

KYMRIAH® 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio (tisagenlecleuseeli)

**Kymriah-valmistetta koskeva koulutusmateriaali
terveydenhuollon ammattilaisille**

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta.



KYMRIAH-valmisteen käyttöaiheet

Kymriah on immunologinen soluhoido, joka sisältää tisagenlekleuseelia eli autologisia T-soluja, joita on geenimuokattu *ex vivo* CD19-antigeenia tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavan lentivirusvektorin avulla.

Kymriah on tarkoitettu seuraavien potilasryhmien hoitoon:

- Lapsipotilaat ja korkeintaan 25 vuoden ikäiset nuoret aikuispotilaat, joiden B-solulinjan akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL) on hoitoresistentti, tai on relapsissa transplantaation jälkeen, tai on toisessa tai sitä myöhäisemmässä relapsissa.
- Aikuispotilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoresistentti diffuusi suurisoluinen B-solulyymfooma (DLBCL) ja jotka ovat saaneet kahden tai useamman linjan systeemistä hoitoa.
- Aikuispotilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoresistentti follikulaarinen lymfooma (FL) ja jotka ovat saaneet kahden tai useamman linjan systeemistä hoitoa.

Terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille annettavat materiaalit

Terveydenhuollon ammattilaisten tietopaketissa on seuraavat materiaalit:

- Valmisteyhteenveto
- Koulutusmateriaali apteekeille, solulaboratorioille ja hoitoa antaville yksiköille
- Koulutusmateriaali terveydenhuollon ammattilaisille

Potilaan tietopaketissa on seuraavat materiaalit:

- Pakkausseloste
- Potilaskortti
 - Potilaan on pidettävä potilaskorttia koko ajan mukanaan ja näytettävä se kaikille terveydenhuollon ammattilaisille.
- Koulutusmateriaali: Potilasopas
 - Sisältää potilaalle suunnattuja ohjeita ja hoitavalle terveydenhuollon ammattilaiselle suunnattua tietoa.

Kymriah-valmisteen riskienhallintasuunnitelma (RMP): Riskien minimoinnin lisätoimien keskeiset viestit

Kontrolloidun jakeluohjelman tavoitteet:

- Minimoidaan Kymriah-hoitoon liittyvät turvallisuusriskit varmistamalla, että Kymriah-infusionestettä toimittavat vain sairaalat ja niihin kuuluvat keskuksat, jotka Novartis on erityisesti kvalifioinut.
- Kymriah-valmistetta toimitetaan ainoastaan kvalifioituihin sairaaloihin ja niihin kuuluviin keskuksiin, ja vain jos potilaiden hoitoon osallistuvat terveydenhuollon ammattilaiset ovat suorittaneet koulutusohjelman ja tosilitsumabia on välittömästi saatavilla toimipaikassa. Jos tosilitsumabia ei poikkeuksellisesti ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön vuoksi, on toimipaikassa oltava saatavilla sytokiinioireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijasta soveltuvia hoitomenetelmiä.

Kymriah-valmisteen riskienhallintasuunnitelma (RMP): Riskien minimoinnin lisätoimien keskeiset viestit (jatkuu)

Koulutusohjelman tavoitteet:

- **Koulutusmateriaali apteekkeille, solulaboratorioille ja hoitoa antaville yksiköille:**
 - Antaa tietoa Kymriah-valmisteen vastaanottamisesta, säilytyksestä, käsittelystä, sulatuksesta ja valmistelusta infuusiota varten, jotta Kymriah-valmisteen solujen elinkyky ei pääsisi huononemaan valmisteen virheellisen käsittelyn vuoksi eikä tästä aiheutuisi valmisteen teho-/turvallisuusprofiilin muutoksia.
- **Koulutusmateriaali terveydenhuollon ammattilaisille:**
 - Pienentää vaikean tai henkeä uhkaavan sytokiinioireyhtymän tai vaikeiden tai henkeä uhkaavien neurologisten tapahtumien riskiä varmistamalla, että henkilöt, jotka määräävät, toimittavat tai antavat Kymriah-valmistetta, tietävät miten sytokiinioireyhtymän ja neurologisten tapahtumien riskiä hallitaan.
 - Antaa tietoa haittatapahtumien raportoinnista asianmukaiseen soluhoidon rekisteriin ja kannustaa raportoimaan näistä haittatapahtumista spontaaniraportoinnin periaatteiden mukaisesti myös Novartikselle tai paikallisille terveystoimintayksiköille.
 - Antaa potilaille/huoltajille tietoa seuraavista seikoista:
 - Tilanteet, joissa Kymriah-valmistetta ei pystytä valmistamaan onnistuneesti eikä infuusionestettä voida toimittaa tai lopullinen valmiste poikkeaa vaatimuksista (Out-of-Specification- eli OOS-tilanteet).
 - Mahdollinen solunsalpaajasiltahoidon tarve ja taudin etenemisen riski valmistuksen aikana sekä sytokiinioireyhtymän ja neurologisten tapahtumien riski ja oikeat toimintatavat.

