

Behandlingsveiledning for KEYTRUDA® (pembrolizumab) + enfortumabvedotin (EV)

Informasjon om håndtering av bivirkninger
og anbefalte dosejusteringer, basert på data
fra KEYNOTE-A39 og KEYNOTE-869.

INDIKASJON

KEYTRUDA® i kombinasjon med enfortumabvedotin er
indisert til førstelinjehandling av inoperabelt eller
metastatisk urotelialt karsinom hos voksne.²

KEYTRUDA, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
(25 mg/ml, 4 ml hetteglass): 41 553,80 NOK (Apotek
utsalgpris). Reseptgruppe: C, Refusjon: H-resept.
Keytruda er inkludert i anbud for kreftlegemidler (LIS 2307)
og selges med rabattert pris. Kombinasjonsterapien er
godkjent i Beslutningsforum.



Innhold

Studiedesign i KEYNOTE-A39	4
Studiedesign i KEYNOTE-869	5
 Dosering og administreringsskjema	5
 Bivirkninger relatert til behandling med KEYTRUDA® + enfortumabvedotin (EV)	6
Behandlingsrelaterte bivirkninger	6
Bivirkninger relatert til behandling med KEYTRUDA® + EV, med særlig relevans for KEYTRUDA®	6
Bivirkninger relatert til behandling med KEYTRUDA® + EV, med særlig relevans for EV	6
Bivirkninger under behandling med KEYTRUDA® + EV i KEYNOTE-A39	6
Mediantid til forekomst av utvalgte bivirkninger i studiene KEYNOTE-869 og KEYNOTE-A39 med KEYTRUDA® + EV	7
Forekomst, bedring og opphør av behandlingsrelaterte bivirkninger, med særlig relevans for EV	7
 Håndtering av bivirkninger	8
Dosejustering ved:	
– Hudreaksjoner	10
– Pruritus	14
– Makulopapuløst utslett	14
– Erythema multiforme	15
– Bulløs dermatitt	15
– Stevens-Johnson-syndrom (SJS)	16
Perifer sensorisk nevropati	17
Hyperglykemi/diabetes	20
Pneumonitt	24
Gastrointestinale bivirkninger	27
Øyesykdommer/tørre øyne	30
Fatigue	32
 Ytterligere opplysninger	34
Nyttige lenker, forkortelser, referanser	34
Utvalgt sikkerhetsinformasjon	34

Behandlingsrelaterte bivirkninger med KEYTRUDA® + EV

Behandlingsrelaterte bivirkninger under behandling med KEYTRUDA® + EV i KEYNOTE-A39^{1,a}

Bivirkning	KEYTRUDA®+ EV (n = 440)		Bivirkning	KEYTRUDA®+ EV (n = 440)	
	Alle grader, n (%)	Grad ≥3, n (%)		Alle grader, n (%)	Grad ≥3, n (%)
Totalt	427 (97,0)	246 (55,9)	Kvalme	89 (20,2)	5 (1,1)
Perifer sensorisk nevropati	220 (50,0)	16 (3,6)	Anemi	61 (13,9)	15 (3,4)
Pruritus	175 (39,8)	5 (1,1)	Hyperglykemi	48 (10,9)	22 (5,0)
Alopeci	146 (33,2)	2 (0,5)	Nøytropeni	40 (9,1)	21 (4,8)
Makulopapuløst utslett	144 (32,7)	34 (7,7)	Redusert antall nøytrofiler	16 (3,6)	11 (2,5)
Fatigue	129 (29,3)	13 (3,0)	Trombocytopeni	15 (3,4)	2 (0,5)
Diaré	121 (27,5)	16 (3,6)	Redusert antall blodceller	3 (0,7)	0
Nedsatt appetitt	118 (26,8)	5 (1,1)			

Tabell tilpasset etter Powles T, et al. NEJM 2024.¹

a. Inkludert er behandlingsrelaterte bivirkninger som forekom hos minst 20 % av pasientene i en av de to behandlingsgruppene, og behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3 eller høyere som forekom hos minst 5 % av pasientene i en av de to behandlingsgruppene. Behandlingsrelaterte bivirkninger er bivirkninger, der det etter hovedutprøvers vurdering foreligger en begrunnet mulighet for at de ble forårsaket av studiebehandlingen. I denne analysen ble alle pasienter som hadde fått en vilkårlig dose av studiebehandlingen medregnet.

Mulige behandlingsrelaterte bivirkninger under behandling med KEYTRUDA® + EV, med særlig relevans for KEYTRUDA®¹

Bivirkning	KEYTRUDA®+ EV (n = 440)		Bivirkning	KEYTRUDA®+ EV (n = 440)	
	Alle grader, n (%)	Grad ≥3, n (%)		Alle grader, n (%)	Grad ≥3, n (%)
Alvorlige hudreaksjoner	75 (17,0)	52 (11,8)	Nefritt	4 (0,9)	1 (0,2)
Hypotyreose	47 (10,7)	2 (0,5)	Myokarditt	3 (0,7)	1 (0,2)
Pneumonitt	42 (9,5)	16 (3,6)	Hypofysitt	3 (0,7)	0
Hypertyreose	20 (4,5)	1 (0,2)	Tyreoditt	3 (0,7)	0
Hepatitt	14 (3,2)	8 (1,8)	Artritt	2 (0,5)	0
Kolitt	12 (2,7)	7 (1,6)	Optisk nevritt	2 (0,5)	0
Gastritt	9 (2,0)	0	Skleroserende kolangitt	1 (0,2)	1 (0,2)
Binyresvikt	7 (1,6)	2 (0,5)	Encefalitt	1 (0,2)	1 (0,2)
Infusjonsreaksjoner	6 (1,4)	0	Sarkoidose	1 (0,2)	1 (0,2)
Pankreatitt	5 (1,1)	4 (0,9)	Diabetes mellitus type 1	1 (0,2)	1 (0,2)
Myositt	4 (0,9)	1 (0,2)	Uveitt	1 (0,2)	0

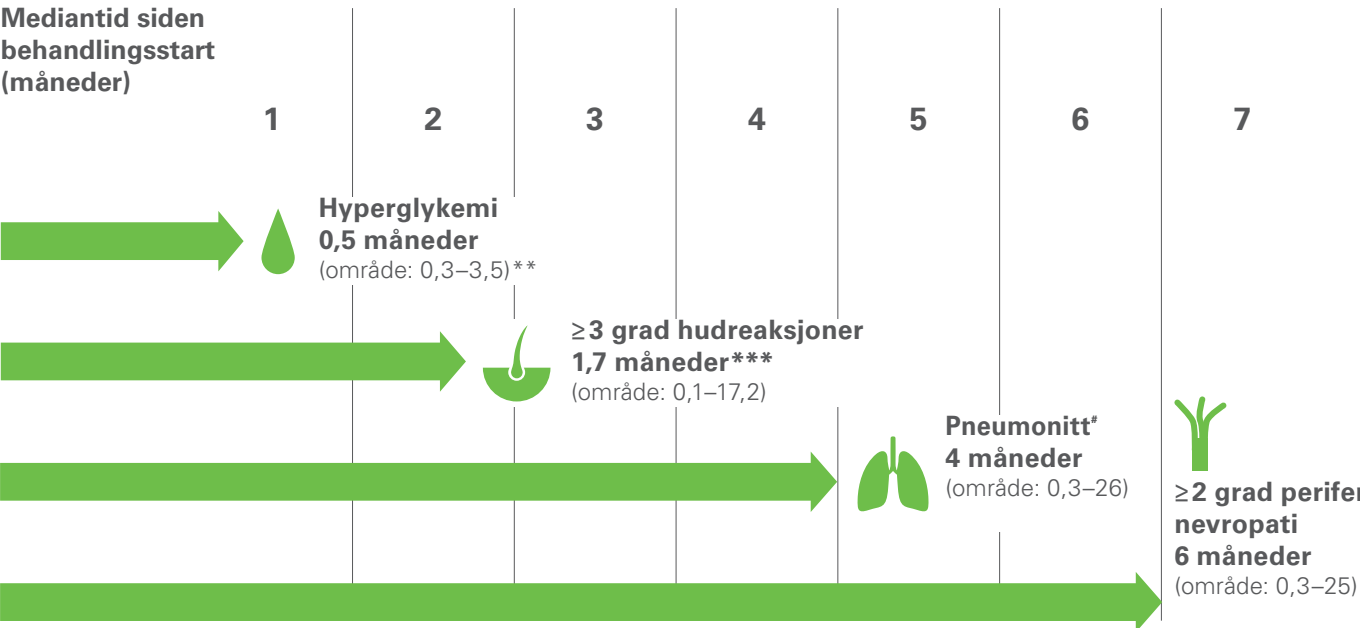
Tabell tilpasset etter Powles T, et al. NEJM 2024, supplerende appendix.¹

Mulige behandlingsrelaterte bivirkninger med KEYTRUDA® + EV, med særlig relevans for EV¹

Bivirkning	KEYTRUDA®+ EV (n = 440)	
	Alle grader, n (%)	Grad ≥3, n (%)
Hudreaksjoner	294 (66,8)	68 (15,5)
Perifer nevropati	278 (63,2)	30 (6,8)
Sensorisk	260 (59,1)	19 (4,3)
Motorisk	44 (10,0)	12 (2,7)
Øyesykdommer	94 (21,4)	0
Tørre øyne	82 (18,6)	0
Hyperglykemi	57 (13,0)	27 (6,1)
Infusjonsreaksjoner	9 (2,0)	0

Tabell tilpasset etter Powles T, et al. NEJM 2024, supplerende appendix.¹

Mediantid til forekomst av utvalgte bivirkninger i studiene KEYNOTE-869* og KEYNOTE-A39 med KEYTRUDA® + EV³



Illustrasjon tilpasset etter Brower B, et al. 2024.³

* KEYNOTE-869 var den tilsvarende fase 2-studien.
** Tid frem til første forekomst for dose-eskalerings-kohort/kohort A (n=45). Medianverdien for kohorten K var 0,53 måneder (n=76).
*** Hudreaksjoner av alle grader kan forekomme allerede i den første syklusen.
I preparatomtalen for EV benyttes begrepet «pneumonitt/interstitiell lungesykdom».

