

KYMRIAH® (Tisagenlecleucel)

1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen

Infusionsdispersion



Training für Angehörige der Gesundheitsberufe, die Tisagenlecleucel verordnen, verabreichen, die Verabreichung überwachen und/oder die anschließende Behandlung und Überwachung des Patienten durchführen.

Dieses Training zur Anwendung von Tisagenlecleucel wurde als Teil der Zulassungsaufgaben des Arzneimittels erstellt und mit der Behörde abgestimmt. Es soll als zusätzliche risikominimierende Maßnahme sicherstellen, dass alle, die Tisagenlecleucel verordnen, vorbereiten und verabreichen die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen und dadurch das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels erhöhen.

Dieses Training enthält:

- Informationen zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen **Zytokin-Freisetzungssyndrom & neurologische Ereignisse**, die nach einer Behandlung mit Tisagenlecleucel auftreten können und wie diese Ereignisse erkannt und behandelt werden können.
- wichtige Informationen zur Behandlung mit Tisagenlecleucel, über die die Patienten aufzuklären sind.

Bitte beachten Sie ebenfalls die Fachinformation.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen finden Sie auf Folie 23 dieser Präsentation.

Tisagenlecleucel darf nur in qualifizierten Behandlungszentren von medizinischem Fachpersonal verordnet, vorbereitet oder verabreicht werden, das dieses Training erfolgreich abgeschlossen hat.

Das qualifizierte Behandlungszentrum hat dafür Sorge zu tragen, dass alle in der Verordnung, Abgabe und Verabreichung von Tisagenlecleucel involvierten Personen vor Ausübung ihrer Tätigkeit adäquat trainiert werden.

Was ist Tisagenlecleucel und wofür ist es zugelassen?

Tisagenlecleucel ist eine für einen individuellen Patienten hergestellte Immunzell-Therapie, bestehend aus autologen T-Zellen, die mit einem lentiviralen Vektor, der einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, *ex vivo* genetisch verändert wurden.

Tisagenlecleucel ist zugelassen für die Behandlung von:

- Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).
- Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Die Tisagenlecleucel-Infusion soll verschoben werden, falls der Patient...

... eine aktive unkontrollierte Infektion hat.

Patienten sollten eine angemessene Infektionsprophylaxe und Behandlung bestehender Infektionen erhalten. Infektionen sollten vollständig abgeklungen sein, bevor die Infusion mit Tisagenlecleucel erfolgt.

... noch unter schweren Nebenwirkungen vorangegangener Chemotherapien leidet (insbesondere Lunge oder Herz betreffend oder bei Hypotonie).

... eine aktive Graft-versus-Host-Reaktion aufweist.

... nach der lymphozytendepletierenden Chemotherapie eine signifikante klinische Verschlechterung der Leukämielast oder des Lymphoms zeigt.

Das **Zytokin-Freisetzungssyndrom** und **neurologische Beeinträchtigungen** wurden als schwerwiegende bis lebensbedrohliche Nebenwirkungen in klinischen Studien **beobachtet** bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) und bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Diese unerwünschten Ereignisse stellen nur einen Teil der in klinischen Studien mit Tisagenlecleucel beobachteten Nebenwirkungen dar.