Kymriah-valmisteen riskienhallintasuunnitelma (RMP): Riskien minimoinnin lisätoimien keskeiset viestit (jatkuu)

Koulutusohjelman tavoitteet (jatkuu):

- **Potilasopas**

- Kerrotaan, että joissakin tilanteissa Kymriah-valmistetta ei pystytä valmistamaan ja infusoimaan onnistuneesti tai lopullinen valmiste poikkeaa vaatimuksista (Out-of-Specification- eli OOS-tilanteet).
- Tiedotetaan mahdollisesta solunsalpaajasiltahoidon tarpeesta, tähän liittyvistä haittavaikutuksista ja riskistä, että tauti etenee Kymriah-valmisteen valmistuksen aikana.
- Annetaan potilaille/hooltajille tietoa sytokiinioireyhtymän ja neurotoksisuuden riskeistä ja tilanteista, joissa on otettava yhteys lääkäriin.
- Kerrotaan Kymriah-infuusion jälkeisestä seurannan tarpeesta ja mahdollisesta sairaalahoidon tarpeesta.



Syyt siirtää Kymriah-hoito myöhempään ajankohtaan

KYMRIAH-infuusiota on siirrettävä myöhäisempään ajankohtaan, jos potilaalla on:

Vakavia aiempien solunsalpaajahoitojen korjautumattomia haittavaikutuksia (etenkin keuhko- tai sydänreaktiot tai hypotensio)

Aktiivinen hallitsematon infektio

Aktiivinen kääntheishyljintä (GVHD)

Leukemiataakan merkittävä kliininen paheneminen tai lymfooman nopea eteneminen lymfodepletiivisen solunsalpaajahoidon jälkeen



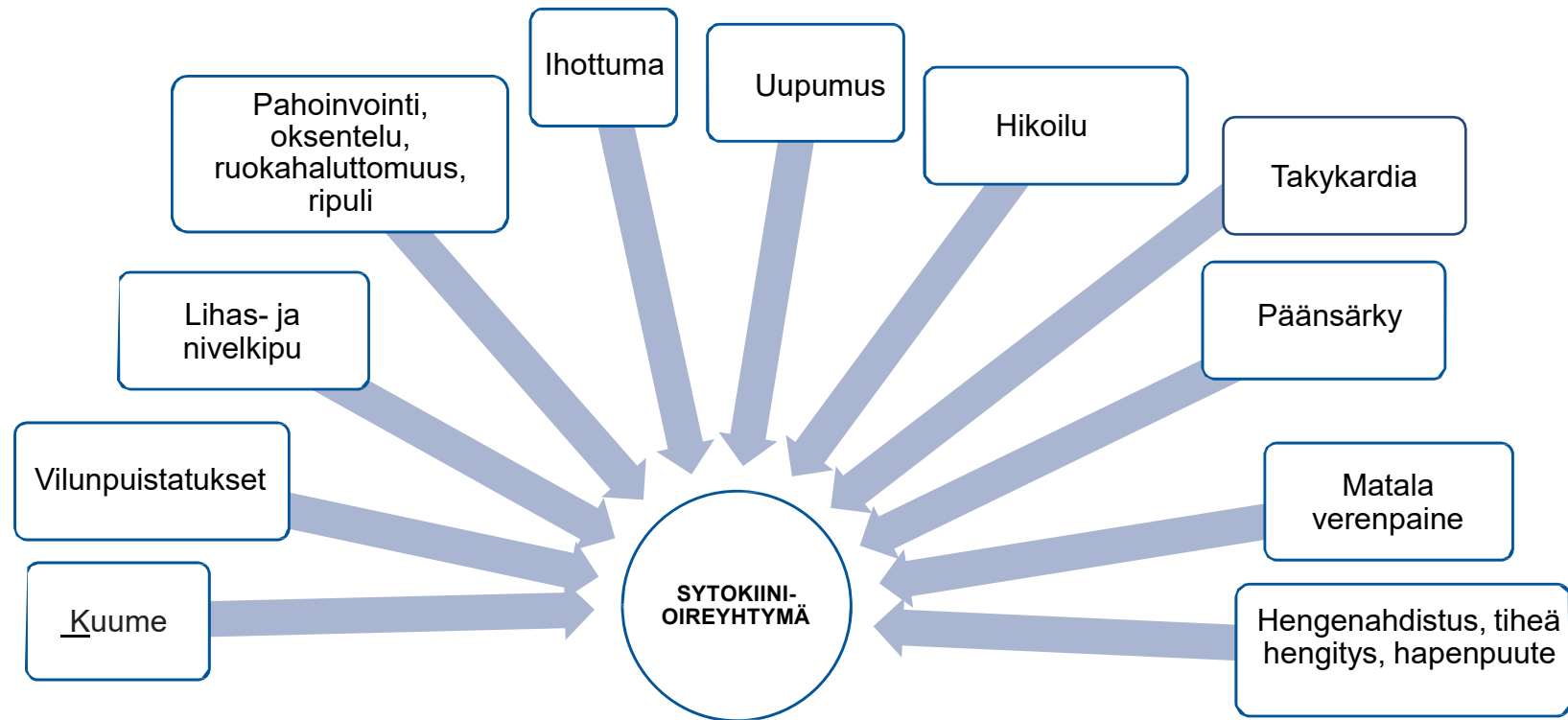
KYMRIAH-hoitoon liittyvä sytokiinioireyhtymä (CRS)