En bivirkning kan oppstå når som helst. Dataene gjelder pasienter med urotelialt karsinom som har fått minst én dose med EV + KEYTRUDA® fra EV-302 og EV-103 (N=564). Behandlingen bestod av EV 1,25mg/kg (på dag 1 og 8 av en 21 dagers syklus) og KEYTRUDA® 200mg (på dag 1 av en 21 dagers syklus). Klassifiseringen er basert på NCI CTCAE, versjon 4.03.

Forekomst, bedring og opphør av behandlingsrelaterte bivirkninger, med særlig interesse for EV fra KEYNOTE-869³

	Alle bivirkninger*, N	Bivirkninger* med bedring, n (%)	Bivirkninger* med opphør, n (%)	Mediantid til:		
				Forekomst av den første bivirkningen, måneder (intervall)	Bedring [†] , måneder (intervall)	Opphør [‡] , måneder (intervall)
Hudreaksjoner	65	2 (3,1)	58 (89,2)	0,7 (0,1–15,7)	0,7 (0,2–1,2)	1,2 (0,1–27,1)
Perifer nevropati	43	20 (46,5)	10 (23,3)	2,4 (0,7–12,5)	6,6 (0,3–27,4)	7,2 (3,5–19,1)
Hyperglykemi	7	1 (14,3)	6 (85,7)	0,5 (0,3–3,5)	0,5 (0,5–0,5)	1,6 (0,5–19,7)

Tabell tilpasset etter Brower B, et al. 2024. Supplerende appendix.³

NCI CTCAE: National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events.
Dataene gjelder pasienter med urotelialt karsinom som har fått minst én dose med KEYTRUDA® + EV fra EV-103-dose-eskalerings-kohorten/kohort A (N=45). Behandlingen bestod av EV 1,25mg/kg (på dag 1 og 8 i en 21 dagers syklus) og KEYTRUDA® 200mg (på dag 1 i en 21 dagers syklus).
* Pasientene kan ha hatt mer enn én bivirkning.
† Forbedring definert som minst én grad forbedring sammenholdt med den dårligste graden ved den siste vurderingen.
‡ Opphør definert som tilbakegang til utgangsverdien eller bedre ved den siste vurderingen eller gjenopprettelse av resultatet.

Håndtering av bivirkninger

Håndteringen av bivirkninger ved kombinasjonsbehandling med KEYTRUDA® + EV ved inoperabelt, metastatisk urotelialt karsinom, er behandlerens ansvar. Ved spørsmål eller betenkeligheter vedrørende bivirkninger, anbefaler vi å konsultere preparatomtalene for KEYTRUDA® og EV.

Denne behandlingsveiledningen er utformet som et hjelpemiddel for å registrere bivirkninger. Det er imidlertid viktig å merke seg at intervensjonene for hver enkelt pasient kan avvike individuelt. Informasjonen som presenteres i tabellene som følger, må ikke forstås som bindende føringer. Ansvar for individuelle behandlingsbeslutninger for pasientene ligger hos behandlende lege.

Avklaring av bivirkninger i forbindelse med bruken av KEYTRUDA® + EV: tett overvåkning og samarbeid med pasienter og pårørende, samt involvering av et multidisiplinært team med spesialister, er viktig for å kunne gripe inn umiddelbart og legge til rette for rask behandling. Følg eksisterende retningslinjer for behandling av bivirkninger samt de kliniske anbefalingene for KEYTRUDA® og EV som monoterapi, som omfatter bruk av dosejusteringer. Som ved mange kombinasjonsbehandlinger kan dosejusteringer omfatte at dosen tilbakeholdes (syklusforsinkelser, utelatte doser), seponering av ett eller begge legemidlene eller dosereduksjoner av EV (dosereduksjoner anbefales ikke for KEYTRUDA®), for å understøtte behandlingen av bivirkninger.³

Anbefalinger for dosejusteringer: Ettersom det kan være vanskelig å tilskrive bivirkninger til et av de to virkestoffene ved kombinasjonsbehandling, skal det i henhold til Brower B et al., foretas en dosejustering for begge virkestoffene dersom opphavet til bivirkningene ikke kan avklares eller ennå ikke er kjent. Dersom opphavet til bivirkningene kan fastsettes, skal det foretas anbefalte dosejusteringer for det aktuelle virkestoffet, såfremt dette er klinisk hensiktsmessig.

Dosejusteringer

Anbefalte dosejusteringer for KEYTRUDA® i henhold til preparatomtale:
Dosereduksjoner anbefales ikke for KEYTRUDA®. Tilbakehold eller seponer KEYTRUDA® for å håndtere bivirkninger.²

Anbefalte dosejusteringer for EV ⁴ i henhold til preparatomtale	
Tilbakehold/seponer eller reduser dosen i henhold til dosereduksjonskjema. ⁴	
Dosetrinn	
Startdose	maks. 1,25 mg/kg til 125 mg ved kroppsvekt på maks. 100 kg
Første dosereduksjon	1,0 mg/kg til 100 mg
Andre dosereduksjon	0,75 mg/kg til 75 mg
Tredje dosereduksjon	0,5 mg/kg til 50 mg

Dosejusteringer i KEYNOTE-A39-studien i henhold til Brower B, et al. 2024³

Klinisk relevante bivirkninger som førte til dosejusteringer for ≥2 % av pasientene som ble behandlet med KEYTRUDA® + EV i KEYNOTE-A39-studien (N = 440)³

	Dosejusteringer kun for EV			Dosejusteringer kun for KEYTRUDA®	
	Doseavbrudd*, %	Dosereduksjon, %	Seponering av dose, %	Doseavbrudd*, %	Seponering av dose, %
Hudreaksjoner	16,0	16,0	4,1	17,0	3,4
Perifer nevropati	22,0	13,0	15,0	7,0	-
Hyperglykemi	3,6	-	-	2,5	-
Diaré	5,0	-	-	4,3	-
Fatigue	3,9	2,7	-	3,0	-
Pneumonitt/ILD	4,8	-	2,3	3,6	4,8
Øyesykdommer	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Tabell tilpasset etter Brower B, et al. Supplerende appendix.³

ILD: Interstitiell lungesykdom (Interstitial Lung Disease)
*Doseavbrudd innebærer å tilbakeholde dosen eller en syklusforsinkelse.
† I henhold til forskrivningsinformasjonen anbefales ingen dosereduksjon for KEYTRUDA®. Dataene gjelder pasienter med urotelialt karsinom som har fått minst én dose med EV + KEYTRUDA® fra KEYNOTE-A39 (N=440). Behandlingen bestod av EV 1,25 mg/kg (på dag 1 og 8 i en 21 dagers syklus) og KEYTRUDA® 200 mg (på dag 1 i en 21 dagers syklus).

Hudreaksjoner^{1,2,3}

Hudreaksjoner kan forekomme med enten EV eller KEYTRUDA® som monoterapi, og man har sett at de forekommer hyppigere ved kombinasjonsbehandling. De fleste hudreaksjonene som oppstod ved kombinasjonsbehandling var makulopapuløst utslett, makulært utslett og papulært utslett.³



KEYNOTE-A39-studien:
Mulige alvorlige hudreaksjoner i forbindelse med behandlingen med KEYTRUDA® + EV, med særlig relevans for KEYTRUDA®

Insidens i KEYNOTE-A39 under behandling med KEYTRUDA® + EV iht. Powles T, et al. ¹	
Alle grader: 17,0 %	Grad ≥3: 11,8 %

Tabell tilpasset etter Powles T, et al. NEJM 2024, supplerende appendix.¹

Anbefalinger i preparatomtalen

Anbefalinger for håndtering iht. preparatomtale for KEYTRUDA® ²	
Alvorlighetsgrad	Dosejustering
Grad 3 eller mistanke om Stevens-Johnson-syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0–1 *
Grad 4 eller bekreftet SJS eller TEN	Seponer permanent.

* Behandlingen med KEYTRUDA® skal seponeres permanent dersom kortikosteroiddoseringsen ikke kan reduseres til ≤10mg prednison eller prednisonekvivalent per dag innen 12 uker, eller dersom behandlingsrelatert toksisitet ikke går tilbake til grad 0–1 innen 12 uker etter den siste dosen med KEYTRUDA®.

Alvorlige hudreaksjoner

Det er rapportert tilfeller av immunmedierte alvorlige hudreaksjoner hos pasienter behandlet med KEYTRUDA®. Overvåk pasientene ved mistanke om alvorlige hudreaksjoner, og utelukk andre årsaker. Avhengig av alvorlighetsgraden av bivirkningen skal KEYTRUDA® tilbakeholdes ved grad 3 hudreaksjoner inntil den forbedres til grad ≤ 1 eller seponeres permanent ved grad 4 hudreaksjoner, og kortikosteroid initieres.

