

# Behandlingsveileder for helsepersonell

## Viktig informasjon om ▼ KIMMTRAK<sup>®</sup> (tebentafusp)

### Om denne veilederen

Formålet med denne brosjyren er å oppsummere viktig sikkerhetsinformasjon om KIMMTRAK og pasientovervåking, medisinsk behandling av cytokinfrigjøringsyndrom (CRS), håndtering av EKG-plan og håndtering av pasienter med hjerterisikofaktorer.

Denne informasjonen er ment å bistå helsepersonell med å kommunisere viktig informasjon til pasienter som behandles med KIMMTRAK og deres omsorgspersoner.

Brosjyren inneholder ikke fullstendig informasjonen om dette legemidlet. Du må alltid lese preparatomtalen (SmPC) før forskrivning, klargjøring eller administrering av KIMMTRAK.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: [www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema).

## Innholdsfortegnelse

Om denne veilederen.....	1
KIMMTRAK er indisert til: .....	3
Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS):.....	3
Symptomer på CRS:.....	3
Klinisk manifestering av CRS (alvorlighetsgrad, frekvens, tid til debut, behandlingsvalg): .....	3
KIMMTRAK pasientovervåking & dosering: .....	4
CRS behandlingsveiledning:.....	6
Hvordan minimere risikoen for hypotensjon assosiert med CRS .....	7
EKG-plan og behandlingskrav basert på EKG-resultater .....	8
Krav til overvåking av pasienter med hjertesykdommer, QT-forlengelse og risiko for hjertesvikt .	8
Viktig informasjon til pasienter .....	8
Melding av uønskede hendelser eller bivirkninger.....	9
Ytterligere informasjon .....	10

## **KIMMTRAK er indisert til:**

Behandling av HLA-A\*02:01-positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom.

## **Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS):**

I kliniske studier har CRS, som kan være alvorlig eller livstruende, oppstått etter infusjon med KIMMTRAK. Frekvensen og alvorlighetsgraden for CRS reduseres etter hver påfølgende KIMMTRAK-infusjon. Overvåk i minst 16 timer etter de første tre infusjonene med KIMMTRAK og deretter som klinisk indisert.

### **Symptomer på CRS:**

- Pyreksi
- Hypotensjon
- Hypoksi
- Frysninger
- Kvalme
- Oppkast
- Fatigue
- Hodepine

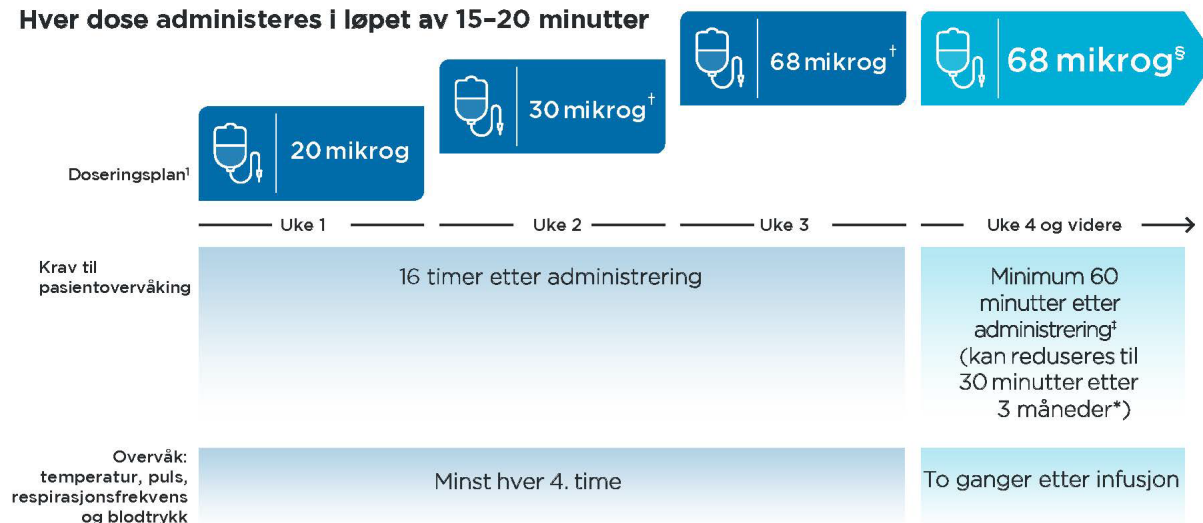
### **Klinisk manifestering av CRS (alvorlighetsgrad, frekvens, tid til debut, behandlingsvalg):**

