i denne veiledningen
- Bruke PAC til pasienter
- Påse at bivirkninger meldes og på riktig måte
- Påse at pasienter overvåkes resten av livet for T-celle-maligniteter, og i tilfelle en malignitet av T-celleopprinnelse oppstår, ta kontakt med Kite for å diskutere aktuelle pasientprøver som skal sendes inn for ytterligere undersøkelser.

3. 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.

4. 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. Minst 1 dose per pasient av tocilizumab, en interleukin-6 (IL-6)-reseptorhemmer, må være på stedet og tilgjengelig for administrasjon før Yescarta- eller Tecartus-infusjon. 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 legemiddelangelkatalogen til det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), må behandlingsstedet ha tilgang til egnede alternative tiltak i stedet for tocilizumab for behandling av CRS.
- Pasienten må overvåkes daglig for tegn og symptomer på potensiell CRS, neurologiske hendelser og annen toksisitet de første 7 dagene etter infusjon med Yescarta eller Tecartus. Leger kan vurdere sykehusinnleggelse de første 7 dagene eller ved første tegn eller symptomer på CRS og/eller neurologiske hendelser. Etter de første 7 dagene etter infusjonen med Yescarta eller Tecartus skal pasienten overvåkes i henhold til legens vurdering.
- Pasientene må oppholde seg i nærheten av 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

5. VEILEDNING OM BEHANDLING AV CYTOKINFRIGJØRINGSSYNDROM

Tabell 1. Tegn og symptomer forbundet med CRS

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

Forkortelser: CRS = cytokinfrigjøringssyndrom

Yescarta

Sikkerhetsdataene beskrevet nedenfor er fra totalt 397 voksne pasienter behandlet med Yescarta i tre multisenter, pivotale kliniske studier (ZUMA-1, ZUMA-5 og ZUMA-7). Tabell 2 oppsummerer CRS-insidens, tid til utbrudd og varighet for Yescarta.

Tabell 2. Yescarta CRS-insidens, tid til utbrudd og varighet

Studie	CRS-insidens	Insidens av CRS \geq grad 3	Median tid til utbrudd	Gjennomsnittlig varighet
ZUMA-1 og ZUMA-7	92 %	8 %	3 dager (område: 1 til 12 dager)	7 dager (område: 2 til 58 dager)
ZUMA-5	77 %	6 %	4 dager (område: 1 til 11 dager)	6 dager (område: 1 til 27 dager)

Tecartus

Sikkerhetsdataene beskrevet nedenfor er fra totalt 182 pasienter behandlet med Tecartus i to multisenter, pivotale kliniske studier (ZUMA-2 og ZUMA-3). Tabell 3 oppsummerer CRS-insidens, tid til utbrudd og varighet for Tecartus.

Tabell 3. Tecartus CRS-insidens, tid til utbrudd og varighet

Studie	CRS-insidens	Insidens av CRS \geq grad 3	Median tid til utbrudd	Gjennomsnittlig varighet
ZUMA-2 og ZUMA-3	91 %	20 %	3 dager (område: 1 til 13 dager)	9 dager (område: 1 til 63 dager)

Yescarta og Tecartus

De 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 organdysfunksjon (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. Evaluering med tanke på HLH/MAS skal vurderes hos pasienter med alvorlig eller ikke-responderende CRS.

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 5 for flere detaljer).

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.

Tabell 4 beskriver graderingen av CRS i henhold til Lee-kriteriene*:

Tabell 4. 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 organtoksisitet
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 organtoksisitet eller grad 4 transaminitt
Grad 4	Livstruende symptomer Behov for respirator eller CVVHD eller grad 4 organtoksisitet (ekskludert transaminitt)

*Lee 2014

Forkortelser: CRS = cytokinfrigjøringsyndrom, CVVHD = kontinuerlig venovenøs hemodialyse

Tabell 5. 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 • Vurder utføring av ekkokardiogram for å vurdere hjertefunksjonen 	<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.

6. VEILEDNING OM BEHANDLING AV NEUROLOGISKE BIVIRKNINGER

Tabell 6. Tegn og symptomer forbundet med neurologiske bivirkninger

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

Yescarta

Tabell 7 oppsummerer neurologiske bivirkninger av Yescarta. Sikkerhetsdataene beskrevet nedenfor er fra totalt 397 voksne pasienter behandlet med Yescarta i tre multisenter, pivotale kliniske studier (ZUMA-1, ZUMA-5 og ZUMA-7).

Tabell 7. Yescarta neurologiske bivirkninger: Insidens, tid til utbrudd og varighet

Studie	Insidens av neurologiske bivirkninger	Insidens av neurologiske bivirkninger \geq grad 3	Median tid til utbrudd	Median varighet
ZUMA-1 og ZUMA-7	63 %	25 %	6 dager (område: 1 til 133 dager)	10 dager
ZUMA-5	57 %	16 %	7 dager (område: 1 til 177 dager)	14 dager

Tecartus

Tabell 8 oppsummerer neurologiske bivirkninger av Tecartus. Sikkerhetsdataene beskrevet nedenfor er fra totalt 182 pasienter behandlet med Tecartus i to multisenter, pivotale kliniske studier (ZUMA-2 og ZUMA-3).