Det er rapportert tilfeller av SJS og TEN hos pasienter behandlet med KEYTRUDA®. Ved mistanke om SJS eller TEN skal KEYTRUDA® tilbakeholdes, og pasienten skal henvises til en spesialavdeling for vurdering og behandling. Dersom SJS eller TEN blir bekreftet, skal KEYTRUDA® seponeres permanent.



KEYNOTE-A39-studien:
Mulige alvorlige hudreaksjoner under behandling med KEYTRUDA® + EV, med særlig relevans for EV¹

Insidens i KEYNOTE-A39 under behandling med KEYTRUDA® + EV iht. Powles T, et al. ¹	
Alle grader: 66,8 %	Grad ≥3: 15,5 %

Tabell tilpasset etter Powles T, et al. NEJM 2024, supplerende appendix.¹

Anbefalinger i preparatomtalen

Anbefalinger for håndtering iht. preparatomtale for EV ⁴	
Alvorlighetsgrad	Dosejustering
Forverring av grad 2 Grad 2 med feber Grad 3	- Hold tilbake inntil grad ≤1 - Henvisning til spesialist bør vurderes - Gjenoppta ved samme dosetrinn eller vurder dosereduksjon med ett dosetrinn
Mistenkt Stevens-Johnson-syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN) eller bulløse (blemmeaktige) lesjoner	Avbryt umiddelbart og henvis til spesialist
Bekreftet SJS eller TEN; hudreaksjoner av grad 4 eller tilbakevendende hudreaksjoner av grad 3	Seponer permanent

Hudreaksjoner

Hudreaksjoner er forbundet med EV som følge av at EV bindes til Nektin-4 uttrykt i huden. Feber eller influensalignende symptomer kan være første tegn på en alvorlig hudreaksjon, og pasienter skal observeres hvis dette oppstår. Milde til moderate hudreaksjoner, særlig makulopapuløst utslett, har vært rapportert med EV. Forekomsten av hudreaksjoner var høyere når EV ble gitt i kombinasjon med KEYTRUDA®, sammenlignet med EV som monoterapi.

Alvorlige kutane bivirkninger, inkludert SJS og TEN, med fatalt utfall har også forekommet hos pasienter behandlet med EV, særlig under den første behandlingssyklusen. Pasientene skal overvåkes med tanke på hudreaksjoner fra og med den første syklusen og under hele behandlingen. Hensiktsmessig behandling, slik som topikale kortikosteroider og antihistaminer, kan vurderes ved milde til moderate hudreaksjoner. Ved mistanke om SJS eller TEN, eller hvis bulløse lesjoner begynner å oppstå, avbryt umiddelbart behandlingen og henvis til spesialist. Histologisk bekreftelse, inkludert vurdering av flere biopsier, er avgjørende for tidlig oppdagelse, og diagnose og intervensjon kan forbedre prognosen. EV skal seponeres permanent ved bekreftet SJS eller TEN, alvorlige hudreaksjoner av grad 4 eller tilbakevendende hudreaksjoner av grad 3. Ved hudreaksjoner av grad 2 som forverres, av grad 2 med feber eller av grad 3, skal behandlingen holdes tilbake inntil grad ≤1 og henvisning til spesialist vurderes. Behandlingen gjenopptas ved samme dosenivå, eller det bør vurderes å redusere dosen med ett dosenivå.

Risikohåndtering, forebygging og samtaleveiledning i henhold til Brower B et al.

Anbefalinger for bivirkningshåndtering iht. Brower B, et al. ³	
Risikofaktorer	Forebygging
• Tidligere dermatologisk sykdom (inkludert autoimmune hudsykdommer som psoriasis eller lupus) • Utslett/kløe • Allergier • Tørr hud • Immunsuppresjon • Sterk solekspnering • Tidligere hudreaksjoner ved tidligere kreftbehandlinger • Hudskader som følge av terapeutisk stråling	Anbefalingene for å forebygge hudreaksjoner følger profylaktiske retningslinjer for generelle dermatologiske bivirkninger i forbindelse med behandling: • Barrierebeskyttelsesmidler (for eksempel sinkholdig fuktighetskrem) • Solbeskyttelse/solkrem • Fuktighetskremer • Riktig væsketilførsel • Unngå varm dusj • Skånsomme hudrensemidler • Unngå reseptfrie medikamenter mot akne

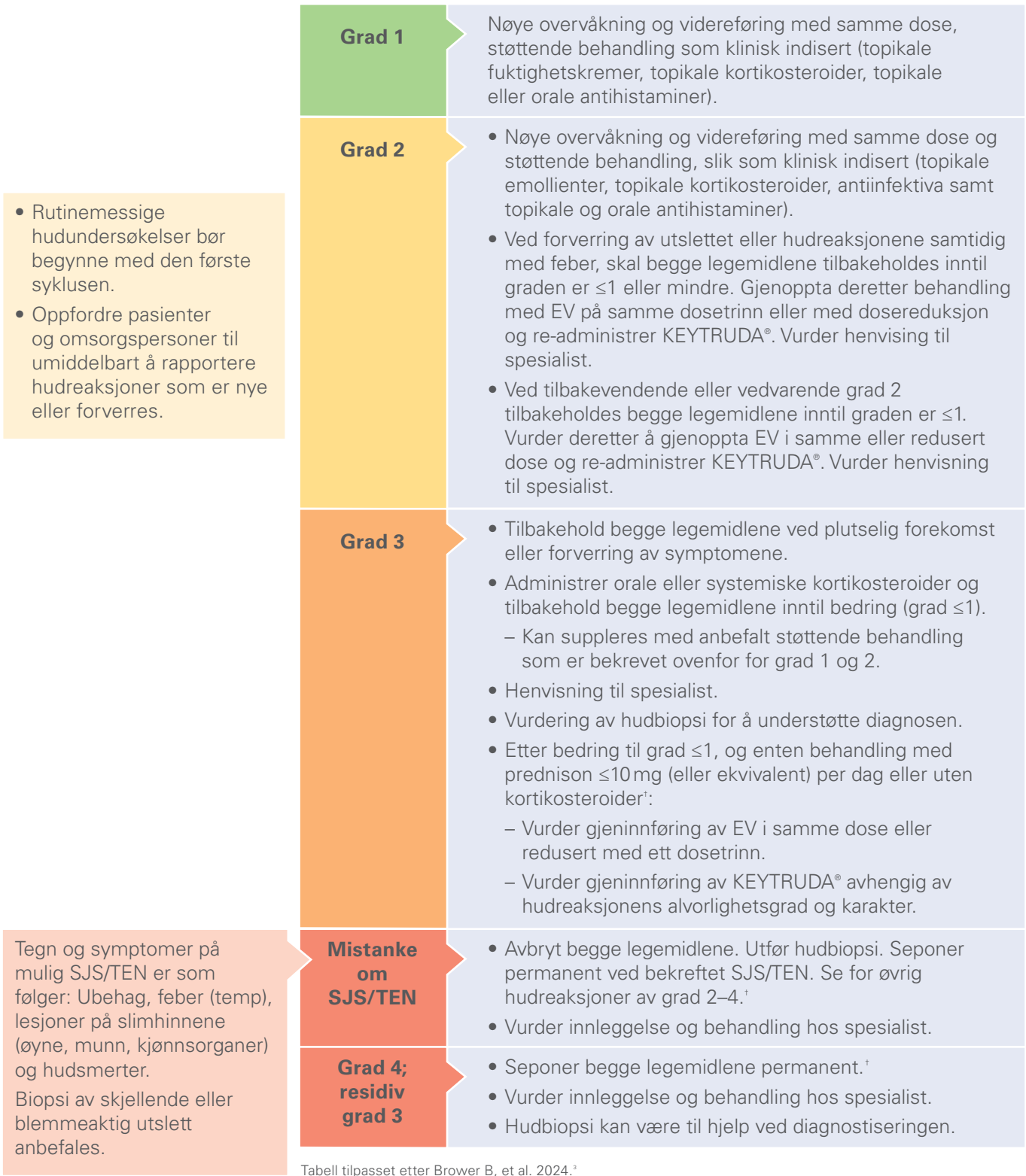
Tabell tilpasset etter Brower B, et al. 2024.³

Potensielle tegn/symptomer og forslag til samtale med pasienten iht. Brower, et al. ³	
Potensielle tegn og symptomer	Potensielle spørsmål til pasient
Varsel tegn for SJS/TEN: • Blemmedannelse • Feber • Involvering av slimhinner (øyne, munn, genitalier) • Kløe • Hudforandringer (farge, tekstur) • Hevelser i ekstremitetene • Begrensning av dagliglivets aktiviteter	• Har du oppdaget nye eller en forverring av eksisterende utslett? • Har du hatt feber eller andre generelle symptomer? • Har du merket blemmer i/rundt munn, øyne og/eller kjønnsorganer?

Tabell tilpasset etter Brower B, et al. 2024. Supplerende appendix.³

Monitorering og håndtering i henhold til Brower B, et al.

Risikofaktorer og anbefalinger for forebygging, overvåkning og behandling av terapirelaterte hudreaksjoner. Klassifisering basert på NCI CTCAE versjon 4.03 (supplerende tabell 2).



Ulike hudreaksjoner og graderingen av dem⁵



Pruritus

CTCAE-definisjon for pruritus

➤ En sykdom som kjennetegnes av sterk kløe.⁵

Bilde kun i illustrasjonsøyemed. Bilde brukt i henhold til lisens fra Shutterstock.com.