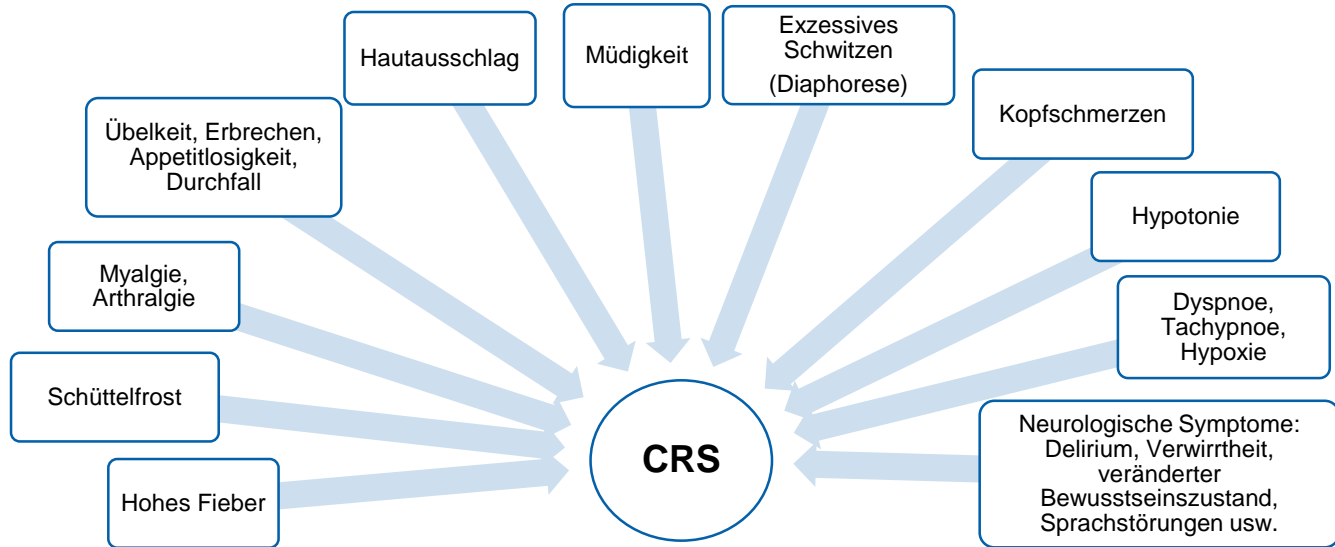
Tisagenlecleucel-assoziiertes Zytokin-Freisetzungssyndrom

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom

(*Cytokine Release Syndrome: CRS*)

- In Zulassungsstudien wurde nach der Tisagenlecleucel-Infusion sehr häufig ein CRS beobachtet, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Ereignisse:
 - ELIANA-Studie mit pädiatrischen Patienten oder jungen Erwachsenen mit r/r B-ALL:
77% der Patienten entwickelten ein CRS; 47% entwickelten ein CRS mit Schweregrad ≥ 3
 - JULIET-Studie mit erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL:
58% der Patienten entwickelten ein CRS; 22% entwickelten ein CRS mit Schweregrad ≥ 3
- **In fast allen Fällen setzte das CRS zwischen 1 und 10 Tagen (im Median nach 3 Tagen) nach der Tisagenlecleucel-Infusion ein. Das CRS klang im Mittel nach 7 Tagen wieder ab.**

Symptome und Anzeichen eines CRS



Diagnose basierend auf den klinischen Anzeichen und Symptomen

- Bewerten Sie bei den ersten Anzeichen eines CRS, ob die Einweisung des Patienten in ein Krankenhaus nötig ist.
- Untersuchen Sie auf und behandeln Sie alternative Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie (z. B. eine Infektion).

CRS-assoziierte Ereignisse und Nebenwirkungen an Organen/Organsystemen (1/2)

Leber	<ul style="list-style-type: none">• Hepatische Dysfunktion: erhöhte Werte für Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT), Hyperbilirubinämie
Niere	<ul style="list-style-type: none">• Akute Nierenschädigung oder Nierenversagen, unter Umständen Notwendigkeit zur Dialyse
Atemwege	<ul style="list-style-type: none">• Lungenversagen, Lungenödem, unter Umständen Notwendigkeit zu Intubation und mechanischer Beatmung
Herz	<ul style="list-style-type: none">• Tachykardie• Herzversagen
Vaskuläres System	<ul style="list-style-type: none">• Capillary-Leak-Syndrom
Hämatopoetische Zytopenien > 28 Tage nach der Tisagenlecleucel-Infusion	<ul style="list-style-type: none">• Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie und/oder Anämie• Achtung: Die Gabe von myeloischen Wachstumsfaktoren, insbesondere des Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (GM-CSF), kann möglicherweise CRS-Symptome verstärken und wird daher während der ersten 3 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion oder bis zum Ende eines CRS nicht empfohlen.