- I kliniske studier ble det sett at KIMMTRAK vanligvis forårsaket lett til moderat CRS, som kunne bli livstruende dersom det ikke ble identifisert og behandlet med støttende tiltak.
- De fleste pasienter opplevde vanligvis CRS etter hver av de første 3 infusjonene med KIMMTRAK, med avtagende alvorlighetsgrad og frekvens.
  - De fleste tilfellene av CRS startet på infusjonsdagen
  - CRS førte til permanent seponering hos 1,2 % av pasientene
  - Alle CRS-symptomer var reversible og ble som regel behandlet med intravenøse væsker, antipyretika, eller en enkelt dose med systemiske kortikosteroider
  - Pyreksi ble registrert i nesten alle tilfeller med CRS

En økning i kroppstemperatur oppsto vanligvis innen de første 8 timene etter infusjon med KIMMTRAK.

# KIMMTRAK pasientovervåking & dosering:

Hver dose administreres i løpet av 15–20 minutter



Startdosen er 20 mikrog i uke 1. Dosen økes til 30 mikrog i uke 2 og 68 mikrog i uke 3 og videre. Ett 0,5 ml hetteglass med KIMMTRAK inneholder 100 mikrogram med tebentafusp, tilsvarende en konsentrasjon før fortynning på 200 mikrog/ml.

<sup>†</sup> Ikke eskaler dosenivået hvis CRS grad 3 eller hudreaksjoner av grad 3 oppstår. Gjenoppta eskalering når dosen tolereres. Behandling med Kimmtrak skal seponeres permanent dersom det på noe tidspunkt i løpet av behandlingen oppstår CRS grad 4 eller hudreaksjoner av grad 4.

<sup>§</sup> Etter at et dosenivå på 68 mikrog tolereres (dvs. fravær av hypotensjon av grad  $\geq 2$  som krever medisinsk intervensjon), kan etterfølgende doser administreres i egnede polikliniske miljøer

<sup>‡</sup> Hvis pasienter opplever hypotensjon av grad 3 eller 4 under noen av de tre første KIMMTRAK-infusjonene, skal pasientene overvåkes hver time i minst 4 timer i poliklinisk setting for de neste tre infusjonene. Hvis den tredje infusjonen ikke ble godt tolerert (hypotensjon av grad  $\geq 2$  som krever medisinsk intervensjon), følg overvåkingsveiledningen som for de første 3 infusjonene.

\* For pasienter som har fått poliklinisk behandling med KIMMTRAK i minst 3 måneder, og ikke har opplevd noen avbrudd på mer enn 2 uker, kan poliklinisk overvåking etter infusjon reduseres til minimum 30 minutter for etterfølgende doser.

**Tilpassing av hva som skal overvåkes, og ved hvilken frekvens, skal gjøres ved bruk av klinisk vurdering eller ved hjelp av institusjonelle standarder.**

**For minimum de første 3 infusjonene skal pasientene overvåkes under infusjonen og i minst 16 timer etter ferdigstilt infusjon på sykehus med overvåking over natt.**

- Basert på kliniske studier er 16 timer en sannsynlig tidsramme for når symptomer på cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) oppstår.
- Sikre at helsepersonell som administrerer KIMMTRAK har umiddelbar tilgang på legemidler og gjenopplivningsutstyr for å håndtere CRS.
- Etter 3. infusjon og med én gang pasienten tolererer den siste infusjonen uten hypotensjon og uten å kreve medisinsk intervensjon (f.eks. å gi intravenøse væsker), kan påfølgende doser administreres i egnet poliklinisk miljø.

**De første 3 infusjonene med KIMMTRAK: under infusjonene og 16-timers overvåkingen etter infusjon**

Før dosering og deretter hver 4. time (som et minimum), sjekk følgende vitale tegn:

- temperatur
- puls
- respirasjonsfrekvens
- blodtrykk
- oksygennivå

*Hvis klinisk indisert skal hyppigere overvåking eller forlengelse av sykehusinnleggelse forekomme.*

*Vurder overvåking av vitale tegn minimum hver time i minst 4 timer for de neste tre infusjonene ved tilfeller av hypotensjon (grad 3 eller 4).*

**Oppstart med infusjon nr. 4: Minimum 60 minutters overvåking etter hver infusjon**

*Dersom den tredje infusjonen ble godt tolerert (dvs. fravær av grad  $\geq 2$  hypotensjon som krever medisinsk intervensjon):*

- Overvåk pasienten i minimum 60 minutter etter hver infusjon i 3 måneder.