Insidens i KEYNOTE-A39-studien under behandling med KEYTRUDA®+ EV ¹	
Alle grader: 39 %	Grad ≥3: 1,1 %

Tabell tilpasset etter Powles T, et al. NEJM 2024.¹

CTCAE-grader for pruritus ⁵			
Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Svak eller lokalisert; topikal intervensjon indisert	Vidt utbredt og intermitterende; hudforandringer som følge av kloring (f.eks. ødemer, papulasjoner, ekskoriasjoner, lichenifisering, væsking/skorper); oral intervensjon indisert; begrensning av aktiviteter i hverdagen	Vidt utbredt og konstant; begrenser personlig pleie eller søvn; systemisk kortikosteroid- eller immunsuppresiv behandling	— ^a

Tabell tilpasset etter CTCAE v4.03, 2010.⁵



Makulopapuløst utslett

CTCAE-definisjon for makulopapuløst utslett

➤ En sykdom som kjennetegnes ved tilstedeværelse av flekker (flate) og papler (opphøyde).⁵

➤ Også kjent som morbilliformt utslett – er en av de hyppigste kutane bivirkningene, som ofte rammer den øvre delen av kroppen, sprer seg sentralt og er forbundet med pruritus.⁵

Bildet tjener bare som illustrasjon. Tilpasset etter Muntyanu A, Netchiporouk E, Gerstein W, Gniadecki R, Litvinov IV, Cutaneous Immune-Related Adverse Events (irAEs) to Immune Checkpoint Inhibitors: A Dermatology Perspective on Management. Vol 25, Issue 1 Pg61, copyright © 2021 by Sage Publishing. Gjengitt med tillatelse fra SAGE Publications.

Insidens i KEYNOTE-A39-studien under behandling med KEYTRUDA®+ EV ¹	
Alle grader: 32,7 %	Grad ≥3: 7,7 %

Tabell tilpasset etter Powles T, et al. NEJM 2024.¹

CTCAE-grader for makulopapuløst utslett ⁵			
Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Flekker/papler, som dekker <10 % av BSA, med eller uten symptomer (f.eks. kløe, svie, huden føles stram)	Flekker/papler, som dekker 10–30 % av BSA, med eller uten symptomer (f.eks. kløe, svie, huden føles stram); begrensning av aktiviteter i hverdagen; utslett, som dekker >30 % av BSA, med eller uten lette symptomer	Flekker/papler, som dekker mer enn 30 % av BSA, med moderate eller alvorlige symptomer; begrensning av personlig pleie	— ^a

Tabell tilpasset etter CTCAE v4.03, 2010.⁵

BSA: kroppsoverflate (Body Surface Area); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.
a En enkelt strek (–) betyr at en grad ikke er tilgjengelig. Alle grader er ikke egnet for alle SAR-er (alvorlige bivirkninger). Derfor er noen SAR-er oppført med færre enn 5 muligheter for valg av grad.



Erythema multiforme

CTCAE-definisjon for erythema multiforme

➤ En sykdom som kjennetegnes ved konsentriske rødlilla ringer (en rødlilla ring rundt et blekt senter).⁵

Bildet tjener bare som illustrasjon. Tilpasset etter Shinkai K, Fox LP. Reactive erythemas. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, McQuaid KR, eds. Current Medical Diagnosis & Treatment 2022. McGraw Hill; 2022. Gjengitt med tillatelse fra McGraw Hill.

CTCAE-grader for erythema multiforme ⁵			
Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Mållesjoner, som dekker < 10 % av BSA og som ikke er forbundet med hudømfintlighet	Mållesjoner, som dekker 10–30 % av BSA og som ledsages av hudømfintlighet	Mållesjoner, som dekker mer enn 30 % av BSA og som ledsages av orale eller genitale erosjoner	Mållesjoner, som dekker mer enn 30 % av BSA; forbundet med væske- eller elektrolyttforstyrrelser; behandling på spesialisert avdeling

Tabell tilpasset etter CTCAE v4.03, 2010.⁵



Bulløs dermatitt

CTCAE-definisjon for bulløs dermatitt

➤ En sykdom som karakteriseres av betennelse i huden, som kjennetegnes ved tilstedeværelsen av blemmer fylt med væske.⁵

Bildet tjener bare som illustrasjon. Tilpasset etter Shinkai K, Fox LP. Reactive erythemas. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, McQuaid KR, eds. Current Medical Diagnosis & Treatment 2022. McGraw Hill; 2022. Gjengitt med tillatelse fra McGraw Hill.

CTCAE-grader for bulløs dermatitt ⁵			
Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Asymptomatisk; blemmer dekker <10 % av BSA	Blemmer, som dekker 10–30 % av BSA; smertefulle blemmer; begrensning av aktiviteter i hverdagen	Blemmer, som dekker mer enn 30 % av BSA; begrensning av personlig pleie	Blemmer, som dekker mer enn 30 % av BSA; forbundet med væske- eller elektrolyttforstyrrelser; behandling på brannskadeavdeling indisert

Tabell tilpasset etter CTCAE v4.03, 2010.⁵

BSA: kroppsoverflate (Body Surface Area); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.



Stevens-Johnson-syndrom (SJS) og Toksisk Epidermal Nekrolyse (TEN)

CTCAE-definisjoner for SJS og TEN

- > SJS er en sykdom som kjennetegnes av en avflakning av <10 % av hele kroppsoverflaten (BSA).⁵
- > TEN er en sykdom som kjennetegnes av en avflakning av >30 % av hele kroppsoverflaten (BSA).⁵
- > Disse syndromene betraktes som hypersensitivitetsreaksjoner som rammer huden og slimhinnene.⁵

Bildet av SJS er bare ment som en illustrasjon. Tilpasset etter Shinkai K, Fox LP. Reactive erythemas. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, McQuaid KR, eds. Current Medical Diagnosis & Treatment 2022. McGraw Hill; 2022. Gjengitt med tillatelse fra McGraw Hill.

CTCAE-grader for SJS ⁵			
Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
— ^a	— ^a	Hudavløsning, som dekker <10 % av BSA, med tilsvarende tegn (f.eks. erytem, purpura, epidermal avskalling og slimhinneavløsning)	Hudavløsning, som dekker 10–30 % av BSA, med tilsvarende tegn (f.eks. erytem, purpura, epidermal avløsning og slimhinneavløsning)

CTCAE-grader for TEN ⁵			
Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
— ^a	— ^a	— ^a	Hudavskalling, som dekker ≥30 % av BSA, med ledsagende symptomer (f.eks. erytem, purpura eller avløsning av epidermis)

Tabell tilpasset etter CTCAE v4.03, 2010.⁵

Viktig merknad:

Dermatologiske reaksjoner som SJS og TEN kan være livstruende. Disse hudreaksjonene er alvorlige medisinske nødstilfeller.⁵

BSA: kroppsoverflate (Body Surface Area); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.
a. En enkelt strek (—) betyr at en grad ikke er tilgjengelig. Alle grader gjelder ikke for alle bivirkninger. Derfor er noen bivirkninger oppført med færre enn 5 muligheter for valg av grad.

Perifer nevropati



En sykdom som kjennetegnes av betennelse i eller degenerering av perifere motoriske og/eller sensoriske nerver.

Perifer nevropati er en foreventet alvorlig bivirkning ved behandling med antistoff-legemiddelkonjugater (ADC), som inneholder monomethyl auristatin E (MMAE). Immunmedierte nevropatier er en sjelden bivirkning av KEYTRUDA®. I KEYNOTE A-39 var perifer nevropati den nest hyppigste bivirkningen som ble observert hos den samlede pasientgruppen behandlet med KEYTRUDA® + EV, og den hyppigste grunnen til avbrudd i behandlingen med EV.

Insidens i KEYNOTE-A39-studien under behandling med KEYTRUDA®+ EV¹				
Alle grader: 50,0 %			Grad ≥3: 3,6 %	
CTCAE-grader⁵				
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Perifer motorisk nevropati	Asymptomatisk; bare klinisk eller diagnostisk observasjon; ingen intervensjon indisert	Moderate symptomer; begrensning av aktiviteter i hverdagen.	Alvorlige symptomer; begrensning av personlig pleie; hjelpemidler indisert	Livstruende; akutt intervensjon indisert
Perifer sensorisk nevropati	Asymptomatisk; tap av dype senereflekser eller parestesier	Moderate symptomer; begrensning av aktiviteter i hverdagen	Alvorlige symptomer; begrensning av personlig pleie	Livstruende; akutt intervensjon indisert

Tabell tilpasset etter CTCAE v4.03, 2010.⁵

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.
Alle grader gjelder ikke for alle bivirkninger. Derfor er noen bivirkninger oppført med færre enn 5 muligheter for valg av grad.

Anbefalinger i preparatomtalen

Anbefalinger for håndtering iht. preparatomtale for EV ^a	
Alvorlighetsgrad	Dosejustering
Grad 2	• Hold tilbake inntil grad ≤1 • Ved første forekomst gjenopptas behandlingen ved samme dosenivå • Ved tilbakevending holdes behandlingen tilbake til grad ≤1, og gjenopptas deretter redusert med ett dosetrinn
Grad ≥3	Seponer permanent

Perifer nevropati

Perifer sensorisk nevropati og motorisk nevropati forekom under behandling med EV, inkludert reaksjoner av grad ≥3. Insidensen av perifer nevropati var høyere når EV ble administrert i kombinasjon med KEYTRUDA®, sammenlignet med EV som monoterapi. Overvåk pasienten med hensyn til symptomer på nyoppstått- eller perifer nevropati som forverres, ettersom det kan være nødvendig med utsettelse, dosereduksjon eller seponering av EV.

Risikohåndtering, forebygging og samtaleveiledning i henhold til Brower B et al.

