



TRAINING für Angehörige der Gesundheitsberufe, die KYMRIA[®] (Tisagenlecleucel) verordnen, verabreichen, die Verabreichung überwachen und/oder die anschließende Behandlung und Überwachung des Patienten durchführen

KYMRIA[®] (Tisagenlecleucel) 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion

Der Wirkstoff von KYMRIA[®] heißt Tisagenlecleucel. Diese Bezeichnung wird im Folgenden verwendet.

Dieses Training zur Anwendung von Tisagenlecleucel wurde als verpflichtender Teil der Zulassungsaufgaben des Arzneimittels erstellt und mit der zuständigen 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.
- Die Aufforderung zur Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach einer Behandlung mit Tisagenlecleucel.
- Wichtige Informationen zur Behandlung mit Tisagenlecleucel, über die die Patienten bzw. deren Eltern oder Erziehungsberechtigte 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 Seite 20.

Tisagenlecleucel darf nur in durch Novartis speziell qualifizierten Behandlungszentren von medizinischem Fachpersonal verordnet, vorbereitet oder verabreicht werden, das dieses Training erfolgreich abgeschlossen hat und nur, wenn umgehender Zugang zu Tocilizumab vorhanden ist. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Behandlungsmaßnahmen für CRS (Cytokine Release Syndrome) anstelle von Tocilizumab verfügbar sein.

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 individuell für jeden einzelnen 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 einschließlich 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 großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.
- Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Follikulärem Lymphom (FL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Für Tisagenlecleucel stehen insgesamt folgende behördlich genehmigte Schulungsmaterialien zur Verfügung:

Für Angehörige der Gesundheitsberufe:

- **KYMRIAH RMP_HCP Training Program V4.0**
Training für Angehörige der Gesundheitsberufe, die KYMRIAH® (Tisagenlecleucel) verordnen, verabreichen, die Verabreichung überwachen und/oder die anschließende Behandlung und Überwachung des Patienten durchführen
- **KYMRIAH RMP_Pharmacy Cell Lab Infusion Training V4.0**
Schulungsmaterial für Apotheken/Zelllabore/Infusionszentren zum Empfang, zur Lagerung und zur Vorbereitung der Infusion von Kymriah® (Tisagenlecleucel)

Für Patienten:

- **KYMRIAH RMP_Patientenleitfaden V3.0**
Leitfaden für Patienten, Eltern und Erziehungsberechtigte zur Anwendung von KYMRIAH® (Tisagenlecleucel).
Beinhaltet Anweisungen für Patienten und Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe
- **KYMRIAH RMP_Patienten-Notfallkarte V2.0**
Patienten sollen diese Notfallkarte immer bei sich tragen und jedem Angehörigen der Gesundheitsberufe vorweisen

Weitere Informationen erhalten Sie außerdem über Novartis:

Novartis Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich, +43 (1) 866 57 0
novartis.austria@novartis.com

Trainingsziele

KYMRIAH RMP_HCP Training Program

- Risikominimierung von schweren oder lebensbedrohenden Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) und neurologischen Ereignissen durch Kenntnis des Risikomanagements von CRS und neurologischen Ereignissen der Personen, die Kymriah® verschreiben, verteilen oder verabreichen.
- Information zum Melden von unerwünschten Ereignissen in ein verfügbares Register für Zelltherapien (z.B. EBMT) und an Novartis bzw. an die lokalen Gesundheitsbehörden.
- Beratung von Patienten / Betreuungspersonen bezüglich:
 - Fälle, in denen Kymriah® nicht erfolgreich hergestellt und nicht infundiert werden kann, oder wenn das fertig produzierte Produkt außerhalb der Spezifikationen (Out of Specification – OOS) liegt.
 - Möglichen Bedarf an Überbrückungs-Chemotherapie und dem Risiko einer fortschreitenden Erkrankung während der Produktionszeit, zusätzlich zum Risiko von CRS und neurologischen Ereignissen und zu ergreifende Maßnahmen.