*Dersom den tredje infusjonen ikke ble godt tolerert (grad  $\geq 2$  hypotensjon som krever medisinsk intervensjon):*

- Følg overvåkingsveilederen som for de første 3 infusjonene
- Sjekk vitale tegn før dosering og hver 4. time, eller som klinisk indisert
- 16-timers overvåking etter infusjon på sykehus med overvåking over natt

*Dersom infusjonen ble gitt i en poliklinisk setting i minst 3 måneder og pasienten ikke opplevde noen avbrudd på mer enn 2 uker:*

- Poliklinisk overvåking etter infusjon kan reduseres til minimum 30 minutter for etterfølgende doser.

## CRS behandlingsveiledning:

Det anbefales ikke dosereduksjon for KIMMTRAK. Dosemodifisering for KIMMTRAK ved CRS er oppsummert under:

Tabell 1: CRS-gradering og CRS behandlingsveiledning

CRS-grad*	Håndtering
<b>Grad 1</b> Temperatur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  Ingen hypotensjon eller hypoksi	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fortsett behandling og gi symptomatisk støtte. Overvåk for eskalering i CRS-alvorlighetsgrad.</li></ul>
<b>Grad 2</b> Temperatur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  Hypotensjon som responderer på væsker og ikke krever vasopressorer  Oksygenkrav omfatter nesekateter med lav strømming (tilførsel av oksygen $\leq 6\text{ l/min}$ ) eller oksygen med maske et lite stykke fra ansiktet (blow-by)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fortsett behandling og administrer bolusdoser av intravenøse væsker og oksygen via nesekateter med lav flow eller oksygen med maske et lite stykke fra ansiktet (blow-by) ved behov.</li><li>• Hvis hypotensjon og hypoksi ikke forbedres innen 3 timer eller CRS forverres, skal høydose intravenøs kortikosteroid administreres (f.eks. 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller tilsvarende).</li><li>• Ved vedvarende CRS av grad 2 (varer 2–3 timer) eller tilbakevendende CRS (forekomst av CRS av <math>\geq</math> grad 2 med mer enn én dose), skal det premedisineres med kortikosteroid (f.eks. deksametason 4 mg eller tilsvarende) minst 30 minutter før neste dose</li></ul>

CRS-grad*	Håndtering
<p><b>Grad 3</b> Temperatur <math>\geq 38</math> °C</p> <p>Krever en vasopressor med eller uten vasopressin</p> <p>Krever nesekateter med høy flow (oksygentilførsel <math>&gt; 6</math> l/min), ansiktsmaske eller ikke-rebreathermaske eller Venturi-maske</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hold KIMMTRAK tilbake til CRS og følgesykdom har gått tilbake</li> <li>• Administrer høydose intravenøs kortikosteroid (f.eks. 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller tilsvarende).</li> <li>• Administrer tocilizumab etter behov <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pasientvekt <math>\leq 30</math> kg: 12 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time</li> <li>- Pasientvekt <math>\geq 30</math> kg: 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (maksimal dose 800 mg)</li> </ul> </li> <li>• Gjenoppta KIMMTRAK ved samme dosenivå (dvs. ikke eskaler dersom det oppsto CRS av grad 3 under første doseeskalering. Gjenoppta eskalering når dosen tolereres)</li> <li>• Ved CRS av grad 3 skal det premedisineres med kortikosteroid (f.eks. deksametason 4 mg eller tilsvarende) minst 30 minutter før neste dose</li> </ul>
<p><b>Grad 4</b> Temperatur <math>\geq 38</math> °C</p> <p>Krever flere vasopressorer (unntatt vasopressin)</p> <p>Krever overtrykk (f.eks. CPAP, BiPAP, intubering og mekanisk ventilering).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seponer KIMMTRAK permanent</li> <li>• Administrer intravenøs kortikosteroid (f.eks. 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller tilsvarende)</li> </ul>

\*Basert på ASTCT consensus grading of CRS criteria (Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant 2019 Apr;25(4):625-638.)

## Hvordan minimere risikoen for hypotensjon assosiert med CRS

- Intravenøse væsker administreres før oppstart av KIMMTRAK-infusjon, basert på klinisk vurdering og pasientens volumstatus.