Anbefalinger for bivirkningshåndtering iht. Brower B, et al. ³	
Risikofaktorer	Forebygging
• Bestemte kreftbehandlinger, inkludert MMAE-holdige ADC-er • Komorbiditeter (f. eks. diabetes mellitus) • Høy alder • Ryggmargskade ved metastatisk urotelialt karsinom • Ikke-ondartede sykdommer i ryggmargen	• Opplyse pasientene om tegn og symptomer • Nøye overvåkning med tidlige, konservative tiltak for å forhindre at den perifere nevropatien blir alvorlig

Tabell tilpasset etter Brower B, et al. 2024.³

Potensielle tegn/symptomer og forslag til samtale med pasienten iht. Brower, et al. ³	
Potensielle tegn og symptomer	Potensielle spørsmål til pasient
• Perifer sensorisk nevropati: Smerter/svie, nummenhet, kribling eller følesestap • Perifer motorisk nevropati: Koordinasjonstap, muskelsvakhet	• Har du merket følelser som smerter, svie, nummenhet eller kribling i kroppen? • Har du hatt vansker med å gå eller med å utføre hverdagslige oppgaver? • Be pasienten om å ta opp en mynt, en penn eller en annen gjenstand eller kneppe igjen eller opp en skjorte. Vansker med å utføre disse oppgavene kan tyde på begynnende perifer nevropati.

Tabell tilpasset etter Brower B, et al. 2024. Supplerende appendix.³

Monitorering og håndtering i henhold til Brower B, et al.

Risikofaktorer og anbefalinger for forebygging, overvåkning og behandling av behandlingsrelaterte nevropatier. Klassifisering basert på NCI CTCAE versjon 4.03.⁵

• Kontroller jevnlig om det er tegn eller symptomer på perifer nevropati og vurder om dette påvirker daglige aktiviteter. • Enkle tester (f. eks. det å ta opp en mynt, kneppe igjen en skjorte eller skrive for hånd) kan være nyttig når omfanget av symptomene skal vurderes. • Pasientene skal informeres om symptomer på perifer nevropati, og at nummenhetsfølelse og kribling i hender eller føtter, muskelsvakhet (især i bena) eller problemer med balansen skal rapporteres umiddelbart.	Grad 1	• Vurder proaktiv dosereduksjon eller tilbakehold dosering av EV.[†] • Overvei å tilbakeholde KEYTRUDA® (lav terskel for å tilbakeholde), følg nøye med på symptomene i én uke. • Vurder samtidig behandling med legemidler mot nervesmerter (f.eks. duloksetin, pregabalin og gabapentin).
	Grad 2	• Tilbakehold EV inntil grad ≤ 1 eller tilbakegang til utgangsverdien: – Ved første forekomst gjenopptas behandlingen med samme dosetrinn. – Ved gjentatt forekomst av grad 2 gjenopptas behandlingen redusert med ett dosetrinn. • Overvei avklaring av en immunmediert etiologi. • Vurder samtidig behandling med legemidler mot nervesmerter (f.eks. duloksetin, pregabalin og gabapentin). • Vurder fysio- eller ergoterapi.
	Grad ≥3	• Seponer begge legemidlene permanent. • Henvising til spesialist.
Hastehenvising til nevrolog ved mistanke om: • Myasthenia gravis (muskelsvakhet, dysfagi, ptose, synsforstyrrelser). • Guillain-Barré-syndrom (muskelsvakhet med manglende eller reduserte senereflekser). • Encefalitt (forvirring, endret atferd, hodepine, krampeanfall).	Mulige immunmedierte bivirkninger på nervesystemet (f.eks. symptomer som ikke sammenfaller med en perifer sensorisk nevropati)	• Tilbakehold KEYTRUDA®. • Henvising til spesialist og nevrologisk undersøkelse.

Tabell tilpasset etter Brower B, et al. 2024.³
† Anbefalinger basert på klinisk erfaring.

Hyperglykemi/diabetes



Hyperglykemi er en tilstand som avdekkes gjennom laboratorieprøver, og som tyder på forhøyet blodsukkerkonsentrasjon. Det er som regel et tegn på diabetes mellitus eller glukoseintoleranse.

Hyperglykemi og diabetisk ketoacidose, inkludert dødelige hendelser, forekom hos pasienter som både ble behandlet med EV og med KEYTRUDA® som monoterapi. Hyperglykemi eller utvikling av insulinavhengig diabetes er en sjelden immunmediert bivirkning som følge av immunsjekkpunkthemmere (ICI), og forårsakes antagelig av den autoimmune ødeleggelsen av betaceller i de Langerhanske øyer, slik som ved diabetes mellitus type 1. Remisjon eller opphør av ICI-indusert diabetes, er sjelden. Patofysiologien ved EV-indusert hyperglykemi er ennå ikke avklart, men i motsetning til ICI-indusert diabetes, kan denne gå tilbake.³

Insidens i KEYNOTE-A39-studien under behandling med KEYTRUDA®+ EV¹	
Alle grader: 10,9 %	Grad ≥3: 5,0 %

Tabell tilpasset etter Powles T, et al. NEJM 2024.¹

CTCAE-grader ⁵			
Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Fastende glukoseverdi >ULN – 160 mg/dl; fastende glukoseverdi >ULN – 8,9 mmol/l	Fastende glukoseverdi >160–250 mg/dl; fastende glukoseverdi >8,9–13,9 mmol/l	Fastende glukoseverdi >250–500 mg/dl; fastende glukoseverdi >13,9–27,8 mmol/l; sykehusinnleggelse indisert	Fastende glukoseverdi >500 mg/dl; fastende glukoseverdi >27,8 mmol/l; livstruende

Tabell tilpasset etter CTCAE v4.03, 2010.⁵
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Anbefalinger i preparatomtalen

Anbefalinger for håndtering av hyperglykemi iht. preparatomtale for KEYTRUDA®²	
Alvorlighetsgrad	Dosejustering
Type 1 diabetes sammen med grad ≥3 hyperglykemi (glukose >250 mg/dl eller >13,9 mmol/l) eller sammen med ketoacidose	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0–1.* Pasienter med grad 3 eller grad 4 endokrinopati, som er forbedret til grad 2 eller lavere og kontrollert med hormonsubstitusjon, hvis indisert, kan ved behov fortsette med KEYTRUDA® etter nedtrapping av kortikosteroid. Ellers må behandlingen seponeres permanent.

Immunmedierte endokrinopati

Det er rapportert tilfeller av type 1 diabetes mellitus, inkludert diabetisk ketoacidose, hos pasienter behandlet med KEYTRUDA®. Overvåk pasientene for hyperglykemi og andre tegn og symptomer på diabetes. Administrer insulin ved type 1 diabetes, og tilbakehold KEYTRUDA® ved type 1 diabetes assosiert med grad ≥3 av hyperglykemi eller ketoacidose inntil metabolsk kontroll er oppnådd.²

* Behandlingen med KEYTRUDA® skal seponeres permanent dersom kortikosteroiddoseringen ikke kan reduseres til ≤10 mg prednison eller prednisonequivallent per dag innen 12 uker, eller dersom behandlingsrelatert toksisitet ikke går tilbake til grad 0–1 innen 12 uker etter den siste dosen KEYTRUDA®.



Anbefalinger i preparatomtalen

Anbefalinger for håndtering av hyperglykemi iht. preparatomtale for EV¹	
Alvorlighetsgrad	Dosejustering
• Blodglukose >13,9 mmol/l (>250 mg/dl)	• Hold tilbake til forhøyet blodglukose er forbedret til ≤13,9 mmol/l (≤250 mg/dl). • Gjenoppta behandlingen ved samme dosenivå.

Hyperglykemi

Hyperglykemi og diabetisk ketoacidose (DKA), inkludert fatale hendelser, har forekommet hos pasienter med eller uten allerede eksisterende diabetes mellitus, som ble behandlet med EV. Hyperglykemi forekom hyppigere hos pasienter med eksisterende hyperglykemi eller høy kroppsmasseindeks (≥30 kg/m²). Pasienter med baseline HbA1c ≥8 % ble ekskludert fra kliniske studier. Blodglukosenivået skal overvåkes før dosering og regelmessig gjennom behandlingsforløpet som klinisk indisert hos pasienter med eller som har risiko for diabetes mellitus eller hyperglykemi. Hvis blodglukosen er forhøyet >13,9 mmol/l (>250 mg/dl), skal EV holdes tilbake til blodglukosen er ≤13,9 mmol/l (≤250 mg/dl), og det skal gis hensiktsmessig behandling.⁴

Risikohåndtering, forebygging og samtaleveiledning i henhold til Brower B et al.

Anbefalinger for bivirkningshåndtering iht. Brower B, et al. ³	
Risikofaktorer	Forebygging
- Eksisterende eller tidligere diabetes mellitus og/eller hyperglykemi i anamnesen - BMI ≥30 kg/m² - Sykdom/infeksjon - Bruk av systemiske steroider - Underliggende fettleversykdom	- Nøye overvåkning av postprandial blodsukker og forekomst eller forverring av symptomer på diabetes mellitus under behandlingen - Henvis risikopasienter til endokrinolog - For pasienter med underliggende diabetes mellitus: Sikre adekvat kontroll av blodsukkeret ved behandlingsstart - Informer pasientene om endret kosthold og livsstil samt test av blodsukker

Tabell tilpasset etter Brower B, et al. 2024.³

Potensielle tegn/symptomer og forslag til samtale med pasienten iht. Brower, et al. ³	
Potensielle tegn og symptomer	Potensielle spørsmål til pasient
Hyppig vannlating, økt tørste, uklart syn, forvirring, tretthet, redusert appetitt, ketonånde, kvalme, vanskeligheter med å kontrollere blodsukkeret, oppkast eller magesmerter	- Føler du deg oftere tørst eller tisser mer en normalt? - Har du følt deg forvirret eller trett?