KYMRIAH RMP_Pharmacy Cell Lab Infusion Training

- Information zum Empfang, zur Lagerung, zur Handhabung, zum Auftauen und zur Vorbereitung der Infusion von Kymriah® um eine Verringerung der Zellviabilität von Kymriah® auf Grund von unsachgemäßer Handhabung des Produktes und einen einhergehenden möglichen Einfluss auf das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil zu minimieren.

KYMRIAH RMP_Patientenleitfaden

- Schaffen von Bewusstsein, dass Kymriah® unter Umständen nicht erfolgreich produziert und infundiert werden kann oder dass das fertig produzierte Produkt außerhalb der Spezifikationen (Out of Specification – OOS) liegt.
- Information über den möglichen Bedarf an Überbrückungs-Chemotherapie, therapieassoziierten Nebenwirkungen, und dem Risiko einer fortschreitenden Erkrankung während der Produktionszeit.
- Schulung von Patienten / Betreuungspersonen zum Risiko von CRS und Neurotoxizität, und wann ärztliche Hilfe aufgesucht werden soll.
- Information über Überwachungsanforderungen und eine mögliche stationäre Aufnahme nach der Kymriah® Infusion.

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 rasche Progression des Lymphoms zeigt.

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom und neurologische Beeinträchtigungen wurden als schwerwiegende bis lebensbedrohliche oder tödliche Nebenwirkungen in klinischen Studien beobachtet bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) und bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffus großzelligen 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

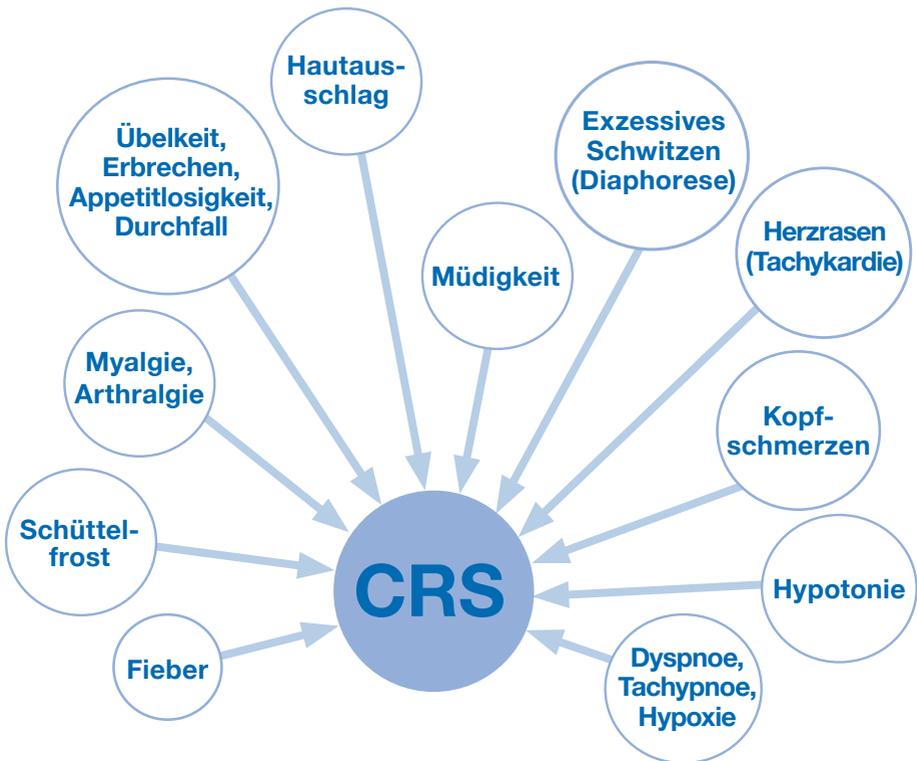
Das Zytokin-Freisetzungssyndrom

(Cytokine Release Syndrome: CRS)

