

 **YESCARTA[®]** ▼
(axikabtagenciloleucel) infusionsvätska,
dispersion

 **TECARTUS[®]** ▼
(brexukabtagen-autoleucel) infusionsvätska,
dispersion

Viktig säkerhetsinformation för hälso- och
sjukvårdspersonal om riskerna för:

- cytokinfrisättningssyndrom
- allvarliga neurologiska biverkningar
- sekundär malignitet av T-cellsursprung

▼ DETTA LÄKEMEDEL ÄR FÖREMÅL FÖR UTÖKAD ÖVERVAKNING.
DETTA KOMMER ATT GÖRA DET MÖJLIGT ATT SNABBT IDENTIFIERA
NY SÄKERHETSINFORMATION. HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSPERSONAL
UPPMANAS ATT RAPPORTERA VARJE MISSTÄNKT BIVERKNING.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	2
FÖRTECKNING ÖVER TABELLER.....	2
FÖRTECKNING ÖVER FÖRKORTNINGAR OCH DEFINITIONER AV BEGREPP	3
1. INDIKATIONER	4
2. SYFTET MED UTBILDNINGSMATERIALET FÖR YESCARTA ELLER TECARTUS	5
3. VAD ÄR YESCARTA ELLER TECARTUS	5
4. VIKTIGT ATT TÄNKA PÅ INNAN DU ADMINISTRERAR YESCARTA ELLER TECARTUS	6
5. VÄGLEDNING FÖR HANTERING AV CYTOKINFRISÄTTNINGSSYNDROM	7
6. VÄGLEDNING FÖR HANTERING AV NEUROLOGISKA BIVERKNINGAR	10
7. ÖVERVAKNING EFTER INFUSION AV YESCARTA ELLER TECARTUS	12
8. PATIENTRÅDGIVNING.....	13
9. UPPFÖLJNING OM RISKEN FÖR SEKUNDÄR MALIGNITET AV T-CELLSURSPRUNG	13
10. RAPPORTERING AV BIVERKNINGAR.....	14
11. REFERENSER	14

FÖRTECKNING ÖVER TABELLER

TABELL 1 TECKEN OCH SYMTOM SOM FÖRKNIPPAS MED CRS	7
TABELL 2 YESCARTA CRS FÖREKOMST, TID TILL DEBUT OCH VARAKTIGHET	7
TABELL 3 TECARTUS CRS FÖREKOMST, TID TILL DEBUT OCH VARAKTIGHET	7
TABELL 4 CRS-GRADERING (EXKLUSIVE NEUROLOGISKA BIVERKNINGAR).....	8
TABELL 5 KATEGORIER AV SVÅRIGHETSGRAD AV CRS OCH HANTERING AV DESSA	9
TABELL 6 TECKEN OCH SYMTOM SOM FÖRKNIPPAS MED NEUROLOGISKA BIVERKNINGAR	10
TABELL 7 YESCARTA NEUROLOGISKA BIVERKNINGAR: FÖREKOMST, TID TILL DEBUT OCH VARAKTIGHET	10
TABELL 8 TECARTUS NEUROLOGISKA BIVERKNINGAR: FÖREKOMST, TID TILL DEBUT OCH VARAKTIGHET	10
TABELL 9 GRADERING OCH HANTERING AV NEUROLOGISKA BIVERKNINGAR/ICANS.....	11

FÖRTECKNING ÖVER FÖRKORTNINGAR OCH DEFINITIONER AV BEGREPP

Förkortning/Term	Definition/förklaring
ALL	Akut lymfatisk leukemi
BTK	Brutons tyrosinkinashämmare
CNS	Centrala nervsystemet
CRS	Cytokinfrisättningssyndrom (Cytokine release syndrome)
DLBCL	Diffust storcelligt B-cellslymfom
FL	Follikulärt lyfom
HCP	Hälso-och sjukvårdspersonal
HGBL	Höggradigt B-cellslymfom
HLH/MAS	Hemofagocyterande lymfohistiocytos/makrofagaktiverandesyndrom
ICANS	Immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom
MCL	Mantelcellslymfom
PAC	Patientkort för nödsituationer
PMBCL	Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom
RMM	Riskminimeringsåtgärder
SmPC	Produktresumé

I. INDIKATIONER

Yescarta (axikabtagenciloleucel) är avsedd för behandling av:

- Vuxna patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och höggradigt B-cellslymfom (HGBL) som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi.
- Vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt (r/r) diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller flera linjer av systemisk terapi.
- Vuxna patienter med r/r follikulärt lymfom (FL) efter tre eller fler linjer av systemisk terapi.