CRS-assoziierte Ereignisse und Nebenwirkungen an Organen/Organsystemen (2/2)

Koagulopathie mit Hypofibrinogenämie	<ul style="list-style-type: none">• Disseminierte intravasale Koagulation (DIC)• Erhöhte Prothrombinzeit (PT) und verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (PTT) sowie niedrige Fibrinogenwerte• Kann Blutungen verursachen.• Achtung: Überwachung der Gerinnungswerte (Thrombozytenzahl, PT/PTT und Fibrinogen), Substitution wie benötigt
Hämophagozytische Lymphohistiozytose / Makrophagen-aktivierungssyndrom (HLH/MAS)	<ul style="list-style-type: none">• Achtung: Schwere Formen des CRS und HLH/MAS können überlappende Pathologien, klinische Erscheinungsformen und Laborprofile haben.• Achtung: Wenn HLH/MAS durch die Behandlung mit Tisagenlecleucel auftritt, sollte die Therapie nach dem CRS-Management Algorithmus durchgeführt werden.

Risikofaktoren für ein schweres CRS

Patienten bis 25 Jahre mit r/r B-Zell-ALL

Tumorlast vor der Infusion	<ul style="list-style-type: none">• Eine hohe Tumorlast vor der Infusion (mehr als 50% Blasten im Knochenmark) und/oder eine signifikante Erhöhung der Tumorlast nach der lymphozytendepletierenden Chemotherapie waren mit schweren Formen des CRS assoziiert.• Es sollte dringend versucht werden, die Tumorlast vor der Behandlung mit Tisagenlecleucel zu senken und unter Kontrolle zu halten.
Infektionen	<ul style="list-style-type: none">• Eine aktive Infektion kann das Risiko für ein schweres CRS erhöhen.• Infektionen können auch während eines CRS auftreten und das Risiko für tödliche Ausgänge erhöhen.• Vor der Verabreichung von Tisagenlecleucel sollte auf eine ausreichende Infektionsprophylaxe und Behandlung bestehender Infektionen bis zur vollständigen Besserung geachtet werden.
Auftreten von Fieber	<ul style="list-style-type: none">• Frühes Einsetzen von Fieber kann auf ein schweres CRS hindeuten.
Auftreten des CRS	<ul style="list-style-type: none">• Frühes Einsetzen des CRS nach Infusion kann auf einen schweren Verlauf hindeuten.

Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL

Bis jetzt sind für diese Patientengruppe keine Risikofaktoren bekannt.

CRS-Management

- Die Behandlung von CRS basiert ausschließlich auf dem klinischen Erscheinungsbild.
- Das CRS sollte entsprechend dem CRS-Management Algorithmus (auf den nächsten Folien und in der Fachinformation beschrieben) behandelt werden.
- Patienten mit CRS benötigen unter Umständen intensivmedizinische Unterstützung.
- Patienten mit medizinisch signifikanter kardialer Dysfunktion sollten nach intensivmedizinischen Standards behandelt werden. Eine Echokardiographie sollte in Betracht gezogen werden.

CRS-Management Algorithmus

CRS Schweregrad	Empfohlene Behandlung
Prodromalsyndrom: Leichtes Fieber, Fatigue, Appetitlosigkeit	Untersuchen Sie den Patienten und schließen Sie eine Infektion aus; geben Sie Antibiotika nach den nationalen Leitlinien falls der Patient eine Neutropenie aufweist; behandeln Sie symptomatisch.
CRS, das eine geringe Intervention erforderlich macht (bei einem oder mehreren der folgenden Symptome): – Hohes Fieber – Hypoxie – Leichte Hypotonie	Verabreichen Sie Antipyretika, Sauerstoff sowie intravenös Flüssigkeit und/oder niedrigdosierte Vasopressoren je nach Bedarf.