- Das CRS ist eine systemische inflammatorische Reaktion, die mit der Vermehrung und Aktivierung der Tisagenlecleucel-Zellen und der Zerstörung der Tumorzellen im Zusammenhang steht.
- 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-Zell-ALL (n = 79):
77% der Patienten entwickelten ein CRS; 48% entwickelten ein CRS mit Schweregrad 3 oder 4 entsprechend der Penn-Skala.
 - **JULIET-Studie** mit erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL (n = 115):
57% der Patienten entwickelten ein CRS; 23% entwickelten ein CRS mit Schweregrad 3 oder 4 entsprechend der Penn-Skala.
 - **ELARA-Studie** mit erwachsenen Patienten mit r/r FL (n = 97):
50% der Patienten entwickelten ein CRS entsprechend der Lee-Skala;
es wurde kein CRS vom Schweregrad 3 oder 4 berichtet.
- In fast allen Fällen setzte das CRS zwischen 1 und 10 Tagen (im Median nach 3 Tagen) bei B-Zell ALL Patienten, zwischen 1 und 9 Tagen (im Median nach 3 Tagen) bei erwachsenen DLBCL Patienten und zwischen 1 und 14 Tagen (im Median nach 4 Tagen) bei erwachsenen FL Patienten nach der Tisagenlecleucel-Infusion ein.
- Das CRS klang im Mittel nach 8 Tagen bei B-Zell ALL, nach 7 Tagen bei DLBCL und nach 4 Tagen bei FL wieder ab.
- Patienten mit CRS benötigen möglicherweise eine Verlegung auf die Intensivstation.

ALL, akute lymphatische B-Zell-Leukämie; DLBCL, diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL, follikuläres Lymphom
r/r, rezidiert oder refraktär

Symptome und Anzeichen eines CRS



Diagnose basierend auf den klinischen Anzeichen und Symptomen¹⁻³

- Untersuchen Sie auf und behandeln Sie alternative Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie (z. B. durch eine Infektion).

CRS, Zytokin-Freisetzungssyndrom

Quellen:

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 Fachinformation

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

Leber	<ul style="list-style-type: none">• Leberversagen: 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">• Arrhythmie• Herzversagen
Vaskuläres System	<ul style="list-style-type: none">• Hypotonie• Capillary-Leak-Syndrom
Hämatopoetische Erkrankungen einschließlich Zytopenien > 28 Tage nach der Tisagenlecleucel-Infusion	<ul style="list-style-type: none">• Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie• 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 des CRS nicht empfohlen.

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

Koagulopathie mit Hypofibrinogenämie Niere	<ul style="list-style-type: none">• Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) mit niedrigem Fibrinogenspiegel• Kann Blutungen verursachen.
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- Behandlungsalgorithmus durchgeführt werden. Für spätaufretende, Tocilizumab-refraktäre HLH/MAS ziehen Sie alternative anti-Zytokin- und anti-T-Zell-Therapien entsprechend den einrichtungsinternen Verfahrensanweisungen und publizierten Guidelines in Betracht.

Risikofaktoren für ein schweres CRS

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

Tumorlast vor der Infusion	<ul style="list-style-type: none">• Hohe Tumorlast vor der Infusion, unkontrollierte oder schnell zunehmende Erhöhung der Tumorlast nach der lymphozytendepletierenden Chemotherapie kann mit einem schweren CRS assoziiert werden.• Vor der Anwendung von Kymriah® sollten Anstrengungen unternommen werden um die Tumorlast des Patienten zu verringern und zu kontrollieren.
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

Tumorlast vor der Infusion	<ul style="list-style-type: none">• Hohe Tumorlast kann mit einem schweren CRS assoziiert werden
-----------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tisagenlecleucel-assoziiertes Zytokin-Freisetzungssyndrom

Erwachsene Patienten mit r/r FL

Da in der Zulassungsstudie für Patienten mit FL kein Ereignis eines schweren CRS beobachtet wurde, können keine Risikofaktoren angegeben werden.X

ALL, akute lymphatische B-Zell-Leukämie; CRS, Zytokin-Freisetzungssyndrom; DLBCL, diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL, follikuläres Lymphom