Sytokiinioireyhtymä (CRS)

- Sytokiinioireyhtymä on systeeminen inflammatorinen reaktio, joka liittyy Kymriah-solujen ekspansioon ja aktivoitumiseen ja kasvainsolujen tuhoutumiseen.
- Kymriah-infuusion jälkeen on usein todettu sytokiinioireyhtymää, myös kuolemaan johtaneita ja henkeä uhanneita tapahtumia.
 - Pediatriiset ja nuoret aikuispotilaat, joilla r/r B-solu-ALL (ELIANA-tutkimus, n = 79): 77 %:lle potilaista kehittyi jonkinasteinen sytokiinioireyhtymä (CRS) ja 48 %:lle asteen 3 tai 4 CRS (Penn-kriteereillä)
 - Aikuispotilaat, joilla r/r DLBCL (JULIET-tutkimus, n = 115): 57 %:lle potilaista kehittyi jonkinasteinen ja 23 %:lle asteen 3 tai 4 CRS (Penn-kriteereillä)
 - Aikuispotilaat, joilla r/r FL (ELARA-tutkimus, n = 97): 50 %:lle potilaista kehittyi jonkinasteinen CRS (Lee-kriteereillä), eikä yhdellekään potilaalle ilmaantunut asteen 3 tai 4 CRS:aa.
- Lähes kaikissa tapauksissa sytokiinioireyhtymä kehittyi B-solu-ALL-potilaille 1-10 päivän kuluessa (mediaaniaika sytokiinioireyhtymän alkamiseen 3 vrk), aikuisille DLBCL-potilaille 1-9 päivän kuluessa (mediaani 3 vrk) ja aikuisille FL-potilaille 1-14 päivän kuluessa (mediaani 4 vrk) Kymriah-infusiosta.
- Sytokiinioireyhtymän korjautumiseen kulunut mediaaniaika oli 8 vrk B-solu-ALL-potilailla, 7 vrk DLBCL-potilailla ja 4 vrk FL-potilailla.
- Sytokiinioireyhtymä voi vaatia potilaan siirron tehohoitoon elintoimintojen tukemiseksi.

ALL: akuutti lymfoblastinen leukemia; DLBCL: diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma; FL: follikulaarinen lymfooma; r/r: relapsed/refractory, suom. uusiutunut/hoitoresistentti

Sytokiinioireyhtymän merkit ja oireet: potilaille esitettäväksi



Diagnoosi perustuu kliinisiin merkkeihin ja oireisiin¹⁻³

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

Sytokiinioireyhtymän aiheuttama elintoksisuus ja siihen liittyvät haittavaikutukset

Maksa	<ul style="list-style-type: none">• Maksan vajaatoiminta: kohonnut aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasi (ALAT) ja hyperbilirubinemia
Munuaiset	<ul style="list-style-type: none">• Akuutti munuaisvaurio ja munuaisten vajaatoiminta, saattaa vaatia dialyysihoitoa
Hengityselimet	<ul style="list-style-type: none">• Hengitysvajaus, keuhkoedeema, saattaa vaatia intubaation ja mekaanisen ventilaation
Sydän	<ul style="list-style-type: none">• Rytmihäiriö• Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	<ul style="list-style-type: none">• Hypotensio• Kapillaarivuoto-oireyhtymä
Hematologiset häiriöt kuten sytopeniat > 28 päivää Kymriah-infuusion jälkeen	<ul style="list-style-type: none">• Leukopenia, neutropenia, trombosytopenia ja/tai anemia Huom: Myelooiset kasvutekijät, erityisesti granulositytti-makrofagikasvutekijä (GM-CSF), saattavat pahentaa sytokiinioireyhtymän oireita, eikä niiden anto ole suositeltavaa ensimmäisten 3 viikon aikana Kymriah-infuusion jälkeen eikä ennen sytokiinioireyhtymän korjautumista.

Sytokiinioireyhtymän aiheuttama elintoksisuus ja siihen liittyvät haittavaikutukset (jatkuu)

Koagulopatia, johon liittyy matala fibrinogeenipitoisuus

- Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio (DIC), johon liittyy matala fibrinogeenipitoisuus
- Saattaa johtaa verenvuotoon

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi / makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (HLH/MAS)

- **Huom:** Vaikean sytokiinioireyhtymän ja HLH/MAS:n patologiat, kliiniset ilmentymät ja laborioprofiilit voivat olla osittain samankaltaisia.
- **Huom:** Kymriah-valmisteesta johtuva HLH/MAS tulee hoitaa sytokiinioireyhtymän hoitoalgoritmin mukaisesti. Viivästyneen, tosiliitsumabihoitoon reagoimattoman HLH/MAS:n hoidossa on huomioitava muut sytokiineja ja T-soluja vastaan kohdistetut hoidot, noudattaen toimipaikkakohtaisia ohjeita ja julkaistuja hoitokäytäntöjä.