Tecartus (brexukabtagen-autoleucel) är avsedd för behandling av:

- Vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) efter två eller fler linjers systemisk behandling med bland annat en Brutons tyrosinkinashämmare (BTK-hämmare).
- Vuxna patienter 26 år och äldre med recidiverande eller refraktär B-cellsprekursor akut lymfatisk leukemi (ALL).

EU-kommissionen godkände Yescarta och Tecartus med ytterligare riskminimeringsåtgärder för att säkerställa att nyttan överväger riskerna. Yescarta och Tecartus administrering kan leda till svåra, livshotande och dödliga reaktioner såsom cytokinfrisättningssyndrom (CRS) och allvarliga neurologiska biverkningar, även känt som immuneffektorcellsassocierat neurotoxicitetssyndrom (ICANS).

Yescarta och Tecartus, hädanefter benämnda som Cellbaserade läkemedel från Kite, kommer endast att tillhandahållas till sjukhus och associerade kliniker som är kvalificerade och endast om vårdpersonalen som är involverad i behandlingen av en patient har genomfört utbildning på utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal och har direkt tillgång till tocilizumab. Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, måste behandlingsenheten ha tillgång till lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab för att kunna behandla CRS.

För att minska säkerhetsriskerna i samband med behandling med dessa två cellbaserade läkemedel från Kite måste behandlingsenheterna vara specifikt kvalificerade innan de beställer Yescarta eller Tecartus.

2. SYFTET MED UTBILDNINGSMATERIALET FÖR YESCARTA ELLER TECARTUS

Denna vägledning är avsedd att ge information om allvarliga biverkningar såsom CRS och allvarliga neurologiska biverkningar/ICANS som förknippas med behandling med någon av dessa två cellbaserade läkemedel från Kite, inklusive vägledning om övervakning avseende CRS och neurologiska biverkningar/ICANS samt rapportering av biverkningar. Därutöver kan patienter som behandlas med dessa två läkemedel från Kite utveckla sekundära maligniteter av T-cellsursprung och bör därför övervakas under hela livstiden. Denna vägledning kommer att informera om lämpliga prover som kan skickas för vidare undersökning. Dessa prover kommer att användas för att testa om T-cells maligniteten beror på insertionsmutagenes till följd av behandling med cellterapiprodukterna.

Utbildningsmaterialet kommer att fokusera på hur man hanterar symtom som förknippas med CRS och allvarliga neurologiska biverkningar. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Alla patienter eller deras vårdnadshavare måste få ett varningskort (patientkort för nödsituationer) för nödsituationer av hälso- och sjukvårdspersonalen för att informera dem om symtomen på CRS och allvarliga neurologiska biverkningar/ICANS, och nödvändigheten i att omedelbart rapportera symtom till den behandlande läkaren. Hälso- och sjukvårdspersonal bör också informera sina patienter om att alltid ha med sig varningskortet för nödsituationer och visa det för all hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar dem.

Läs hela produktresumén och bipacksedeln för Yescarta och/eller Tecartus för en mer detaljerad beskrivning av andra risker och biverkningar.

Informationen i vägledningen tillhandahålls av Kite, ett Gilead-företag (nedan kallat Kite) för hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar patienter som får någon av dessa två cellbaserade behandlingar från Kite.

Läs detta utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal före ordination av Yescarta och/eller Tecartus. Detta gör det möjligt för dig att:

- Identifiera patienter med CRS och allvarliga neurologiska biverkningar/ICANS och lära dig vikten av att utesluta alternativa orsaker
- Bedöma svårighetsgraden av CRS och allvarliga neurologiska biverkningar/ICANS och hantera dessa biverkningarna på lämpligt sätt, enligt denna vägledning
- Använda patientens varningskort (patientkortet för nödsituationer (PAC))
- Säkerställa att biverkningar rapporteras på rätt sätt

Säkerställa att patienterna kontrolleras under resten av livet avseende sekundära maligniteter av T-cellsursprung. Och om en malignitet av T-cellsursprung skulle uppstå ska företaget kontaktas för att få anvisningar om patientprover som ska skickas för vidare undersökning.