- Bei allen Indikationen sollte eine entsprechende prophylaktische und therapeutische Behandlung von Infektionen vorgenommen und ein vollständiger Rückgang aller bestehender Infektionen sichergestellt werden. Auch im Rahmen von CRS können Infektionen auftreten und das Risiko für ein tödlich verlaufendes Ereignis erhöhen.
- Die Behandlung des CRS sollte ausschließlich anhand des klinischen Zustands des Patienten und entsprechend des Behandlungsalgorithmus (auf den nächsten Folien und in der Fachinformation beschrieben) erfolgen.
- Patienten mit einer klinisch signifikanten kardialen Dysfunktion sollten nach intensivmedizinischen Standards betreut und Maßnahmen wie eine Echokardiographie sollten in Betracht gezogen werden.

Tisagenlecleucel CRS-Behandlungsalgorithmus

Schweregrad des Zytoki Freisetzungssyndroms	Symptomatische Behandlung	Tocilizumab	Kortikosteroide
Leichte Symptome, die nur eine symptomatische Behandlung erfordern, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> – Leichtes Fieber – Fatigue – Anorexie 	Ausschluss anderer Ursachen (z. B. einer Infektion) und Behandlung von Symptomen, z. B. mit Antipyretika, Antiemetika, Analgetika etc. Bei Neutropenie Gabe von Antibiotika gemäß den nationalen Leitlinien.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Symptome, die eine moderate Intervention erfordern: <ul style="list-style-type: none"> – Hohes Fieber – Hypoxie – Leichte Hypotonie 	Falls erforderlich, Gabe von Antipyretika, Sauerstoff, intravenöse Flüssigkeitszufuhr und/oder niedrigdosierte Vasopressoren. Behandlung anderer Organtoxizitäten gemäß den nationalen Leitlinien.	Falls nach symptomatischer Behandlung keine Verbesserung eintritt, Gabe von Tocilizumab intravenös über 1 Stunde: <ul style="list-style-type: none"> – 8 mg/kg (max. 800 mg), wenn Körpergewicht ≥ 30 kg – 12 mg/kg, wenn Körpergewicht < 30 kg 	Bei ausbleibender Verbesserung innerhalb von 12 bis 18 Stunden nach Gabe von Tocilizumab: Gabe einer Tagesdosis von 2 mg/kg Methylprednisolon (oder Entsprechendes) intravenös, bis kein Vasopressor und keine Sauerstofftherapie mehr nötig ist, danach Ausschleichen*
Symptome, die eine aggressive Intervention erfordern: <ul style="list-style-type: none"> – Hypoxie mit notwendiger High-Flow-Sauerstofftherapie oder – Hypotonie, die die Gabe hochdosierter oder mehrerer Vasopressoren erfordert 	High-Flow-Sauerstofftherapie, intravenöse Flüssigkeitszufuhr und hochdosierte(r) Vasopressor(en). Behandlung anderer Organtoxizitäten gemäß den nationalen Leitlinien.	Falls keine Verbesserung eintritt, Wiederholung der Gabe von Tocilizumab alle 8 Stunden (max. 4 Dosen können gegeben werden)*	
Lebensbedrohliche Symptome: <ul style="list-style-type: none"> – Hämodynamische Instabilität trotz intravenöser Flüssigkeitszufuhr und Gabe von Vasopressoren – Zunehmende Atemnot – Rasche Verschlechterung des klinischen Zustands 	Maschinelle Beatmung. Intravenöse Flüssigkeitszufuhr und hochdosierte(r) Vasopressor(en). Behandlung anderer Organtoxizitäten gemäß den nationalen Leitlinien.		

* Falls nach Gabe von Tocilizumab und Steroiden keine Verbesserung eintritt, ist die Gabe anderer Anti-Zytokin- und Anti-T-Zell-Therapien nach Richtlinien der Einrichtung und publizierten Leitlinien in Betracht zu ziehen.

Alternative Behandlungsstrategien für das Zytokin Freisetzungssyndrom können basierend auf einrichtungsspezifischen oder wissenschaftlichen Leitlinien implementiert werden.