Vaikean sytokiinioireyhtymän havaitut riskitekijät ALL:n ja DLBCL:n yhteydessä

Enintään 25-vuotiaat potilaat, joilla r/r B-solu-ALL	
Infuusiota edeltävä kasvaintaakka	<ul style="list-style-type: none">• Infuusiota edeltävä suuri kasvaintaakka, hallitsematon tai kiihtyvästi lisääntyvä kasvaintaakka lymfodepletiivisen solunsalpaajahoidon jälkeen ovat riskitekijöitä vaikean sytokiinioireyhtymän ilmaantumiselle.• Ennen Kymriah-valmisteiden antoa potilaan kasvaintaakkaa on pyrittävä pienentämään ja hallitsemaan.
Infektiot	<ul style="list-style-type: none">• Aktiivinen infektio saattaa lisätä vaikean sytokiinioireyhtymän riskiä.• Infektioita voi ilmaantua myös sytokiinioireyhtymän aikana, ja ne saattavat lisätä kuoleman riskiä.• Ennen Kymriah-valmisteiden antoa potilaalle on annettava asianmukaista infektioita ennaltaehkäisevää ja parantavaa hoitoa ja olemassa olevat infektiot on hoidettava siten, että niiden voidaan todeta parantuneen kokonaan.
Kuume	<ul style="list-style-type: none">• Kuumeeseen nousu pian infuusion jälkeen voi olla riskitekijä vaikean sytokiinioireyhtymän ilmaantumiselle.
Sytokiinioireyhtymän ilmaantuminen	<ul style="list-style-type: none">• Sytokiinioireyhtymän ilmaantuminen pian infuusion jälkeen on riskitekijä vaikean sytokiinioireyhtymän ilmaantumiselle.
Aikuispotilaat, joilla r/r DLBCL	
Infuusiota edeltävä kasvaintaakka	<ul style="list-style-type: none">• Suuri kasvaintaakka on riskitekijä vaikean sytokiinioireyhtymän ilmaantumiselle.
Aikuispotilaat, joilla r/r FL	
Aikuisten r/r FL-potilaiden vaikean sytokiinioireyhtymän riskitekijöitä ei ole tiedossa, sillä ELARA-tutkimuksessa yhdellekään potilaalle ei kehittynyt vaikeaa sytokiinioireyhtymää.	

Seuranta sytokiinioireyhtymän varalta

- Potilaiden vointia on seurattava päivittäin ensimmäisten 10 vuorokauden ajan infuusion jälkeen mahdollisen sytokiinioireyhtymän, neurologisten tapahtumien ja muiden haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta.
- Lääkäreiden on harkittava sairaalahoidon tarvetta infuusion jälkeisten ensimmäisten 10 vuorokauden ajaksi tai sytokiinioireyhtymän ja/tai neurologisten tapahtumien ensimmäisten merkkien/oireiden ilmaantuessa.
- Potilaiden voinnin seuranta infuusion jälkeisten ensimmäisten 10 vuorokauden jälkeen toteutetaan lääkärin harkinnan mukaisesti.
- Potilaita on ohjeistettava pysymään enintään 2 tunnin matkan päässä kvalifioidusta hoitokeskuksesta ainakin 4 viikon ajan infuusion jälkeen.

Sytokiinioireyhtymän hoito

- Sytokiinioireyhtymän hoito perustuu täysin sen kliiniseen kuvaan, ja se toteutetaan valmisteyhteenvedossa sekä seuraavilla kalvoilla esitettävän sytokiinioireyhtymän hoitoalgoritmin mukaisesti.
- Kaikissa käyttöaiheissa on infektioiden annettava asianmukaista ennaltaehkäisevää ja parantavaa hoitoa. On varmistettava, että olemassa olevat infektiot paranevat kokonaan.
- Infektioita voi ilmentua myös sytokiinioireyhtymän kanssa samanaikaisesti, ja ne saattavat lisätä kuoleman riskiä.
- Potilaita, joille ilmentuu lääketieteellisesti merkitsevä sydämen toimintahäiriö, on hoidettava tehohoidon periaatteiden mukaan ja on harkittava esimerkiksi sydämen kaikukuvausta.

Sytokiinioireyhtymän hoito (jatkuu)

- Kymriah-hoitoon liittyvän keskivaikean tai vaikean sytokiinioireyhtymän hoitoon on annettu IL-6-estäjää kuten tosilitsumabia*.
Ennen Kymriah-infuusion antoa on toimipaikassa oltava saatavilla yksi tosilitsumabiannos kutakin potilasta kohti; lisää tosilitsumabiannoksia on oltava hoitokeskuksessa saatavilla 8 tunnin sisällä sytokiinioireyhtymän hoitamiseksi sytokiinioireyhtymän hoitoalgoritmin ja paikallisen valmisteyhteenvedon mukaisesti.
 - Jos tosilitsumabia ei poikkeuksellisesti ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön vuoksi, on toimipaikassa oltava saatavilla sytokiinioireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijasta soveltuvia hoitomenetelmiä.
- Kortikosteroidien* lymfolyyttisen vaikutuksen vuoksi:
 - Kortikosteroideja ei saa käyttää esilääkityksenä, ellei kyseessä ole henkeä uhkaava hätätilanne.
 - Kortikosteroidien käyttöä infuusion jälkeen on vältettävä, ellei kyseessä ole henkeä uhkaava hätätilanne tai ellei käyttö ole sytokiinioireyhtymän hoitoalgoritmin mukaista.
- Tuumorinekroositekijän (TNF) antagonistien anto Kymriah-hoitoon liittyvän sytokiinioireyhtymän hoitoon ei ole suositeltavaa.