CRS-Management Algorithmus

CRS Schweregrad	Empfohlene Behandlung
<p>CRS, das eine moderate bis aggressive Intervention erforderlich macht (bei einem oder mehreren der folgenden Symptome):</p> <ul style="list-style-type: none">– Hämodynamische Instabilität trotz intravenös gegebener Flüssigkeiten und Unterstützung durch Vasopressoren– Zunehmende Atemnot, einschließlich pulmonaler Infiltration, erhöhtem Sauerstoffbedarf einschließlich High-Flow-Sauerstofftherapie und/oder der Notwendigkeit zur mechanischen Beatmung– Rasche Verschlechterung des klinischen Zustandes	<ul style="list-style-type: none">• Verabreichen Sie nach Bedarf hochdosierte oder multiple Vasopressoren, Sauerstoff, führen Sie eine mechanische Beatmung durch und/oder wenden Sie andere unterstützende Maßnahmen an.• Geben Sie Tocilizumab:<ul style="list-style-type: none">– Bei einem Gewicht des Patienten <30 kg: 12 mg/kg intravenös über 1 Stunde– Bei einem Gewicht des Patienten ≥30 kg: 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (Höchstdosis 800 mg)• Falls keine klinische Besserung eintritt, wiederholen Sie wenn nötig die Tocilizumab-Gabe nach einer Pause von mindestens 8 Stunden.• Falls auch nach der zweiten Dosis Tocilizumab keine klinische Besserung eintritt, ziehen Sie eine dritte Dosis oder alternative Methoden zur CRS-Behandlung in Erwägung.• Die Maximaldosis beträgt 4 Tocilizumab-Gaben.• Verabreichen Sie Tocilizumab ausschließlich über intravenöse Infusion (eine subkutane Verabreichung ist für CRS nicht zugelassen).• Wenn sich innerhalb von 12 bis 18 Stunden nach der ersten Tocilizumab-Dosis keine Verbesserung bzw. sogar eine klinische Verschlechterung zeigt, geben Sie 2 mg/kg Methylprednisolon als Initial-Dosis und anschließend 2 mg/kg pro Tag, solange bis Vasopressoren und High-Flow-Sauerstofftherapie nicht mehr nötig sind. Anschließend kann Methylprednisolon ausgeschlichen werden.

Medikamente zur Behandlung des CRS

- Anti-Interleukin-6 (IL-6)-Therapie:
 - Antikörper gegen IL-6, z. B. Tocilizumab*, wurden zur Behandlung von mäßigen bis schweren Formen des CRS in Verbindung mit Tisagenlecleucel eingesetzt.
 - **Es ist sicherzustellen, dass vor der Tisagenlecleucel-Infusion vier Dosen Tocilizumab pro Patient unmittelbar am Zentrum verfügbar sind.**
- Bei lebensbedrohlichen Notfällen können Kortikosteroide* verabreicht werden:
 - Wegen des lympholytischen Effekts sollte/n...
 - ... Kortikosteroide, nur bei lebensbedrohlichen Notfällen, nicht in der Prämedikation verwendet werden.
 - ... eine Anwendung von Kortikosteroiden nach der Tisagenlecleucel-Infusion vermieden werden, außer es besteht die Notwendigkeit einer Verabreichung bei lebensbedrohlichen Notfällen bzw. wie im Rahmen des CRS Management Algorithmus empfohlen.
 - Physiologische Ersatzdosen bei Nebenniereninsuffizienz sind erlaubt.
- Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-Antagonisten werden nicht für eine Behandlung des Tisagenlecleucel-assoziierten CRS empfohlen.

*Tisagenlecleucel vermehrt sich auch nach der Anwendung von Tocilizumab oder Kortikosteroiden unter Wirkungserhalt weiter im Körper.