Der Gebrauch von Vasopressoren während einer Tisagenlecleucel-Therapie

Definition von hochdosierten Vasopressoren¹⁻³

Vasopressor	Dosis für ≥ 3 Stunden	
	Gewichts-basierte Dosierung ^a	Fixe Dosierung ^b
Norepinephrin Monotherapie	≥ 0,2 µg/kg/min	≥ 20 µg/min
Dopamin Monotherapie	≥ 10 µg/kg/min	≥ 1000 µg/min
Phenylephrin Monotherapie	≥ 2 µg/kg/min	≥ 200 µg/min
Epinephrin Monotherapie	≥ 0,1 µg/kg/min	≥ 10 µg/min
Patient eingestellt auf Vasopressin	Vasopressin + Norepinephrin-Äquivalent (NE) ≥ 0,1 µg/kg/min ^d	Vasopressin + Norepinephrin-Äquivalent (NE) ≥ 10 µg/min ^c
Patient eingestellt auf kombinierte Vasopressoren (Nicht Vasopressin)	NE ≥ 0,2 µg/kg/min ^d	NE ≥ 20 µg/min ^c

^a Die Gewichts-basierte Dosierung wurde aus der Fixen Dosierung eines Vasopressors durch eine Division durch 100 hochgerechnet.

^b Wenn die Institutionspraxis eine fixe Dosierung vorsieht

^c VASST (Vasopressin and Septic Shock Trial) Vasopressor Äquivalent Berechnung (Fixe Dosierung): Norepinephrin-Äquivalent Dosis = [Norepinephrin (µg/min)] + [Dopamin (µg/kg/min) ÷ 2] + [Epinephrin (µg/min)] + [Phenylephrin (µg/min) ÷ 10]4

^d VASST (Vasopressin and Septic Shock Trial) Vasopressor Äquivalent Berechnung (Gewichts-basierte Dosierung): Norepinephrin-Äquivalent Dosis = [Norepinephrin (µg/kg/min)] + [Dopamin (µg/kg/min) ÷ 2] + [Epinephrin (µg/kg/min)] + [Phenylephrin (µg/kg/min) ÷ 10]3

Referenzen:

- Lee DW et al. Blood. 2014; 2014;124(2):188-195. Erratum in: Blood. 2015;126(8):1048.
- Porter DL et al. Sci Transl Med. 2015;7(303):303ra139. <https://stm.sciencemag.org/content/suppl/2015/08/31/7.303.303ra139.DC1>. Accessed March 30, 2020.
- 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. Accessed March 30, 2020.

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 eine Dosis Tocilizumab pro Patient unmittelbar für eine mögliche Anwendung vor Ort verfügbar ist. Das Zentrum muss innerhalb von 8 Stunden Zugang zu zusätzlichen Dosen von Tocilizumab haben, um ein auftretendes CRS entsprechend des CRS- Behandlungsalgorithmus behandeln zu können. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Behandlungsmaßnahmen für CRS (Cytokine Release Syndrome) anstelle von Tocilizumab verfügbar sein.**
- Bei lebensbedrohlichen Notfällen können Kortikosteroide* verabreicht werden:
 - Wegen des lympholytischen Effekts sollte/n...
 - ... Kortikosteroide, außer 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 Behandlungsalgorithmus empfohlen.
- Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-Antagonisten werden nicht für eine Behandlung des Tisagenlecleucel-assoziierten CRS empfohlen.