*Kymriah-valmiste levittäytyy ja säilyy edelleen tosilitsumabin ja kortikosteroidien annon jälkeen.

KYMRIAH-valmisteseeseen liittyvän sytokiinioireyhtymän hoitoalgoritmi

Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste	Oireenmukainen hoito	Tosilitsumabi	Kortikosteroidit
Lievät oireet, jotka edellyttävät vain oireenmukaista hoitoa, esim. <ul style="list-style-type: none">• lievä kuume• uupumus• ruokahaluttomuus	Sulje pois muut syyt (esim. infektiio) ja anna oirekohtaista hoitoa, esim. kuumetta alentavilla lääkkeillä, pahoinvointilääkkeillä, kipulääkkeillä jne. Jos potilaalla on neutropenia, anna antibiootteja paikallisten hoitosuosituksen mukaan.	Ei oleellinen	Ei oleellinen

KYMRIAH-valmisteeseen liittyvän sytokiinioireyhtymän hoitoalgoritmi (jatkuu)

Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste	Oireenmukainen hoito	Tosilitsumabi	Kortikosteroidit
Oireet, jotka edellyttävät kohtalaisia hoitotoimenpiteitä: <ul style="list-style-type: none"> korkea kuume hypoksia lievä hypotensio. 	Anna kuumetta alentavia lääkkeitä, happea, nesteytystä laskimoon ja/tai pieniä vasopressoriannoksia tarpeen mukaan. Hoida muita elinhaittoja paikallisten hoitosuositusten mukaan.	Jos tila ei kohene oireenmukaisen hoidon jälkeen, anna tosilitsumabia laskimoon 1 tunnin aikana:	Jos tila ei kohene 12–18 tunnin kuluessa tosilitsumabin annosta, anna metyyliprednisolonia (tai vastaavaa)
Oireet, jotka edellyttävät raskaita hoitotoimenpiteitä: <ul style="list-style-type: none"> hypoksia, joka vaatii suurivirtauksista lisähappea tai hypotensio, joka vaatii suuria annoksia tai useita vasopressoreita. 	Suurivirtauksinen happi Laskimoon annettava nesteytys ja suuriannoksinen(-set) vasopressori(t) Hoida muita elinhaittoja paikallisten hoitosuositusten mukaan.	<ul style="list-style-type: none"> 8 mg/kg (enintään 800 mg), jos paino ≥ 30 kg 12 mg/kg, jos paino < 30 kg. 	2 mg/kg/vrk laskimoon, kunnes vasopressoria ja happea ei enää tarvita, ja pienennä sitten annosta.*
Henkeä uhkaavat oireet: <ul style="list-style-type: none"> hemodynaaminen epävakaus laskimoon annetusta nesteytyksestä ja vasopressoreista huolimatta paheneva hengitysvaikeus kliinisen tilan nopea huononeminen. 	Mekaaninen ventilaatio, laskimoon annettava nesteytys ja suuriannoksinen(-set) vasopressori(t) Hoida muita elinhaittoja paikallisten hoitosuositusten mukaan.	Jos tila ei kohene, toista 8 tunnin välein (yhteensä enintään 4 annosta).*	

* Jos tila ei kohene tosilitsumabi- ja steroidihoidon jälkeen, harkitse muita antisytokiini- ja anti-T-soluhoidoja laitoksen käytännön ja julkaistujen hoitosuositusten mukaisesti.

Muita sytokiinioireyhtymän hoitostrategioita voidaan käyttää asianmukaisten laitospaikkaisten tai akateemisten hoitosuositusten mukaisesti.

Suurten vasopressoriannosten määritelmä¹⁻³

Annosta annetaan ≥ 3 tunnin ajan		
Vasopressori	Painon mukainen annostus ^a	Vakioannostus ^b
Noradrenaliinimonoterapia	≥ 0,2 mikrog/kg/min	≥ 20 mikrog/min
Dopamiinimonoterapia	≥ 10 mikrog/kg/min	≥ 1000 mikrog/min
Fenyyliefriinimonoterapia	≥ 2 mikrog/kg/min	≥ 200 mikrog/min
Adrenaliinimonoterapia	≥ 0,1 mikrog/kg/min	≥ 10 mikrog/min
Jos potilas saa vasopressiiniä	Vasopressiini + ≥ 0,1 mikrog/kg/min noradrenaliinia vastaava annos ^d	Vasopressiini + ≥ 10 mikrog/min noradrenaliinia vastaava annos ^c
Jos potilas saa vasopressorien yhdistelmää (ei vasopressiiniä)	≥ 0,2 mikrog/kg/min noradrenaliinia vastaava annos ^d	≥ 20 mikrog/min noradrenaliinia vastaava annos ^c

^a Painon mukainen annostus ekstrapoloitiin jakamalla vasopressorin vakioannostus luvulla 100.