3. VAD ÄR YESCARTA ELLER TECARTUS

Yescarta och Tecartus är genetiskt modifierade, autologa immunterapiprodukter med T-celler, som binder till cancerceller som uttrycker CD19 och till normala B-celler. Efter koppling av T-cellerna med anti-CD19 chimär antigenreceptor till CD19-uttryckande målceller, aktiverar de CD28-samstimulerande domänerna och CD3-zeta-signalerande domänerna nedströms signalkaskader som leder till T-cellsaktivering, proliferation, förvärv av effektorfunktioner och sekretion av inflammatoriska cytokiner och kemokiner. Denna sekvens av händelser leder till apoptos och nekros av CD19-uttryckande målceller.

4. VIKTIGT ATT TÄNKA PÅ INNAN DU ADMINISTRERAR YESCARTA ELLER TECARTUS

- För att minska säkerhetsriskerna vid behandling med dessa två cellbaserade läkemedelsbehandlingar från Kite måste behandlingsenheterna vara specifikt kvalificerade innan de beställer Yescarta eller Tecartus. Som en del av kvalificeringsprocessen kommer hälso- och sjukvårdspersonal bli tränade på utbildningsmaterialet. Behandlingscentret är ansvarig för att träning ges till lämplig personal.
- Dessa två cellbaserade behandlingar från Kite måste administreras i en kvalificerad klinisk miljö. Minst 1 dos per patient av tocilizumab, en interleukin-6- (IL-6) receptorhämmare, måste finnas på behandlingscentret tillgängligt för administration före infusion av Yescarta eller Tecartus. Det kvalificerade behandlingscentret måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, måste behandlingsenheten ha tillgång till lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab för att kunna behandla CRS.
- Patienter måste övervakas dagligen under de 7 första dagarna efter infusion av Yescarta eller Tecartus, för tecken och symtom på potentiellt CRS, neurologiska biverkningar och andra toxiciteter. Läkare kan överväga intagning på sjukhus under de första 7 dagarna eller vid de första tecknen eller symtomen på CRS och/eller neurologiska biverkningar. Efter de första 7 dagarna efter infusionen av Yescarta eller Tecartus ska patienten övervakas enligt läkarens bedömning.
- Patienter måste stanna kvar i närheten av en kvalificerad behandlingsenhet i minst 4 veckor efter infusionen.
- Europeiska gruppen för Blod och Märgtransplantation (EBMT) upprätthåller ett register för uppföljning av patienter som fått Yescarta eller Tecartus. Ytterligare information kan erhållas från:
registryhelpdesk@ebmt.org.
 - Syftet med registret är att samla långsiktiga data om Yescarta och Tecartus. Sådan data är viktig för att få bättre kunskap om säkerheten och effekten för dessa produkter.
 - Inklusion av data i registret ersätter inte skyldigheten att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, webbplats: www.lakemedelsverket.se.

På grund av riskerna som förknippas med dessa två cellbaserade läkemedelsbehandlingar från Kite ska infusionen skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd:

- Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapier.
- Aktiv okontrollerad infektion eller inflammatorisk sjukdom.
- Aktiv transplanterat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host-disease)

Yescarta eller Tecartus ska inte administreras innan dessa tillstånd har upphört.

5. VÄGLEDNING FÖR HANTERING AV CYTOKINFRISÄTTNINGSSYNDROM

Tabell 1. Tecken och symtom som förknippas med CRS

CYTOKINFRISÄTTNINGSSYNDROM (CRS)	
Alla organ kan påverkas av CRS. Följande är vanliga tecken och symtom:	
Pyrexia	Frossa
Trötthet	Nedsatt njurfunktion
Hjärtsvikt	Huvudvärk
Takykardi	Diffust obehag
Hjärtarytmier	Transaminiter
Dyspné	Illamående
Hypoxi	Diarré
Kapillärläckagesyndrom	Hypotoni
Hjärtstillestånd	Takypné

Yescarta

Säkerhetsuppgifterna som beskrivs i detta avsnitt är från totalt 397 vuxna patienter som behandlats med Yescarta i tre pivotala kliniska multicenterstudier (ZUMA-1, ZUMA-5 och ZUMA-7). Tabell 2 sammanfattar förekomsten av CRS, tid till debut samt varaktigheten för Yescarta.