CRS, Zytokin-Freisetzungssyndrom; IL, Interleukin

* 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 einen getrübbten Bewusstseinszustand, Krampfanfälle, Aphasie oder Sprachstörungen.
 - **ELIANA-Studie** mit pädiatrischen Patienten oder jungen Erwachsenen mit r/r B-Zell-ALL (n = 79):
bei 39% 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 (n = 115):
bei 20 % 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 11 %)
 - **ELARA-Studie** mit erwachsenen Patienten mit r/r FL (n = 97):
bei 9 % 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 1 %). Ein Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) trat im gleichen Zeitraum bei 4 % der FL- Patienten (Grad 3 oder 4 bei 1 %) auf.
- **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:
8 Tage bei B--Zell-ALL, 6 Tage bei DLBCL und 9 Tage bei FL
 - Median der Zeit bis zum Abklingen:
7 Tage bei B-Zell-ALL, 13 Tage bei DLBCL und 2 Tage bei FL
- Neurologische Nebenwirkungen können gleichzeitig mit einem CRS, verzögert nach Ende eines CRS oder in Abwesenheit eines CRS auftreten.
- Neurologische Nebenwirkungen können gleichzeitig mit einem CRS, verzögert nach Ende eines CRS oder in Abwesenheit eines CRS auftreten.

* Medianer Zeitraum bis zum Beginn der ersten neurologischen Ereignisse zu jeder Zeit nach Infusion von Tisagenlecleucel
ALL, akute lymphatische B-Zell-Leukämie; CRS, Zytokin-Freisetzungssyndrom; DLBCL, diffus großzelliges B-Zell-Lymphom;
FL, follikuläres Lymphom; r/r, rezidiert oder refraktär

Diagnostische Abklärung & Behandlung neurologischer Ereignisse

- Patienten sollten auf neurologische Ereignisse untersucht und bei Bedarf entsprechend der zugrundeliegenden Pathophysiologie gemäß den nationalen Leitlinien behandelt werden.
- Die Untersuchung und Beurteilung neurologischer Ereignisse sollten durch eine neurologische Untersuchung unter Einbeziehung verschiedener neurologischer Bereiche wie Bewusstseinszustand, motorische Symptome, Krampfanfälle und Anzeichen eines erhöhten intrakraniellen Druck bzw. eines zerebralen Ödems¹ erfolgen.
- Ziehen Sie bei Patienten mit neurologischen Nebenwirkungen die Möglichkeit von opportunistischen Infektionen des zentralen Nervensystems, einschließlich spät einsetzender Ereignisse, in Betracht und führen Sie gegebenenfalls eine entsprechende Diagnostik und ein Management in Übereinstimmung mit lokalen Standards durch.
- Falls ein neurologisches Ereignis zusammen mit einem CRS auftritt, sollte die Behandlung nach dem CRS- Behandlungsalgorithmus (auf den vorherigen Folien und in der Fachinformation beschrieben) 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 gemäß 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 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.

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

Wichtige Informationen für Patienten und ihre Angehörigen 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 sich während der Zeit in der Tisagenlecleucel hergestellt wird, **die Grunderkrankung des Patienten verschlechtern oder voranschreiten** kann. Eine **zusätzliche Behandlung kann nötig werden**, um die Entstehung neuer Krebszellen zu stoppen und zu verhindern, dass sich die Krebserkrankung weiter verschlechtert. Informieren Sie Ihre Patienten über mögliche Nebenwirkungen einer solchen Behandlung.
- Klären Sie Ihre Patienten auf, dass vor der Tisagenlecleucel-Gabe möglicherweise eine lymphozytendepletierende Chemotherapie zur Vorbereitung Ihres Körpers durchgeführt werden muss.
- Händigen Sie den Patienten bitte das Patienteninformationspaket bestehend aus Gebrauchsinformation, Patientenleitfaden und Notfallkarte aus. Gehen Sie bitte das **Schulungsmaterial für Patienten** sowie die **Gebrauchsinformation** 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.
- Klären Sie Ihre Patienten auf, dass es während der **Herstellung von Tisagenlecleucel zu Problemen kommen kann**, infolge derer das Produkt die vorher festgelegten Qualitätskriterien nicht erfüllt („Out-of-Specification; OOS“) und somit nicht zur Behandlung freigegeben werden kann. In einigen Fällen kann eine erneute Herstellung versucht werden. Falls Sie das Risiko-Nutzen-Verhältnis der Behandlung mit diesem OOS-Produkt positiv beurteilen, kann eine Abgabe und Verabreichung des Produkts auf Ihre Anfrage und mit dem Einverständnis des Patienten unter bestimmten Voraussetzungen erfolgen.
- Bieten Sie den mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten die Teilnahme an einem verfügbaren CAR-T-Register (z.B. EBMT) an, das eine adäquate Nachbeobachtung der Wirksamkeit und Sicherheit der Tisagenlecleucel Behandlung für einen Beobachtungszeitraum von bis zu 15 Jahren ermöglicht.