^b Jos vakioannostuksen käyttö on toimipaikan käytäntöjen mukaista.

^c Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST) -noradrenaliinivastaavuuskaava: noradrenaliinia vastaava annos (vakioannostus) = [noradrenaliini (mikrog/min)] + [dopamiini (mikrog/kg/min) ÷ 2] + [adrenaliini (mikrog/min)] + [fenyyliefriini (mikrog/min) ÷ 10]³

^d Vasopressin and Septic Shock Trial -tutkimuksen (VASST) -noradrenaliinivastaavuuskaava, painon mukaiseen annostukseen mukaillen lähteestä Russell JA et al.: noradrenaliinia vastaava annos (painon mukainen annostus) = [noradrenaliini (mikrog/kg/min)] + [dopamiini (mikrog/kg/min) ÷ 2] + [adrenaliini (mikrog/kg/min)] + [fenyyliefriini (mikrog/kg/min) ÷ 10]³

Viitteet: 1. Lee DW et al. *Blood*. 2014; 2014;124(2):188-195. Erratum in: *Blood*. 2015;126(8):1048. 2. Porter DL et al. *Sci Transl Med*. 2015;7(303):303ra139. <https://stm.sciencemag.org/content/suppl/2015/08/31/7.303.303ra139.DC1>. Viitattu 30.3.2020. 3. Russell JA et al. *N Engl J Med*. 2008;358(9):877-887. https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa067373/suppl_file/nejm_russell_877sa1.pdf. Viitattu 30.3.2020.



KYMRIAH-hoitoon liittyvät neurologiset tapahtumat

Neurologiset tapahtumat

- Kymriah-hoidon yhteydessä esiintyy usein neurologisia tapahtumia, etenkin enkefalopatiaa, sekavuustiloja ja deliriumia. Tapahtumat voivat olla vaikeita tai henkeä uhkaavia. Muita ilmenemismuotoja ovat tajunnan tason aleneminen, kouristuskohtaukset, afasia ja puheen häiriöt.
 - PEDIATRISTEN JA NUORTEN AIKUISTEN r/r-B-solu-ALL-potilaiden joukossa (ELIANA-tutkimus, n = 79) enkefalopatian ja/tai deliriumin merkkejä esiintyi 39 %:lla potilaista (13 % oli astetta 3 tai 4) 8 viikon kuluessa Kymriah-infusiosta.
 - Aikuisten r/r-DLBCL-potilaiden joukossa (JULIET-tutkimus, n = 115) enkefalopatian ja/tai deliriumin merkkejä esiintyi 20 %:lla potilaista (11 % oli astetta 3 tai 4) 8 viikon kuluessa Kymriah-infusiosta.
 - Aikuisten r/r-FL potilaiden joukossa (ELARA-tutkimus, n = 97) enkefalopatian ja/tai deliriumin merkkejä esiintyi 9 %:lla potilaista (1 % oli astetta 3 tai 4) 8 viikon kuluessa Kymriah-infusiosta.
 - Enkefalopatia on vallitseva piirre immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvässä neurotoksisuusoireyhtymässä (ICANS), joka on uusi, tämän tutkimuksen aikana käyttöön tullut termi. Jonkinasteinen ICANS ilmoitettiin 4 %:lla potilaista (1 % oli astetta 3 tai 4); kaikki tapahtumat ilmaantuivat 8 viikon kuluessa Kymriah-infusiosta.

Neurologiset tapahtumat (jatkuu)

- Valtaosa neurologisista tapahtumista kehittyi 8 viikon kuluessa Kymriah-infuusiosta ja oli ohimeneviä.
 - Mediaaniaika* tapahtumien ilmaantumiseen: 8 päivää B-solu-ALL-potilailla, 6 päivää DLBCL-potilailla ja 9 päivää FL-potilailla
 - Mediaaniaika tapahtumista toipumiseen: 7 päivää B-solu-ALL-potilailla, 13 päivää DLBCL-potilailla ja 2 päivää FL-potilailla
- Neurologisia tapahtumia voi ilmaantua sytokiinioireyhtymän (CRS) aikana, sen korjaututtua tai ilman sytokiinioireyhtymäkontekstia.

*Mediaaniaika ensimmäisten neurologisten tapahtumien ilmaantumiseen milloin tahansa Kymriah-infuusion jälkeen.

Seuranta neurologisten tapahtumien varalta

- Potilaiden vointia on seurattava päivittäin ensimmäisten 10 vuorokauden ajan infuusion jälkeen mahdollisen sytokiinioireyhtymän, neurologisten tapahtumien ja muiden haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta.
- Lääkäreiden on harkittava sairaalahoidon tarvetta infuusion jälkeisten ensimmäisten 10 vuorokauden ajaksi tai sytokiinioireyhtymän ja/tai neurologisten tapahtumien ensimmäisten merkkien/oireiden ilmaantuessa.
- Potilaiden voinnin seuranta infuusion jälkeisten ensimmäisten 10 vuorokauden jälkeen toteutetaan lääkärin harkinnan mukaisesti.
- Potilaita on ohjeistettava pysymään kvalifioidun hoitokeskuksen läheisyydessä (enintään 2 tunnin matkan päässä) ainakin 4 viikon ajan infuusion jälkeen.