Tisagenlecleucel-assoziierte neurologische Ereignisse

Neurologische Ereignisse

- Neurologische Ereignisse, insbesondere Enzephalopathie, Verwirrheitszustände oder Delirium, zeigten sich häufig nach Tisagenlecleucel-Infusion. Sie können schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein. Andere mögliche Symptome beinhalten Krampfanfälle, Aphasie oder Sprachstörungen.
 - ELIANA-Studie mit pädiatrischen Patienten oder jungen Erwachsenen mit r/r B-ALL:
bei 40 % der Patienten kam es innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Tisagenlecleucel zu Manifestationen von Enzephalopathie und/oder Delirium (Grad 3 oder 4 bei 13 %).
 - JULIET-Studie mit erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL:
bei 21 % der Patienten kam es innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Tisagenlecleucel zu Manifestationen von Enzephalopathie und/oder Delirium (Grad 3 oder 4 bei 12 %)
- **Die Mehrheit der neurologischen Ereignisse zeigte sich in den ersten 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion und war vorübergehend:**
 - Median der Zeit bis zum Beginn: 7 Tage bei B-ALL und bei DLBCL
 - Median der Zeit bis zum Abklingen: 7 Tage bei B-ALL und 12 Tage bei DLBCL
- Neurologische Nebenwirkungen können gleichzeitig mit einem CRS, verzögert nach Ende eines CRS oder in Abwesenheit eines CRS auftreten.

Diagnostische Abklärung & Behandlung neurologischer Ereignisse

- Patienten sollten auf neurologische Ereignisse untersucht und bei Bedarf entsprechend der zugrundeliegenden Pathophysiologie nach den nationalen Leitlinien behandelt werden.
- Die Untersuchung sollte beinhalten:
 - Eine gründliche neurologische Untersuchung und regelmäßige Kontrolle
 - Diagnostische Abklärung potentieller Sekundär-Ursachen durch:
 - Bildgebende Untersuchung des Gehirns (CT und/oder MRT) zum Ausschluss intrakranieller Blutungen, eines Rezidivs oder von Hinweisen auf eine Infektion oder ein zerebrales Ödem
 - Wenn angezeigt Lumbalpunktion mit Liquordiagnostik
 - Bestimmung der Laborwerte
 - EEG
- Falls ein neurologisches Ereignis zusammen mit einem CRS auftritt, sollte die Behandlung nach dem CRS-Management Algorithmus erfolgen.
- Ziehen Sie die prophylaktische Gabe von Antiepileptika (z. B. Levetiracetam) bei Patienten mit hohem Risiko (Krampfanfälle in der Vorgeschichte) in Betracht oder geben Sie Antiepileptika bei auftretenden Krampfanfällen.
- Bei Enzephalopathie, Delirium oder assoziierten Ereignissen sollte eine entsprechende Therapie und unterstützende Behandlung nach den nationalen Leitlinien durchgeführt werden. Erwägen Sie bei weiterer Verschlechterung eine kurzzeitige Gabe von Steroiden.

Überwachung eines Patienten auf CRS oder neurologische Ereignisse

- Bis mindestens 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient täglich auf Anzeichen eines CRS, neurologischer Ereignisse oder anderer unerwünschter Wirkungen kontrolliert werden.
- Ziehen Sie dringend in Betracht den Patienten bei Bedarf bis zu 10 Tage nach der Infusion oder bei den ersten Anzeichen für ein CRS und/oder neurologische Ereignisse stationär zu überwachen.
- Die weitere Überwachung im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion liegt im Ermessen des behandelnden Arztes.
- Die Überwachung eines Patienten auf Anzeichen von CRS, neurologischer Beeinträchtigungen oder anderer unerwünschter Wirkungen muss allgemeine körperliche und neurologische Untersuchungen, die Messung der Körpertemperatur sowie Blutdruck- und Pulskontrolle und gegebenenfalls auch Laboruntersuchungen beinhalten.