Tabell 2. Yescarta CRS förekomst, tid till debut och varaktighet

Studie	CRS-incidens	CRS ≥ Grad 3 incidens	Mediantid till debut	Genomsnittlig varaktighet
ZUMA-1 och ZUMA-7	92 %	8 %	3 dagar (intervall: 1 till 12 dagar)	7 dagar (intervall: 2 till 58 dagar)
ZUMA-5	77 %	6 %	4 dagar (intervall: 1 till 11 dagar)	6 dagar (intervall: 1 till 27 dagar)

Tecartus

Säkerhetsuppgifterna som beskrivs i detta avsnitt är från totalt 182 patienter som behandlats med Tecartus i två pivotala kliniska multicenterstudier (ZUMA-2 och ZUMA-3). Tabell 3 sammanfattar förekomsten av CRS, tid till debut samt varaktigheten för Tecartus.

Tabell 3. Tecartus CRS förekomst, tid till debut och varaktighet

Studie	CRS-incidens	CRS ≥ Grad 3 incidens	Mediantid till debut	Genomsnittlig varaktighet
ZUMA-2 och ZUMA-3	91 %	20 %	3 dagar (intervall: 1 till 13 dagar)	9 dagar (intervall: 1 till 63 dagar)

Yescarta och Tecartus

De två cellbaserade behandlingarna från Kite får inte administreras till patienter med aktiva infektioner eller inflammatorisk sjukdom förrän dessa tillstånd har gått över. För diagnos av CRS måste alternativa orsaker till systemisk inflammatorisk reaktion uteslutas, inklusive infektion. Vid febril neutropeni bör man utvärdera för infektion och behandla med bredspektrumantibiotika, vätska och annan understödande behandling, enligt medicinska indikationer.

CRS har varit känt för att förknippas med slutorgandysfunktion (t.ex. lever, njurar, hjärta och lungor). Dessutom kan förvärring av underliggande organpatologier förekomma vid CRS. Patienter med medicinskt signifikant hjärtdysfunktion ska behandlas enligt gängse riktlinjer för intensivvård och åtgärder som ekokardiografi ska övervägas. Utvärdering för hemofagocyterande lymfohistiocytos/makrofagaktiverande syndrom, HLH/MAS, ska övervägas hos patienter med svår eller icke-responsiv CRS.

Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra vissa av de CRS-symtom som patienter som behandlas med någon av dessa två cellbaserade behandlingar från Kite upplever, (se tabell 5 för ytterligare information).

Yescarta och Tecartus fortsätter att expandera och är persistent efter administrering av tocilizumab och kortikosteroider. Tumörnekrosfaktorantagonister rekommenderas inte för behandling av CRS förknippat med dessa två cellbaserade behandlingar från Kite.

Tabell 4 beskriver graderingen av CRS enligt Lees kriterier*:

Tabell 4. CRS-gradering (exklusive neurologiska biverkningar)

Lees gradering	Symtom
Grad 1	Symtomen kräver endast symtomatisk behandling (t.ex. feber, illamående, trötthet, huvudvärk, myalgi, diffust obehag)
Grad 2	Symtomen kräver och svarar på måttlig intervention, syrgaskrav < 40 % FiO ₂ eller hypotoni som svarar på vätskebehandling eller låg dos av en vasopressor eller Grad 2 organotoxicitet
Grad 3	Symtomen kräver och svarar på aggressiv intervention, syrgaskrav ≥ 40 % FiO ₂ eller hypotoni som kräver en hög dos eller flera vasopressorer eller Grad 3 organotoxicitet eller Grad 4 transaminitt
Grad 4	Livshotande symtom Kräver ventilatorsupport eller kontinuerlig veno-venös hemodialys eller Grad 4 organotoxicitet (exklusive transaminitt)

* Lee D 2014

Förkortningar: CRS = Cytokinfri sättnings syndrom; CVVHD = Kontinuerlig veno-venös hemodialys