CRS, Zytokin-Freisetzungssyndrom

Wichtige Informationen für Patienten und ihre Angehörigen 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 Anzeichen oder Symptome eines CRS oder von neurologischen Ereignissen bei sich bemerken.
- ... für mindestens 10 Tage nach der Tisagenlecleucel-Infusion täglich ihren behandelnden Arzt aufsuchen, da er sie auf Anzeichen oder Symptome eines CRS, von neurologischen Ereignissen oder anderen Nebenwirkungen überwacht. Möglicherweise ist auch eine stationäre Behandlung erforderlich.
- ... 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, da das Risiko von Bewusstseinsveränderungen, Verwirrtheit oder Krampfanfällen besteht
- ... Blut, Organe, Gewebe oder Zellen spenden.

CAR-T-Register und Meldung von Nebenwirkungen

Bieten Sie den mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten die Teilnahme am CAR-T-Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) an. Die Teilnahme an diesem Register für zelluläre Therapien ermöglicht eine Nachverfolgung der Sicherheit und Effektivität der Behandlung für bis zu 15 Jahre nach Infusion.

Melden Sie unerwünschte Ereignisse über das oben genannte Register. Melden Sie bitte Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zusätzlich an die zuständige Behörde (Kontaktdaten siehe unten).

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:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

oder

Novartis Pharma GmbH

Jakov-Lind Straße 5/ Top 3.05

1020 Wien

Tel: +43 (0) 1 866 57 0

E-Mail: novartis.austria@novartis.com

oder

Website: <https://www.report.novartis.com>

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

Out-of-Specification (OOS) und Herstellungsfehler

Überblick zum OOS Prozess

- In einigen Fällen kann, auf Grund von Patienten- oder Produktionsfaktoren, eine Herstellung von Kymriah® nicht möglich sein oder die Freigabekriterien können nicht erfüllt werden.
- In Fällen, in denen das Produkt nicht hergestellt werden kann oder das hergestellte Produkt liegt außerhalb der Spezifikationen (OOS), wird der behandelnde Arzt so früh als möglich von Novartis informiert in Übereinstimmung mit Sektion 11.5, Vol. 4 der Good Manufacturing Practice (GMP) Richtlinien zu Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs), so dass geeignete Maßnahmen zur Sicherheit des Patienten getroffen werden können.
- Im Fall dass sich ein Kymriah® Produkt als OOS erweist, wird Novartis ein Assessment der erwartbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsrisiken betreffend dieses konkreten Qualitätsmangels durchführen. Die Risikobewertung wird vorgehende klinische Erfahrungen mit Kymriah® Infusionen in klinischen Studien und im kommerziellen Setting so verfügbar und publizierte Literatur in die Bewertung einschließen. Wichtig: diese Bewertung gibt keine Infusionsempfehlungen sondern dient der Information des behandelnden Arztes über erwartbare Risiken im Zusammenhang mit einer möglichen Infusion eines solchen Batches.
- Das Novartis Risikoassessment wird mit dem behandelnden Arzt kommuniziert um dem Arzt eine unabhängige Evaluation der Risiko-Nutzen Bewertung dieses Batches zu ermöglichen und entweder das Produkt für eine Infusion anzufordern oder Alternativen, wie andere Anti-Tumor Behandlungen oder eine wiederholte Herstellung eines neuen Batches (falls dies der medizinische Status des Patienten zulässt), in Betracht zu ziehen.
- Patienten, welche mit solch einem OOS Produkt behandelt werden, sollte ein Einschluss in ein Register für Zelltherapien (zB. EBMT) mit einer 15-jährigen Nachbeobachtungszeit angeboten werden.

**Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit!**



Novartis Pharma GmbH
Jakov-Lind Straße 5/ Top 3.05
1020 Wien