Wichtige Informationen zur Behandlung mit Tisagenlecleucel für Patienten und ihre Angehörigen

Wichtige Informationen für Patienten zur Behandlung mit Tisagenlecleucel (1/2)

- Informieren Sie Patienten über das **Risiko eines CRS** oder von **neurologischen Ereignissen** und weisen Sie sie an, bei Anzeichen für CRS oder neurologischen Ereignissen **unverzüglich den behandelnden Arzt des Krankenhauses, an dem die Behandlung mit Tisagenlecleucel stattgefunden hat, zu konsultieren.**
- Klären Sie Ihre Patienten auf, dass während der Zeit in der Tisagenlecleucel hergestellt wird, die **Grunderkrankung des Patienten sich verschlechtern oder voranschreiten** kann. Eine **zusätzliche Behandlung kann nötig werden**, um die zugrundeliegende Erkrankung zu stabilisieren. Informieren Sie Ihre Patienten über mögliche Nebenwirkungen einer solchen Behandlung.
- Händigen Sie den Patienten bitte das Patienteninformationspaket inklusive Gebrauchsinformation, Patientenleitfaden und Notfallkarte aus. Gehen Sie bitte das **Schulungsmaterial für Patienten** zusammen mit den Patienten durch und besprechen Sie Anzeichen und Symptome möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen und wie sich die Patienten nach der Behandlung mit Tisagenlecleucel richtig verhalten sollen.
- Füllen Sie die Patienten-Notfallkarte mit Ihren Kontaktdaten und der Chargenbezeichnung (Ch.-B.) des jeweils verabreichten Tisagenlecleucel-Präparats aus und weisen Sie die Patienten an, die **Notfallkarte stets bei sich zu tragen** und bei jedem Arztbesuch bzw. anstehenden medikamentösen Behandlungen oder Krankenhausaufenthalten vorzuzeigen.
- Bieten Sie den mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten die Teilnahme am CAR-T-Register an.

Wichtige Informationen für Patienten zur Behandlung mit Tisagenlecleucel (2/2)

Patienten sollen...

- ... 3 bis 4 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion 2-mal täglich ihre Körpertemperatur messen und bei erhöhter Temperatur sofort einen Arzt, vorrangig den behandelnden Arzt aufsuchen.
- ... unmittelbar einen Arzt, vorrangig den behandelnden Arzt konsultieren, falls sie Symptome eines CRS bei sich bemerken.
- ... auf das mögliche Risiko von Bewusstseinsveränderungen, Verwirrtheit oder Krampfanfällen in den ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion aufmerksam gemacht werden.
- ... bei Anzeichen auf neurologische Ereignisse sofort einen Arzt, vorrangig den behandelnden Arzt kontaktieren.
- ... sich innerhalb der ersten 4 Wochen nach der Behandlung mit Tisagenlecleucel nicht weiter als 2 Stunden Fahrtzeit von dem Krankenhaus, an dem sie behandelt wurden, entfernen.

Patienten dürfen NICHT..



- ... für 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, Maschinen bedienen und an Aktivitäten teilnehmen, die Konzentration und Aufmerksamkeit erfordern.
- ... Blut sowie Organe, Gewebe und Zellen für eine Transplantation spenden.

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden an:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Straße 51 – 59, 63225 Langen

Telefon: 06103 77 0, Fax: 06103 77 1234

E-Mail: pharmakovigilanz2@pei.de

Webseite: www.pei.de

oder

Novartis Patient Safety

E-Mail: ams.novartis@novartis.com

Fax: 0911 273-12985 oder -12703

Geben Sie bitte bei der Meldung von Nebenwirkungen die Chargenbezeichnung (Ch.-B.) des jeweils verabreichten Tisagenlecleucel-Präparats an.

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**



Dieses Training für Angehörige der Gesundheitsberufe und alle anderen behördlich genehmigten Schulungsmaterialien sowie Produktinformationen sind zum Download auf der Webseite www.novartis.de/kymriah-rm verfügbar.

Gedruckte Exemplare erhalten Sie außerdem beim Team des Medizinischen Infoservice von Novartis.

Medizinischer Infoservice

(Montag bis Freitag von 8.00 bis 18.00 Uhr):

Telefon: (0911) 273 - 12 100

Fax: (0911) 273 - 12 160

E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

Internet: www.infoservice.novartis.de



Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg

KYMRIAH® RMP Training für Angehörige der Gesundheitsberufe Version 1.1
Stand 08/2018, Genehmigung 08/2018
Artikelnummer 1073975