Tabell 5. Kategorier av svårighetsgrad av CRS och hantering av dessa

CRS-grad ^a	Understödjande behandling	Tocilizumab ^b	Kortikosteroider	Uppföljning
Grad 1 Symtomen kräver endast symtomatisk behandling (t.ex. feber, illamående, trötthet, huvudvärk, myalgi, diffust obehag)	- Understödjande behandling enligt gängse riktlinjer - Övervaka neurologisk status noggrant	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	<u>Ingen förbättring efter 24 timmar:</u> Tocilizumab 8 mg/kg i.v. under 1 timme (får inte överstiga 800 mg)
Grad 2 - Symtomen kräver och svarar på måttlig intervention - Syrekrav på < 40 % FiO₂ eller hypotoni som svarar på vätskor eller låg dos av en vasopressor eller Grad 2 organotoxicitet	- Kontinuerlig hjärtelemetri och pulsoxiometri enligt medicinska indikationer - Bolus med i.v. vätskor för hypotoni med 0,5 till 1,0 liter isotona vätskor - Vasopressorstöd för hypotoni som inte svarar på i.v.-vätskor - Extra syrgas enligt medicinska indikationer	- Tocilizumab 8 mg/kg i.v. under 1 timme (får inte överstiga 800 mg) - Upprepa tocilizumab var 8:e timme vid behov, om patienten inte svarar på intravenös vätska eller ökad extra syrgas. Begränsa till högst 3 doser under en 24 timmars period. Totalt högst 4 doser. Om det inte sker någon klinisk förbättring av tecken och symtom på CRS, eller om inget behandlingssvar erhålls efter den andra dosen av tocilizumab eller efterföljande doser, ska alternativa behandlingsåtgärder mot CRS övervägas. Vid förbättring ska tocilizumab sättas ut	Hantera enligt Grad 3 om ingen förbättring inom 24 timmar efter insättande av tocilizumab	<u>Förbättring</u> - Hantera enligt ovan - Om behandling med kortikosteroider inletts: Fortsätt med kortikosteroider tills symtomen är Grad 1 eller lägre, trappa sedan ned <u>Ingen förbättring</u> - Hantera enligt nedan
Grad 3 - Symtomen kräver och svarar på aggressiv intervention - Syrgaskrav ≥ 40 % FiO₂ eller hypotoni som kräver en hög dos av eller flera vasopressorer, eller Grad 3 organotoxicitet eller Grad 4 transamininit	- Hantering i övervakad vårdavdelning eller intensivvårdsavdelning - Överväg att utföra ett ekokardiogram för att bedöma hjärtfunktion	• Per Grad 2	Metylprednisolon 1 mg/kg i.v. 2 gånger dagligen eller motsvarande dexametason (t.ex. 10 mg i.v. var 6:e timme)	<u>Förbättring</u> - Hantera enligt ovan - Fortsätt med kortikosteroider tills symtomen är Grad 1 eller lägre, trappa sedan ned <u>Ingen förbättring</u> - Hantera enligt nedan
Grad 4 - Livshotande symtom - Krav på ventilatorsupport eller kontinuerlig veno-venös hemodialys (CVVHD) - Grad 4 organotoxicitet (exklusive transamininit)	- Per Grad 3 - Mekanisk ventilation och/eller njurersättningsbehandling kan krävas	• Per Grad 2	Hög dos kortikosteroider: metylprednisolon 1000 mg/dag i.v. i 3 dagar	<u>Förbättring</u> - Hantera enligt ovan - Fortsätt med kortikosteroider tills symtomen är Grad 1 eller lägre, trappa sedan ned <u>Ingen förbättring</u> - Överväg att lägga till alternativa immun-supprimerande medel

^a (Lee 2014)

^b Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, måste behandlingsenheten ha tillgång till lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab för att kunna behandla CRS.

Förkortningar: CRS = Cytokinfri sättnings syndrom; CVVHD = Kontinuerlig veno-venös hemodialys i.v. = intravenös

6. VÄGLEDNING FÖR HANTERING AV NEUROLOGISKA BIVERKNINGAR

Tabell 6. Tecken och symtom som förknippas med neurologiska biverkningar

NEUROLOGISKA BIVERKNINGAR	
Följande är vanliga tecken och symtom:	
Kramper	Ataxi
Sömnhighet	Minnesnedsättning
Huvudvärk	Förändringar i psykisk status
Förvirring	Hallucinationer
Agitation	Minskad medvetandegrad
Talstörningar	Delirium
Tremor	Dysmetri
Encefalopati	

Yescarta

Tabell 7 sammanfattar de neurologiska biverkningarna för Yescarta; uppgifterna som beskrivs i detta avsnitt är från totalt 397 vuxna patienter som behandlats med Yescarta i tre pivotala kliniska multicenterstudier (ZUMA-1, ZUMA-5 och ZUMA-7).