Tabell 8. Tecartus neurologiske bivirkninger: Insidens, tid til utbrudd og varighet

Studie	Insidens av neurologiske bivirkninger	Insidens av neurologiske bivirkninger \geq grad 3	Median tid til utbrudd	Median varighet
ZUMA-2 og ZUMA-3	69 %	32 %	7 dager (område: 1 til 262 dager)	12 dager (område: 1 til 708 dager)

Yescarta og Tecartus

Det er begrenset erfaring med Yescarta og Tecartus hos pasienter med lymfomer som omfatter sentral-nervesystemet (CNS). Pasienter med tidligere CNS-sykdommer som krampeanfall eller cerebrovaskulær iskemi kan ha økt risiko.

Det er utviklet behandlingsalgoritmer for å lindre de neurologiske bivirkningene som pasienter som får en av de to celleterapiene fra Kite opplever (se tabell 9 for flere detaljer).

Tabell 9. Kategorier og behandling av neurologiske bivirkninger/ICANS

Neurologiske bivirkninger (graderingsvurdering CTCAE 4.03)	Støttebehandling	Samtidig CRS ^c	Ingen samtidig CRS ^d	Oppfølging
<p>Grad 1</p> <p>Eksempler inkluderer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Somnolens - lett døsighet 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	<p><u>Ingen bedring</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fortsett med støttebehandling
<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 deksametason^a 10 mg i.v. hver 6. time • 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

Tabell 9. 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 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 immunsuppressiva

a Eller tilsvarende metylprednisolondose (1 mg/kg)

b Tilsvarende dose av deksametason er 188 mg/dag.

c 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.

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 nevrotoksisitetssyndrom, i.v. = intravenøs, MR = magnetisk resonans.

7. OVERVÅKING ETTER YESCARTA- ELLER TECARTUS-INFUSJON

Anbefalinger for behandling etter Yescarta- eller Tecartus-infusjon:

- Pasienter må overvåkes daglig de første 7 dagene etter infusjon for tegn og symptomer på potensielt CRS, neurologiske hendelser og annen toksisitet.
- Leger skal vurdere sykehusinnleggelse de første 7 dagene eller ved første tegn eller symptomer på CRS og/eller neurologiske hendelser.
- Etter de første 7 dagene etter infusjonen skal pasienten overvåkes i henhold til legens vurdering.
- Før pasienten utskrives må legen gi relevant opplæring og rådgivning til pasienten og familie/ omsorgsperson om tegn og symptomer på CRS og neurologiske bivirkninger, for å påse at de er i stand til å identifisere dem raskt (se punkt 8 om pasientrådgivning).
- Pasienter må oppholde seg i nærheten av det kvalifiserte behandlingsstedet i minst 4 uker etter infusjon slik at de kan overvåkes for tegn og symptomer på CRS og neurologiske bivirkninger.
- Hvis pasienten 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?		
Blir 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?		

8. PASIENTRÅDGIVNING

Fortell pasienten om risikoen for CRS og nevrologiske bivirkninger. Tidlig diagnose og riktig behandling av CRS og nevrologiske 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 nevrologiske bivirkninger, som inkluderer:

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

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 må pasientene oppholde seg i nærheten av et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker for overvåking av tegn og symptomer på CRS eller nevrologiske bivirkninger.

9. OPPFØLGING AV RISIKOEN FOR SEKUNDÆR MALIGNITET AV T-CELLEOPPRINNELSE

Pasienter som behandles med celleterapi fra Kite kan utvikle sekundære maligniteter av T-celleopprinnelse, potensielt på grunn av innsettingsmutagenese, og skal overvåkes resten av livet.

Dersom en malignitet av T-celleopprinnelse oppstår, skal Kite kontaktes for å få instruksjoner om hvordan pasientprøver skal sendes inn for undersøkelser. Du kan kontakte Kite Medical Information: nordics.medinfo@gilead.com.

Kite vil gi deg informasjon og veiledning med hensyn til pasientens informerte samtykke og hvilke opplysninger du kan bli bedt om (f.eks. sykehistorie, behandlingsutfall, tidligere og nye molekylære analyser, histopatologi, cytogenetikk og/eller flowcytometri-rapporter). Pasientprøver kan omfatte følgende:

- blod (perifere mononukleære blodceller)
- formalinfiksert, parafininnstøpt tumorbiopsi
- benmargsbiospi
- formalinfiksert, parafininnstøpt tumorbiopsi
- benmargsbiospi eller DNA.
- benmargspirat

Disse prøvene vil bli brukt til å undersøke om T-celle-maligniteten skyldes innsettingsmutagenese som følge av behandling med celleterapi fra Kite.

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. (e-postadresse for rapportering: Safety_FC@gilead.com) 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.

11. 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.