Tabell tilpasset etter Brower B, et al. 2024. Supplerende appendix.³

Monitorering og bivirkningshåndtering i henhold til Brower B, et al.

Risikofaktorer og anbefalinger for forebygging, overvåkning og behandling av behandlingsrelatert hyperglykemi/diabetes. Klassifisering basert på NCI CTCAE versjon 4.03.⁵

- Bestem HbA1c verdi før behandlingsstart. - Informer pasientene om risikoen for behandlingsrelatert hyperglykemi. - Informer pasienten om hvordan man oppdager og rapporterer symptomer på hyperglykemi. - Kontinuerlig overvåkning av blodsukkernivået uten forutgående faste før hver dose.	Grad 1	- Fortsett behandlingen med KEYTRUDA® med tett klinisk overvåkning og laboratorieundersøkelser. - Initiering av insulinbehandling/antihyperglykemisk behandling avhengig av klinisk indikasjon.
	Grad 2	- Tilbakehold EV til fastende blodsukker har bedret seg til ≤250 mg/dl; gjenoppta EV med samme dosering. - Fortsett behandling med KEYTRUDA®. - Initiering av insulinbehandling/antihyperglykemisk behandling avhengig av klinisk indikasjon.
	Grad ≥3	- Tilbakehold KEYTRUDA® og initier insulinbehandling/antihyperglykemisk behandling, dersom dette er indisert; gjenoppta KEYTRUDA® hvis grad ≤1. - Tilbakehold EV hvis fastende blodsukker > 250 mg/dl: - Gjenoppta EV med samme dosering under tett overvåkning i samråd med behandlende lege, hvis blodsukkeret har bedret seg til ≤250 mg/dl og er klinisk og metabolsk stabilt. - Avbryt behandlingen med EV dersom blodsukkeret er > 500 mg/dl, for å diagnostisere underliggende årsak. - Vurder akutt henvisning til endokrinolog ved mistanke om at hyperglykemien har sammenheng med KEYTRUDA®.[†] - Sykehusinnleggelse ved: - Mistanke om utvikling av DKA. - Symptomatiske pasienter, uavhengig av typen diabetes. - Nyoppdaget diabetes mellitus, ukjent for endokrinologisk avdeling.

Hva hvis det er tegn på diabetisk ketoacidose (DKA)?

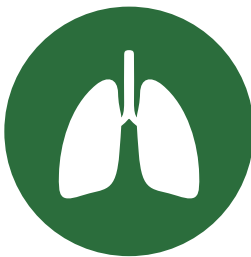
- Hold tilbake KEYTRUDA® til DKA opphører.
- Henvisning til endokrinolog.
- Stasjonær behandling.
- DKA-behandling iht. retningslinjer.
- Initier insulin etter klinisk indikasjon.

Tabell tilpasset etter Brower B, et al. 2024.³
† Anbefalinger basert på klinisk erfaring.

Pneumonitt

En sykdom som kjennetegnes ved en fokal eller diffus inflammasjon i lungeparenkymet.

Pneumonitt, inkludert alvorlige, livstruende eller dødelige bivirkninger, forekom hos pasienter som både ble behandlet med EV og KEYTRUDA® som monoterapi, og forekom hyppigere når de ble administrert som kombinasjonsterapi.³



Insidens i KEYNOTE-A39-studien under behandling med KEYTRUDA®+ EV ¹	
Alle grader: 9,5 %	Grad ≥3: 3,6 %

Tabell tilpasset etter Powles T, et al. NEJM 2024, supplerende appendix.¹

CTCAE-grader ⁵			
Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Asymptomatisk; kun kliniske eller diagnostiske observasjoner; intervensjon ikke indisert	Symptomatisk; medisinsk intervensjon indisert; begrensning av aktiviteter i hverdagen	Alvorlige symptomer; begrensning av personlig pleie; oksygen indisert	Livstruende reduksjon av respirasjonen; akutt intervensjon indisert

Tabell tilpasset etter CTCAE v4.03, 2010.⁵
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Anbefalinger i preparatomtalen

Anbefalinger for håndtering av immunmediert pneumonitt iht. preparatomtale for KEYTRUDA® ²	
Alvorlighetsgrad	Dosejustering
Grad 2	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0–1 *
Grad 3 eller 4, eller tilbakevendende grad 2	Seponeres permanent

*Dersom behandlingsrelatert toksisitet ikke forbedres til grad 0-1 innen 12 uker etter siste dose av KEYTRUDA®, eller dersom kortikosteroid-dosen ikke kan reduseres til ≤10 mg prednison eller tilsvarende pr. dag innen 12 uker, skal KEYTRUDA® seponeres permanent.

Immunmediert pneumonitt

Det er rapportert tilfeller av pneumonitt hos pasienter behandlet med KEYTRUDA®. Overvåk pasientene for tegn og symptomer på pneumonitt. Mistanke om pneumonitt skal bekreftes med radiografi og andre årsaker må utelukkes. Ved grad ≥2 skal kortikosteroider administreres (startdose 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping). Tilbakehold KEYTRUDA® ved grad 2 pneumonitt og seponer permanent ved grad 3, grad 4 eller gjentatt grad 2 pneumonitt.²



Anbefalinger i preparatomtalen

Anbefalinger for håndtering av pneumonitt/interstitiell lungesykdom iht. preparatomtale for EV ⁴	
Alvorlighetsgrad	Dosejustering
Grad 2	Hold tilbake inntil grad ≤1, gjenoppta deretter ved samme dose eller vurder dosereduksjon med ett dosetrinn
Grad ≥3	Seponer permanent

Pneumonitt/interstitiell lungesykdom (ILD)

Alvorlig, livstruende eller fatal pneumonitt/ILD har oppstått hos pasienter behandlet med EV. Forekomsten av pneumonitt/ILD, inkludert alvorlige hendelser, var høyere når EV ble gitt i kombinasjon med KEYTRUDA®, sammenlignet med EV som monoterapi. Overvåk pasienter for tegn og symptomer som tyder på pneumonitt/ILD som hypoksi, hoste, dyspné eller interstitielle infiltrater påvist ved radiologiske undersøkelser. Kortikosterioder skal administreres ved hendelser av grad ≥2 (f.eks. oppstartsdose på 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av en nedtrapping). Hold tilbake EV ved pneumonitt/ILD av grad 2 og vurder dosereduksjon. Seponer EV permanent ved pneumonitt/ILD av grad ≥3.⁴



Risikohåndtering, forebygging og samtaleveiledning i henhold til Brower B et al.

Anbefalinger for bivirkningshåndtering iht. Brower B, et al. ³	
Risikofaktorer	Forebygging
- Tidligere torakal strålebehandling (immunmediert pneumonitt) - Forhistorie med en underliggende lungesykdom	- Nøye overvåkning av alle luftveissymptomer - Informer pasienter om hvilke symptomer de umiddelbart bør rapportere om til sine behandlere

Tabell tilpasset etter Brower B, et al. 2024.³

Potensielle tegn/symptomer og forslag til samtale med pasienten iht. Brower, et al. ³	
Potensielle tegn og symptomer	Potensielle spørsmål til pasient
Hoste, redusert aktivitetstoleranse, feber, brystmerter, kortpustethet, pustevansker	- Har du hatt hoste eller smerter i brystet? - Kan du utføre alle gjøremål som du normalt utfører, uten pustevansker?

Tabell tilpasset etter Brower B, et al. 2024, supplerende appendix.³

Monitorering og håndtering i henhold til Brower B, et al.

Risikofaktorer og anbefalinger for forebygging, overvåkning og behandling av behandlingsrelatert pneumonitt. Klassifisering basert på NCI CTCAE versjon 4.03.⁵

Undersøk pasientene for å utelukke andre årsaker for pulmonale tegn og symptomer (f.eks. infeksjon, sykdomsprogresjon, lungeemboli, pleuravæske, sarkoidose, lungefibrose, lungeødem)

Symptomatisk pneumonitt - Hypoksi - Hoste - Dyspné - Radiologisk påvisning av interstitielle infiltrater	Grad 2	- Tilbakehold begge legemidlene umiddelbart.[†] - Vurder henvisning til lungespesialist. - Administrering av kortikosteroider (startdose på 1–2 mg/kg prednison eller ekvivalent, etterfulgt av en nedtrapping). - Etter nedtrapping av kortikosteroider: - Gjenoppta KEYTRUDA® hvis grad ≤1. - Gjenoppta EV i samme dose, eller redusert med ett dosetrinn hvis grad ≤1.
	Grad ≥3; tilbakevendende grad 2	- Seponer begge legemidlene permanent.[†] - Administrering av kortikosteroider (startdose på 1–2 mg/kg prednison eller ekvivalent, etterfulgt av en nedtrapping). - Akutt henvisning til lungespesialist. - Vurder sykehusinnleggelse, eventuelt på intensivavdelingen.

Tabell tilpasset etter Brower B, et al. 2024.³
[†] Anbefalinger basert på klinisk erfaring.