Tabell 7. Yescarta neurologiska biverkningar: Förekomst, tid till debut och varaktighet

Studie	Neurologiska biverkningar incidens	Neurologiska biverkningar $\geq$ Grad 3 incidens	Mediantid till debut	Medianvaraktighet
ZUMA-1 och ZUMA-7	63 %	25 %	6 dagar (intervall: 1 till 133 dagar)	10 dagar
ZUMA-5	57 %	16 %	7 dagar (intervall: 1 till 177 dagar)	14 dagar

Tecartus

Tabell 8 sammanfattar de neurologiska biverkningarna för Tecartus; uppgifterna som beskrivs i detta avsnitt är från totalt 182 patienter som behandlats med Tecartus i två pivotala kliniska multicenterstudier (ZUMA-2 och ZUMA-3).

Tabell 8. Tecartus neurologiska biverkningar: Förekomst, tid till debut och varaktighet

Studie	Neurologiska biverkningar incidens	Neurologiska biverkningar $\geq$ Grad 3 incidens	Mediantid till debut	Medianvaraktighet
ZUMA-2 och ZUMA-3	69 %	32 %	7 dagar (intervall: 1 till 262 dagar)	12 dagar (intervall: 1 till 708 dagar)

Yescarta och Tecartus

Det finns begränsad erfarenhet med Yescarta och Tecartus hos patienter med lymfom som involverar centrala nervsystemet (CNS). Patienter med en historik av CNS-störningar, såsom kramper eller cerebrovaskulär ischemi, kan löpa ökad risk. Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra de neurologiska biverkningarna som patienter som behandlas med någon av dessa två cellbaserade behandlingar från Kite upplever (se tabell 9 för ytterligare information).

Tabell 9. Gradering och hantering av neurologiska biverkningar/ICANS

Neurologiska biverkningar (Graderingsbedömning CTCAE 4.03)	Understödjande behandling	Samtidig CRS ^c	Icke-samtidig CRS ^d	Uppföljning
Grad 1 Exempel innefattar: • Lindrig somnolens, dåsighet eller sömnhighet • Förvirring/lindrig desorientering • Encefalopati/lindrig begränsning av dagliga aktiviteter • Dysfasi – som inte försämrar förmågan att kommunicera	• Understödjande behandling enligt gängse riktlinjer • Noggrann övervakning av neurologisk status • Överväg profylaktisk icke-sederande antiepileptika. t.ex. levetiracetam	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	<u>Ingen förbättring</u> • Fortsätt understödjande behandling
Grad 2 Exempel innefattar: • Måttlig somnolens, begränsning av instrumentella dagliga aktiviteter • Förvirring/måttlig desorientering • Encefalopati/lindrig begränsning av instrumentella dagliga aktiviteter • Dysfasi/måttlig försämring av förmågan att kommunicera spontant • Kramper	• Kontinuerlig hjärttelemetri och pulsoximetri enligt medicinska indikationer • Noggrann neurologisk övervakning med regelbundna neurologiska undersökningar, som ska inkludera funduskopi och mått på kognition och medvetandenivå. Överväg neurologisk konsultation • Utför bildtagning av hjärnan (t.ex. MRT), EEG och lumbalpunktion (med öppningstryck) om inga kontra-indikationer föreligger • Överväg profylaktisk icke-sederande antiepileptika t ex levetiracetam	• Tocilizumab 8 mg/kg i.v. under 1 timme (får inte överstiga 800 mg) • Upprepa tocilizumab var 8:e timme vid behov om patienten inte svarar på intravenös vätska eller ökad extra syrgas. Högst 3 doser under en 24-timmars period. Högst 4 doser totalt om det inte sker någon klinisk förbättring av tecken och symtom på CRS • Om ingen förbättring inom 24 timmar efter att tocilizumab satts in, administrera dexametason^a 10 mg intravenöst var 6:e timme. Om förbättring sker avsluta tocilizumab	• Dexametason 10 mg i.v. var 6:e timme	<u>Förbättring</u> • Hantera enligt ovan. • Fortsätt med dexametason tills symtomen är Grad 1 eller lägre, trappa sedan ned <u>Ingen förbättring</u> • Hantera som nedan
Grad 3 Exempel innefattar: • Somnolens-slöhet eller stupor • Förvirring/svår desorientering • Encefalopati – som begränsar egenvård, och allmänna dagliga aktiviteter • Dysfasi/svår receptiv eller expressiv karaktär; försämrad förmåga att läsa, skriva eller kommunicera förståeligt	• Per Grad 2 • Inläggning på övervakad vårdavdelning eller intensivvårdsavdelning	• Administrera tocilizumab per Grad 2 • Administrera dessutom dexametason 10 mg i.v. var 6:e timme^a	• Dexametason 10 mg i.v. var 6:e timme^a	<u>Förbättring</u> • Hantera enligt ovan • Fortsätt med dexametason tills symtomen är Grad 1 eller lägre, trappa sedan ned <u>Ingen förbättring</u> • Hantera som nedan
Grad 4 • Livshotande konsekvenser • Brådskande intervention krävs • Krav på mekanisk ventilation • Överväg cerebralt ödem	• Per Grad 3 • Mekanisk ventilation kan behövas	• Administrera tocilizumab per Grad 2 • Administrera dessutom metylprednisolon^b 1000 mg/dag i.v. i 3 dagar	• Administrera metylprednisolon^b 1000 mg/dag i.v. i 3 dagar	<u>Förbättring</u> • Hantera enligt ovan • Fortsätt med metylprednisolon tills symtomen är Grad 1 eller lägre, trappa sedan ned <u>Ingen förbättring</u> • Överväg alternatva immunsupprimerande medel