Neurologisten tapahtumien arviointi ja hoito

- Potilaiden neurologiset tapahtumat tulee diagnosoida huolella ja niiden hoidon tulee perustua taustalla olevaan patofysiologiaan sekä paikallisiin hoitosuosituksiin.
- Neurologisten tapahtumien arviointiin ja niiden vaikeusasteen luokitteluun voi kuulua: neurologinen arviointi ja eri neurologisten alueiden arviointi (esim. tajunnan taso, motoriset oireet, kouristuskohtaukset ja kohonneen aivopaineen / aivopöhön merkit).¹
- Potilaiden vointia on seurattava infektioiden varalta. Joissain tapauksissa infektioita voi esiintyä viivästyneesti. Jos potilaalle kehittyy neurologinen haittatapahtuma, keskushermoston opportunisti-infektioiden mahdollisuus on huomioitava ja asianmukaiset diagnostiset arvioinnit suoritettava. Potilasta hoidetaan paikallisten hoitosuositusten mukaisesti taustatila huomioiden.
- Jos neurologinen tapahtuma ilmenee sytokiinioireyhtymän aikana, katso hoitosuositus sytokiinioireyhtymän hoitoalgoritmista.
- Harkitse kouristuslääkkeen (esim. levetirasetaamin) antoa suuren riskin potilaille (aiempia kouristuskohtauksia) tai anna kouristuslääkettä kouristuskohtauksen ilmetessä.
- Enkefalopatia, delirium tai näihin liittyvät tapahtumat: anna asianmukaista hoitoa sekä elintoimintoja tukevaa hoitoa paikallisten hoitosuositusten mukaisesti. Jos tapahtumat pahenevat, harkitse lyhyttä kortikosteroidikuuria.

Viite: 1. Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):625-638.



Lääkärin antama tarvittava ohjeistus potilaalle/hänen huoltajalleen

Potilaiden/huoltajien ohjeistaminen

Lääkäri jakaa potilaille/huoltajille 3 osaa käsittävän materiaalin: Kymriah-pakkausselosteen, Kymriah-potilasoppaan ja Kymriah-potilaskortin. Materiaalit käydään perusteellisesti läpi potilaan kanssa.

Potilaiden/huoltajien on luettava ja säilytettävä Kymriah-pakkausseloste. Pakkausseloste käydään läpi potilaiden, huoltajien ja omaisten kanssa ja sen sisältö selitetään heille.

Potilaiden/huoltajien on luettava ja säilytettävä Kymriah-potilasopas, jossa muistutetaan välitöntä lääkärihoitoa vaativista sytokiinioireyhtymän ja neurologisten tapahtumien merkeistä ja oireista ja muista välitöntä lääkärihoitoa vaativista, kliinisesti merkittävistä haittavaikutuksista

Potilaiden/huoltajien on luettava Kymriah-potilaskortti kokonaan. Potilaiden on pidettävä se aina mukanaan, ja heidän on näytettävä se kaikille heitä hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille.

Potilaiden/huoltajien ohjeistaminen (jatkuu)

Kerro potilaille/huoltajille, että Kymriah-valmisteen valmistus ei välttämättä onnistu eikä infuusionestettä voida toimittaa, jos lopullinen valmiste poikkeaa vaatimuksista eikä läpäise käyttöönavapautustestejä. Joissakin tapauksissa Kymriah-valmisteen valmistusta voidaan yrittää uudelleen. Jos lopullinen valmiste poikkeaa vaatimuksista, se voidaan silti toimittaa lääkärin pyynnöstä, jos hyöty-riskiarvio on suotuisa.

Kerro potilaille/huoltajille mahdollisesta siltahoidon tarpeesta Kymriah-valmisteen valmistusaikana perussairauden stabiloimiseksi sekä tällaiseen hoitoon liittyvistä mahdollisista haittavaikutuksista.

Kerro potilaille/huoltajille taudin etenemisen riskistä Kymriah-valmisteen valmistusaikana.

Kerro potilaille/huoltajille, että ennen Kymriah-hoitoa annetaan mahdollisesti esihoitona lyhyt lymfodepletiivinen solunsalpaajahoitajakso.

Kerro potilaille/huoltajille sytokiinioireyhtymän ja neurologisten tapahtumien riskistä ja neuvo ottamaan yhteys omaan hoitopaikkaan, mikäli sytokiinioireyhtymän ja/tai neurologisten tapahtumien merkkejä ja oireita ilmenee.

Potilaiden/huoltajien ohjeistaminen (jatkuu)

Potilaiden/huoltajien on pysyttävä hoitopaikan läheisyydessä (enintään 2 tunnin matkan päässä) vähintään 4 viikon ajan Kymriah-infuusion jälkeen, ellei lääkärin neuvo toisin.