Gastrointestinale bivirkninger



I KEYNOTE-A39-studien forekom gastrointestinale bivirkninger, deriblant diaré, forstoppelse, kvalme og dysgeusi hyppig hos pasienter behandlet med KEYTRUDA® + EV. Selv om de fleste bivirkningene var av milde, forekom alvorlig diaré hos 3,6 %.¹

Insidens i KEYNOTE-A39-studien under behandling med KEYTRUDA® + EV ¹		
	Alle grader	Grad ≥3
Diaré	27,5 %	3,6 %
Kvalme	20,2 %	1,1 %
Kolitt	2,7 %	1,6 %
Gastritt	2,0 %	0
Hepatitt	3,2 %	1,8 %

Tabell tilpasset etter Powles T, et al. 2024 og Powles T, et al. 2024, supplerende tillegg.¹

CTCAE-grader ⁵				
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Diaré	Økning på <4 avføringer per dag sammenlignet med utgangspunktet; lett økning av stomi-utflod sammenlignet med utgangspunktet	Økning på 4–6 avføringer per dag sammenlignet med utgangspunktet; moderat økning av vandige avføringer sammenlignet med utgangspunktet	Økning på ≥7 avføringer per dag sammenlignet med utgangspunktet; inkontinens; sykehusinnleggelse indisert; sterk økning av stomiutflod sammenlignet med utgangspunktet; begrensning av dagliglivets aktiviteter	Livstruende følger; akutt intervensjon indisert
Kvalme	Appetittmangel uten endring i spisevaner	Redusert matinntak uten signifikant vekttap, dehydrering eller underernæring	Utilstrekkelig oralt kalori- eller væskeinntak; sondeernæring, total parenteral ernæring eller sykehusinnleggelse indisert	–
Oppkast	1–2 episoder (med 5 minutters mellomrom) i løpet av 24 timer	3–5 episoder (med 5 minutters mellomrom) i løpet av 24 timer	≥6 episoder (med 5 minutters mellomrom) i løpet av 24 timer; sondeernæring, total parenteral ernæring eller sykehusinnleggelse indisert	Livstruende følger; akutt intervensjon indisert
Kolitt	Asymptomatisk; bare kliniske eller diagnostiske observasjoner; intervensjon ikke indisert	Underlivssmerter; slim eller blod i avføringen	Sterke underlivssmerter; endring i dovaner; medisinsk inngrep indisert; peritoneale tegn	Livstruende følger; akutt intervensjon indisert
Gastritt	Asymptomatisk; bare kliniske eller diagnostiske observasjoner; intervensjon ikke indisert	Symptomatisk; endret GI-funksjon; medisinsk intervensjon indisert	Alvorlig reduksjon av næringsinntaket eller magefunksjonen; total parenteral ernæring eller sykehusinnleggelse indisert	Livstruende følger; akutt operativt inngrep nødvendig

Tabell tilpasset etter CTCAE v4.03, 2010.⁵
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Anbefalinger i preparatomtalen

Anbefalinger for håndtering av immunmediert kolitt iht. preparatomtale for KEYTRUDA® ²	
Alvorlighetsgrad	Dosejustering
Grad 2 eller 3	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0–1*
Grad 4 eller tilbakevendende grad 3	Seponer permanent

Anbefalinger for håndtering av immunmediert hepatitt iht. preparatomtale for KEYTRUDA® ²	
Alvorlighetsgrad	Dosejustering
Grad 2 med aspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) >3 til 5 ganger ULN eller total bilirubin >1,5 til 3 ganger ULN	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0–1*
Grad ≥3 med ASAT eller ALAT >5 ganger ULN eller total bilirubin >3 ganger ULN	Seponer permanent
I tilfeller med levermetastaser med grad 2-forhøyning av ASAT eller ALAT ved baseline, hepatitt hvor ASAT eller ALAT øker ≥50 % og varer ≥1 uke	Seponer permanent

Immunmediert kolitt

Det er rapportert tilfeller av kolitt hos pasienter behandlet med KEYTRUDA®. Overvåk pasientene for tegn og symptomer på kolitt, og utelukk andre årsaker. Ved grad ≥ 2 skal kortikosteroider administreres (startdose 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping). Tilbakehold KEYTRUDA® ved grad 2 eller grad 3 kolitt, og seponer permanent ved grad 4 eller tilbakevendende grad 3 kolitt. Mulig risiko for gastrointestinal perforasjon må tas i betrakning.

Immunmediert hepatitt

Det er rapportert tilfeller av hepatitt hos pasienter behandlet med KEYTRUDA®. Overvåk pasientene for forandringer i leverfunksjonen (ved start av behandlingen, periodisk under behandling og som indisert basert på klinisk vurdering) og symptomer på hepatitt, og utelukk andre årsaker. Administrer kortikosteroider (startdose 0,5–1 mg/kg/dag (ved grad 2) og 1–2 mg/kg/dag (ved grad ≥3), prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping) og tilbakehold eller seponer KEYTRUDA® basert på alvorlighetsgrad av leverenzymøkning.²

*Dersom behandlingsrelatert toksisitet ikke forbedres til grad 0–1 innen 12 uker etter siste dose av KEYTRUDA®, eller dersom kortikosteroid-dosen ikke kan reduseres til ≤10 mg prednison eller tilsvarende pr. dag innen 12 uker, skal KEYTRUDA® seponeres permanent.

Risikohåndtering, forebygging og samtaleveiledning i henhold til Brower B et al.

Anbefalinger for bivirkningshåndtering iht. Brower B, et al. ³	
Risikofaktorer	Forebygging
Immunterapi	- Adekvat ernæring og væsketilførsel - Unngå matvarer som lukter sterkt - Små, hyppige måltider

Tabell tilpasset etter Brower B, et al. 2024.³

Potensielle tegn/symptomer og forslag til samtale med pasienten iht. Brower, et al. ³	
Potensielle tegn og symptomer	Potensielle spørsmål til pasienten
Magesmerter, kvalme, kramper, blod eller slim i avføringen, endret avføringsmønster, feber, flatulens, forstoppelse	- Har du sett endringer i avføringen i forhold til normal avføring, f.eks. endret utseende eller endret konsistens? - Har du hatt smerter i underlivet i den senere tid? Kan du beskrive smertene og hvor ofte de opptrer?

Tabell tilpasset etter Brower B, et al. 2024, supplerende appendix.³

Monitorering og håndtering ved oppkast, diaré og kolitt i henhold til Brower B, et al.

Risikofaktorer og anbefalinger for forebygging, overvåkning og behandling av behandlingsrelaterte gastrointestinale bivirkninger. Klassifisering basert på NCI CTCAE versjon 4.03 (supplerende tabell 2)⁵.

Grad 1	- Oral væsketilførsel, kostendring. - Reseptfrie legemidler mot diaré.[†] - Antiemetika etter behov.[†]
Grad 2	- Tilbakehold KEYTRUDA®; fortsett med EV i samme dose. - Vurder kortikosteroider ved mistanke om at dreier seg om en immunreaksjon (startdose på 1–2 mg/kg prednison eller ekvivalent), etterfulgt av en nedtrapping. - Gjenoppta KEYTRUDA® etter nedtrapping når diareen bedres til grad ≤1.
Grad 3	- Tilbakehold KEYTRUDA®, ved gjentatt forekomst av grad 3, seponer KEYTRUDA® permanent. - Kortikosteroider som beskrevet ovenfor. - Tilbakehold EV til grad ≤1, gjenoppta deretter samme dose eller vurder å redusere dosen med ett trinn. - Vurder IV-kortikosteroider eller infliksimab ved vedvarende immunmediert diaré; ev. sykehusinnleggelse.
Grad 4	- Seponer begge legemidlene permanent. - Kortikosteroider som beskrevet ovenfor. - Vurder IV-kortikosteroider eller infliksimab ved vedvarende immunmediert diaré; ev. sykehusinnleggelse. - Dersom oppkast/diaré bedres til grad ≤2 i løpet av 72 timer med støttende behandling, er det ikke nødvendig å seponere EV.

Tabell tilpasset etter Brower B, et al. 2024.³

[†] Anbefalinger basert på klinisk erfaring.



Tørre øyne

En sykdom som kjennetegnes ved tørr hornhinne og bindehinne. For pasienter som ble behandlet med KEYTRUDA® + EV i KEYNOTE-A39, var den hyppigste øyesykdommen tørre øyne. Den var generelt lett uttalt.¹

CTCAE-grader ⁵				
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Tørre øyne	Asymptomatisk; kliniske eller diagnostiske observasjoner; kun lette symptomer, lindring med øyedråper	Symptomatisk; flere midler indisert; begrensning av aktiviteter i hverdagen	Forverring av synsskarpheit (<20/40); begrensning av personlig pleie	-

Tabell tilpasset etter CTCAE v4.03, 2010.⁷
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Anbefalinger i preparatomtalen

Anbefalinger for håndtering iht. preparatomtale for KEYTRUDA®²

Immunmediert uveitt
Det ble rapportert om klinisk relevant, immunmediert uveitt i forbindelse med KEYTRUDA®.²

Anbefalinger for håndtering iht. preparatomtale for EV⁴

Øyesykdommer
Øyesykdommer, særlig tørre øyne, har forekommet hos pasienter behandlet med EV. Pasientene skal overvåkes for øyesykdommer. Vurder kunstig tårevæske som profylakse for tørre øyne og henvisning til oftalmologisk evaluering hvis øyesymptomer ikke bedres eller forverres.⁴

Anbefalinger for håndtering i henhold til Brower B, et al.

Potensielle tegn/symptomer og forslag til samtale med pasienten iht. Brower, et al. ³	
Potensielle tegn og symptomer	Potensielle spørsmål til pasienten
• Tørre øyne, økt tåreproduksjon, konjunktivitt, uklart/fordreid syn, blinde flekker, forandringer i fargesynet, økt lysømfintlighet, ømfintlighet/smerter, øyelokk-hevelse, proptose	• Har du merket endringer i synsevnen, f.eks. uklart syn eller vansker med å se lys? • Har du hatt smerter eller tørrhet i/rundt øynene?