^a Eller motsvarande metylprednisolondos (1 mg/kg).

^b Likvärdig dos dexametason är 188 mg/dag.

^c Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, måste behandlingsenheten ha tillgång till lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab för att kunna behandla CRS.

^d Icke samtidig CRS: Tocilizumab ej indicerat.

Förkortningar:

CRS = Cytokinfrisättningssyndrom; CVVHD = Kontinuerlig venovenös hemodialys CTCAE = gemensamma terminologikriterier för biverkningar EEG = electroencefalogram; ICANS = immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom; i.v. = intravenös; MRT = Magnetresonanstomografi

7. ÖVERVAKNING EFTER INFUSION AV YESCARTA ELLER TECARTUS

Rekommendationer efter infusion av Yescarta eller Tecartus:

- Patienter ska övervakas dagligen de första 7 dagarna efter infusion avseende tecken och symtom på potentiellt CRS, neurologiska biverkningar och andra toxiciteter.
- Läkare kan överväga inläggning på sjukhus under de första 7 dagarna eller vid de första tecknen eller symtomen på CRS och/eller neurologiska biverkningar.
- Under de första 7 dagarna efter infusion, ska patienten kontrolleras av den behandlande läkaren.
- Innan patienten skrivs ut måste läkaren ge tillräcklig utbildning samt rådgivning till patient och familj/vårdnadshavare avseende tecken och symtom på CRS och neurologiska biverkningar för att säkerställa deras förmåga att identifiera dem snabbt (se avsnitt 8 om patientrådgivning).
- Patienter ska stanna kvar i närheten av den kvalificerade behandlingsenheten i minst 4 veckor efter infusion så att de kan övervakas avseende tecken och symtom på CRS och neurologiska biverkningar.
- Om patienter utvecklar tecken eller symtom på CRS eller neurologiska biverkningar, ska de instrueras att omedelbart bege sig till den kvalificerade kliniken (eller närmaste behandlingsenhet om det bedöms osäkert att resa) för utvärdering avseende inläggning på sjukhus och behandling vilket innefattar understödande behandling och användning av tocilizumab och/eller kortikosteroider.

Nedan finns en checklista över vissa av tecknen och symtomen som hälso- och sjukvårdspersonal bör bedöma vid veckovisa telefonsamtal med patienten. Denna checklista är inte avsedd att vara heltäckande. Baserat på svaren nedan fattar sedan den behandlande läkaren beslut om huruvida patienten ska tas in för utvärdering.