Kerro potilaille/huoltajille, että potilaan on käytävä sairaalassa päivittäin vähintään 10 päivän ajan sytokiinioireyhtymän, neurologisten tapahtumien ja muun toksisuuden seuraamiseksi ja siltä varalta, että potilas on tarpeen ottaa sairaalahoitoon haittavaikutusten vuoksi.

Potilaita/huoltajia on neuvottava mittaamaan potilaan ruumiinlämpö kahdesti päivässä 3–4 viikon ajan Kymriah-infuusion annon jälkeen. Jos potilaiden ruumiinlämpö on koholla, heidän on välittömästi hakeuduttava lääkärin hoitoon.

Kymriah saattaa aiheuttaa ongelmia, esimerkiksi tajunnan tason muuttumista tai laskua, sekavuutta ja kouristuskohtauksia 8 viikon ajan infuusion jälkeen. Tästä syystä potilaat eivät saa ajaa, käyttää koneita eivätkä tehdä tarkkaavuutta vaativia tehtäviä.

Kerro potilaille/huoltajille, ettei potilas saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia tai soluja.



KYMRIAH: Potilasrekisterit ja haittavaikutuksista ilmoittaminen

Potilasrekisterit ja haittavaikutuksista ilmoittaminen

- Terveydenhuollon ammattilaisten on tarjottava potilaille tilaisuutta liittyä CIBMTR:n tai EBMT:n ylläpitämään CAR-T-soluhoidorekisteriin Kymriah-hoidon turvallisuuden ja tehon seuranta varten enintään 15 vuoden ajaksi infuusion annon jälkeen.
- Terveydenhuollon ammattilaisten tulisi ilmoittaa haittatapahtumista asianmukaiseen soluhoidorekisteriin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään myös ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista spontaaniraportoinnin periaatteiden mukaisesti.
- Kymriah-valmisteen haittavaikutuksista voidaan ilmoittaa
Novartikselle: osoitteessa www.report.novartis.com tai soittamalla numeroon +358 10 6133 200
Fimeaan: Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA. www.fimea.fi
- Tärkeää: Haittatapahtumailmoituksen yhteydessä terveydenhuollon ammattilaisten on aina mainittava Kymriah-valmisteen yksilöllinen erätunniste.
- Kymriah-valmisteyhtenveto on ladattavissa Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_fi.pdf

CAR-T, Chimeric antigen receptor T cell

CIBMTR, Center for International Blood and Marrow Transplant Research

EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation.



Valmistusprosessin epäonnistuminen ja vaatimuksista poikkeava valmiste

Yleiskuva vaatimuksista poikkeavan valmisteen vapautusprosessista

- Joissakin tapauksissa Kymriah-valmisteen valmistus ei välttämättä onnistu tai vapautuskriteerit eivät välttämättä täyty potilaaseen liittyvien tekijöiden tai valmistuksen epäonnistumisen vuoksi.
- Jos valmistetta ei pystytä valmistamaan tai valmistettu valmiste poikkeaa vaatimuksista (Out-of-Specification- eli OOS-tilanteet), Novartis ilmoittaa asiasta hoitavalle terveydenhuollon ammattilaiselle mahdollisimman pian, pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä (ATMP) koskevien GMP-ohjeiden osan 4* kohdan 11.5 mukaisesti, jotta asianmukaisesti potilaan turvallisuuden kannalta tärkeisiin toimiin voidaan ryhtyä.
- Jos todetaan, että Kymriah-erä poikkeaa vaatimuksista, Novartis arvioi kyseiseen laatuvirheeseen oletettavasti liittyvät teho- ja turvallisuusriskit. Riskien arvioinnissa otetaan huomioon saatavilla oleva aiempi kliininen kokemus Kymriah-infusionesteen käytöstä kliinisissä tutkimuksissa ja kaupallisessa käytössä sekä julkaistu kirjallisuusnäyttö. Arvioinnissa ei anneta infuusion toteutumista koskevia suosituksia, vaan sen tarkoituksena on antaa hoitavalle lääkärille tietoa tällaisen erän mahdolliseen infusointiin oletettavasti liittyvistä riskeistä.
- Novartiksen toteuttama riskiarviointi toimitetaan hoitavalle lääkärille, jotta hän pystyy arvioimaan itsenäisesti kyseisen erän riskit ja hyödyt ja joko pyytämään, että valmiste toimitetaan infusoitavaksi, tai harkitsemaan muita mahdollisia vaihtoehtoja kuten muita syöpähoitoja tai uuden erän valmistamista (mikäli mahdollista potilaan kliinisen tilan kannalta).
- Jos potilasta on hoidettu tällaisella vaatimuksista poikkeavalla valmisteella, hänelle on tarjottava mahdollisuutta osallistua soluhoidorekisteriin 15 vuotta kestävää pitkäaikaisseurantaa varten.

*ATMP-lääkkeet, pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet (Advanced Therapy Medicinal Products); The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice, Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products



Kiitos!

Novartis Finland Oy | Metsänneidonkuja 10 | 02130 Espoo | Finland | puh. 010 6133 200 | www.novartis.fi
Osa riskienhallintasuunnitelmaa v 4.2 Fimean hyväksymispäivämäärä 8.6.2022 FI2206297222