Tabell tilpasset etter Brower B, et al. 2024, supplerende appendix.³

Monitorering og bivirkningshåndtering i henhold til Brower B, et al.

Risikofaktorer og anbefalinger for forebygging, overvåkning og behandling av behandlingsrelaterte øyesykdommer. Klassifisering basert på NCI CTCAE versjon 4.03 (supplerende tabell 2).⁵

Alle okulære symptomer eller forandringer i synsevnen	• Umiddelbar henvisning til oftalmolog • Fet øyesalve • Kunstige øyedråper • Øyedråper med kortikosteroider • Unngå kontaktlinser
Symptomatiske øyesykdommer	• Vurder doseavbrudd eller dosereduksjon av EV. [†]
Tørre øyne	• Kalde kompresser
Blefaritt	• Varme kompresser
Grad 2 kornea	• Tilbakehold EV til grad ≤1 eller tilbake til utgangstilstanden, gjenoppta deretter EV med den samme doseringen
Grad ≥2 skleritt eller episkleritt	• Tilbakehold KEYTRUDA®
Grad ≥3 uveitt	• Tilbakehold KEYTRUDA®

Tabell tilpasset etter Brower B, et al. 2024.³
[†] Anbefalinger basert på klinisk erfaring.

Fatigue



Følelse av konstant tretthet og/eller svakhet som kan være fysisk, psykisk eller en kombinasjon av begge. Typisk for utmattelse er at tilstanden ikke blir bedre av å hvile.

Generell tretthet er vanlig hos kreftpasienter og kan være multifaktorelt betinget (f.eks. av sykdom, behandling, anemi, anoreksi, vekttap, endokrinopati eller andre faktorer).³

Insidens i KEYNOTE-A39-studien under behandling med KEYTRUDA® + EV ¹	
Alle grader: 29,3%	Grad ≥3: 3,0%

Tabell tilpasset etter Powles T, et al. NEJM 2024.¹

CTCAE-grader ⁵			
Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Fatigue som lindres ved hvile	Fatigue som ikke lindres ved hvile; begrensning av aktiviteter i hverdagen	Fatigue som ikke lindres ved hvile; begrensning av personlig pleie	–

Tabell tilpasset etter CTCAE v4.03, 2010.⁵
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Risikohåndtering, forebygging og samtaleveiledning i henhold til Brower B et al.

Anbefalinger for bivirkningshåndtering iht. Brower B, et al. ²
- Ikke-farmakologiske intervensjoner - Endring av livsstil - Vurder kortvarig medisiner - Doseavbrudd/dosejustering, især EV[†] - Informasjon og rådgivning til pasient

Tabell tilpasset etter Brower B, et al. 2024.²
[†] Anbefalinger basert på klinisk erfaring.

Potensielle tegn/symptomer og forslag til samtale med pasienten iht. Brower, et al. ³	
Potensielle tegn og symptomer	Potensielle spørsmål til pasienten
Vektøkning, hårtap, kuldeintoleranse, forstoppelse, depresjon, humørsvingninger, tap av sexlyst, begrensning av dagliglivets aktiviteter	- Har du merket endringer i evnen til å utføre vanlige aktiviteter? - Har du opplevd perioder med nedsatt humør eller energi? - Har du merket forandringer i vekt eller appetitt?

Tabell tilpasset etter Brower B, et al. 2024, supplerende appendix.³

KEYTRUDA® utvalgt sikkerhetsinformasjon

Advarsler og forsiktighetsregler:

Immunmedierte bivirkninger, inkludert alvorlige og fatale tilfeller, har forekommet hos pasienter behandlet med KEYTRUDA®. Det har også forekommet immunmedierte bivirkninger etter siste dose. Immunmedierte bivirkninger som påvirker mer enn et kroppssystem kan forekomme samtidig. Pasienten må derfor overvåkes for tegn/symptomer på immunmedierte bivirkninger. Data fra observasjonsstudier tyder på at pasienter med pre-eksisterende autoimmun sykdom har økt risiko for immunmedierte bivirkninger etter behandling med immunsjekkpunkthemmere sammenlignet med pasienter uten pre-eksisterende autoimmun sykdom. I tillegg forekom det hyppig oppblussing av den underliggende autoimmune sykdommen, men de fleste tilfellene var milde og håndterbare. Se preparatomtalen kap 4.2 og 4.4 for mer informasjon om immunmedierte bivirkninger og håndtering av disse. Infusjonsrelaterte reaksjoner: Det er rapportert tilfeller av alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert overfølsomhet og anafylakse, hos pasienter behandlet med KEYTRUDA®. Pasientkort: Pasienter behandlet med KEYTRUDA® må få et pasientkort og bli informert om risikoen ved bruk av KEYTRUDA®.

Viktige interaksjoner:

Bruk av systemiske kortikosteroider eller immun-suppressiva før oppstart av KEYTRUDA® bør unngås på grunn av deres potensielle interferens med den farmakodynamiske aktiviteten og effekten til KEYTRUDA®. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiva kan imidlertid brukes etter oppstart av behandling med KEYTRUDA® for å behandle immunmedierte bivirkninger. Kortikosteroider kan også brukes som premedisinering, som profylaktisk antiemetika og/ eller for å lindre kjemoterapi-relaterte bivirkninger ved bruk av KEYTRUDA® i kombinasjon med kjemoterapi.

Fertilitet, graviditet og amming:

KEYTRUDA® skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med KEYTRUDA® nødvendig. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling med KEYTRUDA® og i minst 4 måneder etter siste dose med KEYTRUDA®. Det er ukjent om KEYTRUDA® skilles ut i morsmelk hos mennesker og en fordel- risikoevaluering før beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med KEYTRUDA® skal avsluttes/ avstås fra må gjennomføres. Det er ingen kliniske data tilgjengelig for mulig effekt av KEYTRUDA® på fertilitet.

Oppsummering av sikkerhetsprofilen:

Samlet sett ble forekomsten av bivirkninger for KEYTRUDA® i kombinasjon med enfortumabvedotin observert å være høyere enn for KEYTRUDA® monoterapi, noe som gjenspeiler bidraget fra enfortumabvedotin og den lengre varigheten av kombinasjonsbehandlingen. Bivirkningene var generelt tilsvarende de som ble observert hos pasienter som fikk KEYTRUDA® eller enfortumabvedotin som monoterapi. Forekomsten av makulopapuløst utslett var 36 % for alle grader (10 % for grad 3-4), noe som er høyere enn for KEYTRUDA® monoterapi. Generelt var bivirkningsfrekvensene høyere hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med < 65 år, spesielt for alvorlige bivirkninger (henholdsvis 56,3 % og 35,3 %) og $\geq$ grad 3 hendelser (henholdsvis 80,3 % og 64,2 %). For ytterligere sikkerhetsinformasjon når KEYTRUDA® administreres i kombinasjon, henvises det til preparatomtalen for det respektive legemidlet for kombinasjonsbehandling. Konsulter SPC før forskrivning eller bruk for komplett informasjon om dosering, kontraindikasjoner, advarsler og forsiktighetsregler, interaksjoner og bivirkninger.

Brower B, et al. Managing potential adverse events during treatment with enfortumab vedotin + pembrolizumab in patients with advanced urothelial cancer:



Preparatomtale for KEYTRUDA®:

https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf

Preparatomtale for EV:

https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/padcev-epar-product-information_no.pdf

Forkortelser

1L: førstelinje
ALT: alanin-aminotransferase
AST: aspartat-aminotransferase
AUC: area under the curve
BICR: blinded independent central review
BSA: kroppsoverflate (Body Surface Area)
CPS: kombinert positiv score
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events
DOR: responsvarighet
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EV: enfortumabvedotin
ILD: Interstitiell lungesykdom
NYHA: New York Heart Association
ORR: objektiv responsrate
OS: total overlevelse
PD-L1: Programmert dødsligand 1
PFS: progresjonsfri overlevelse
Gem/Plat: platinholdig kjemoterapi: gemcitabin pluss cisplatin eller karboplatin
RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SJS: Stevens-Johnson-syndrom
SmPC: Sammendrag av legemiddelets egenskaper
TEN: Toksisk epidermal nekrolyse
AE: uønsket hendelse / bivirkning
CNS: sentralnervesystemet

Referanser

1. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. N Engl J Med 2024;390:875–88. DOI: 10.1056/NEJMoa2312117. Og supplerende tillegg.
2. https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf
3. Brower B, McCoy A, Ahmad H, et al. Managing potential adverse events during treatment with enfortumabvedotin + pembrolizumab in patients with advanced urothelial cancer. Front. Oncol. 2024;14:1326715. doi: 10.3389/fonc.2024.1326715. Og supplerende tillegg.
4. https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/padcev-epar-product-information_no.pdf
5. U.S. Department of health and human services. National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03, Published: June 14, 2010. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf, sist oppdatert: desember 2024.
6. Hoimes C.J., et al; Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab in Previously Untreated Advanced Urothelial Cancer. J Clin Oncol. 2022 Aug 30; 41 (1): 22-32.

HOLD DEG OPPDATERT

Meld deg på vårt nyhetsbrev og få:

- Nyheter og hjelpemidler
- Oppdatering av retningslinjer
- Invitasjon til kveldsmøter
- Invitasjon til webinarer
- Invitasjon til relevante kurs

Skann her