ALLMÄNT	JA	NEJ
Har du feber?		
Har du frossa?		
Mår du illa eller kräks?		
Har du svårt att sova?		
Har du svårt att hålla dig vaken?		
Känner du dig svimfärdig eller yr?		
Har du huvudvärk?		
Har du förlorat balansförmåga eller koordination?		
Har du svårt att tala eller sluddrigt tal?		
Är du förvirrad eller desorienterad?		
Har du ovanliga kroppsrörelser?		
Blir du yr när du ställer dig upp?		
Har du svårt att förstå siffror eller göra uträkningar?		
Har du svårt att skriva?		
Är du andfådd eller har snabb andning?		
Har du svårt att andas?		
Har du snabba hjärtslag (palpitationer)?		
Är du tröttare nu än innan du fick Yescarta eller Tecartus-infusionen?		

8. PATIENTRÅDGIVNING

Tala med patienten om risken för CRS och neurologiska biverkningar. Tidig diagnos och lämplig hantering av CRS och neurologiska biverkningar är viktigt för att minimera livshotande komplikationer. Påminn patienten om att inte behandla sina egna symtom. Instruera patienten att kontakta sin läkare/vårdpersonal och/eller söka omedelbar sjukvård om han eller hon upplever några tecken och symtom som förknippas med cytokinfrisättningssyndrom (CRS) och/eller neurologiska biverkningar, vilka inkluderar:

- Feber (t.ex. temperatur över 38°C)
- Andningssvårigheter
- Frossa eller frossbrytningar
- Förvirring
- Minskad medvetandegrad
- Kramper
- Tremor
- Yrsel eller svindel
- Svårt illamående, kräkningar eller diarré
- Snabba eller oregelbundna hjärtslag
- Extrem trötthet eller svaghet

Ge varningskortet (patientkortet för nödsituationer) för Yescarta och Tecartus till patienten eller patientens vårdnadshavare. Instruera patienten att alltid ha med sig patientkortet för nödsituationer, och att ge det till all hälso- och sjukvårdspersonal som är involverade i patientens behandling.

Efter infusion med Yescarta eller Tecartus måste patienterna hålla sig i närheten till den kvalificerade behandlingsenheten i minst 4 veckor, för övervakning av tecken och symtom på CRS eller neurologiska biverkningar.

9. UPPFÖLJNING OM RISKEN FÖR SEKUNDÄR MALIGNITET AV T-CELLSURSPRUNG

Patienter som behandlas med dessa cellterapiläkemedel från Kite kan utveckla sekundära maligniteter av T-cellsursprung, som potentiellt beror på insertionsmutagenes och ska kontrolleras under hela livstiden.

Om en sekundär malignitet av T-cellsursprung skulle uppstå ska företaget kontaktas för att få anvisningar om patientprover som ska skickas för vidare undersökning. Kontakta Kite Medical Information på **nordics.medinfo@gilead.com**

Företaget kommer ge dig information och vägledning om patientens samtycke och vilken information som kan samlas in från dig (såsom medicinsk historia, behandlingsresultat, tidigare och nuvarande molekulära analyser, histopatologi, cytogenetik och/eller cytometrisk flödesrapport). Patientproverna kan innebära följande:

- blod (mononukleära celler i perifert blod)
- formalinfixerad paraffinbäddad tumörbiopsi
- benmärgsaspirering
- formalinfixerad paraffinbäddad benmärgsbiopsi eller DNA

Dessa prover kommer att användas för att testa om T-cells maligniteten beror på insertionsmutagenes som ett resultat av behandling med cellterapiprodukterna.

IO. RAPPORTERING AV BIVERKNINGAR

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Utöver registrering av data i registret för cellterapi så uppmanas hälso- och sjukvårdspersonal att rapportera varje misstänkt biverkning som förknippas med Yescarta eller Tecartus till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, webbplats: **www.lakemedelsverket.se**

II. REFERENSER

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.

ANTECKNINGAR

[illegible]

YESCARTA, YESCARTA-logotypen, KITE KONNECT, KITE, och KITE-logotypen är registrerade varumärken som tillhör Kite Pharma, Inc. GILEAD är ett registrerat varumärke som tillhör Gilead Sciences, Inc. ©2024 Kite Pharma, Inc. | SE-TEC-0001 Granskad av Läkemedelsverket: 2024-12-16 (Kite CT EU CRS/NAR: V6 22-01-2024, V7 25-06-2024, V8 25-07-2024)