For pasienter med allerede eksisterende binyrebarksvikt på vedlikeholdsdose av systemiske kortikosteroider:

- Det bør vurderes å justere kortikosteroiddosen for å håndtere risikoen for hypotensjon.

## EKG-plan og behandlingskrav basert på EKG-resultater

- EKG før og etter behandling med tebentafusp under de første 3 ukene med behandling og deretter som klinisk indisert.
- Hold tilbake KIMMTRAK-infusjon hvis QTcF-intervallet overstiger 500 msek eller øker med  $\geq 60$  msek fra baseline-verdien og behandle for eventuelle underliggende utløsende faktorer, inkludert elektrolyttavvik.
- Gjenoppta behandlingen når QTcF-intervallet forbedres til  $< 500$  msek, eller er  $< 60$  msek fra baseline-verdien.
- Hold tilbake eller seponer behandlingen avhengig av vedvarenhet og alvorlighetsgrad av hjerterelatert hendelse og eventuell assosiert CRS.

## Krav til overvåking av pasienter med hjertesykdommer, QT-forlengelse og risiko for hjertesvikt

KIMMTRAK har ikke blitt studert hos pasienter med klinisk alvorlig hjertesykdom eller nedsatt hjertefunksjon. Noen hjerterelaterte hendelser (f.eks. sinustakykardi og arytmi) og tilfeller av forlengelse av QT-intervall er sett hos pasienter under behandling med KIMMTRAK. Det kan være at pasienter med allerede eksisterende kardiovaskulære sykdommer kan ha økt risiko for følgesykdommer forbundet med CRS. Siden CRS assosiert med hypotensjon oppstår hyppig under behandling med KIMMTRAK, kan det være hypotensjonen ikke tolereres hos enkelte pasienter med kardiovaskulær sykdom.

- Overvåk pasienter med hjertesykdommer, QT-forlengelse og risiko for hjertesvikt nøye.
- Administrer KIMMTRAK med forsiktighet hos:
  - pasienter som har en sykehistorie med eller er disponert for forlengelse av QT-intervallet.
  - pasienter som tar legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet.
- Enhver pasient med tegn eller symptomer som samsvarer med hjerterelaterte hendelser skal vurderes og behandles umiddelbart.

## Viktig informasjon til pasienter

- De fleste pasienter som behandles med KIMMTRAK utvikler cytokinfrigjøringsyndrom som kalles CRS. CRS kan bli livstruende hvis det ikke behandles umiddelbart.
- Snakk med pasientene om frekvensen, overvåkingmetoden og bivirkningene som kan oppstå.
- **Minn pasientene på å kontakte behandlende lege eller sykepleier umiddelbart dersom de opplever noen av følgende symptomer som kan tyde på CRS:**
  - Feber
  - Tretthet eller svakhet



- Oppkast
  - Frysninger
  - Kvalme
  - Lavt blodtrykk
  - Svimmelhet og ørhet
  - Hodepine
- Meld bivirkninger til lege eller sykepleier.
  - Overlever pasientveileder og pakningsvedlegg

## Melding av uønskede hendelser eller bivirkninger

Melding av mistenkte uønskede hendelser eller bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning (se detaljer under).

Hvis mulig skal helsepersonell melde inn legemiddelnavn og batchnummer ved uønskede hendelser eller bivirkninger.

### Ved mistenkte uønskede hendelser, meld disse til:

#### Direktoratet for medisinske produkter

Helsepersonell bes melde nye, uventede og alvorlige mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema: [www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema).

Se oppdatert preparatomtale (SmPC) og opplæringsmaterieil på [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

### Alternativt kan mistenkte bivirkninger meldes:

Immunocore (Ireland) Limited  
Unit 1, Sky Business Centre  
Dublin 17, D17 FY82  
Irland

Telefonnummer: +44 (0) 2076645100  
Gratis telefonnummer: +00 800-74451111  
e-post: [medinfo.eu@immunocore.com](mailto:medinfo.eu@immunocore.com)  
<http://www.immunocore.com>

## Ytterligere informasjon

For elektronisk kopi av behandlingsveileder til helsepersonell og pasientveileder, besøk:

[www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

Eller

[www.kimmtraksupport.eu](http://www.kimmtraksupport.eu)

### For spørsmål og medisinske henvendelser

Kontakt Immunocore medisinsk informasjonssenter på +44 (0)1235 438600 eller via epost [info@immunocore.com](mailto:info@immunocore.com) for mer informasjon.

IMMUNOCORE

©2022 Immunocore Ltd.