

Yescarta[®] ▼

(axikabtagén ciloleucel)

infúzna disperzia

Tecartus[®] ▼

(brexukabtagén autoleucel)

infúzna disperzia

**Dôležité informácie o bezpečnosti pre
zdravotníckych pracovníkov ohľadne rizík:
Syndróm uvoľnenia cytokínov
Závažné neurologické nežiaduce reakcie
Sekundárne malignity T-bunkového pôvodu**

▼ Tieto lieky sú predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti.
Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie.

Obsah

ZOZNAM TABULIEK	3
ZOZNAM SKRATIEK	4
1. INDIKÁCIE	5
2. CIEĽ EDUKAČNÉHO MATERIÁLU PRE LIEKY YESCARTA A TECARTUS	5
3. ČO JE YESCARTA ALEBO TECARTUS	6
4. DÔLEŽITÉ BODY, KTORÉ JE POTREBNÉ ZVÁŽIŤ PRED PODANÍM LIEKU YESCARTA ALEBO TECARTUS	6
5. POKYNY PRE LIEČBU SYNDRÓMU UVOĽNENIA CYTOKÍNOV	7
6. POKYNY PRE LIEČBU NEUROLOGICKÝCH NEŽIADUCICH REAKCIÍ	10
7. SLEDOVANIE PACIENTOV PO PODANÍ INFÚZIE LIEKU YESCARTA ALEBO TECARTUS	12
8. POUČENIE PACIENTA	13
9. SLEDOVANIE RIZIKA SEKUNDÁRNYCH MALIGNÍT T-BUNKOVÉHO PÔVODU	14
10. HLÁSENIE PODOZRENÍ NA NEŽIADUCE REAKCIE	14
11. REFERENCIE	15

Zoznam tabuliek

Tabuľka 1. Prejavy a príznaky spojené s CRS	7
Tabuľka 2. Výskyt, čas do nástupu a trvanie CRS u lieku Yescarta	8
Tabuľka 3. Výskyt, čas do nástupu a trvanie CRS u lieku Tecartus	8
Tabuľka 4. Klasifikácia CRS (bez neurologických nežiaducich reakcií)	9
Tabuľka 5. Kategórie závažnosti CRS a usmernenia na liečbu	9
Tabuľka 6. Prejavy a príznaky spojené s neurologickými nežiaducimi reakciami	10
Tabuľka 7. Výskyt, čas do nástupu a trvanie neurologických nežiaducich reakcií pre liek Yescarta	10
Tabuľka 8. Výskyt, čas do nástupu a trvanie neurologických nežiaducich reakcií pre liek Tecartus	11
Tabuľka 9. Klasifikácia neurologických nežiaducich reakcií/ICANS a usmernenia na liečbu	11

ZOZNAM SKRATIEK

ALL	Akútna lymfoblastická leukémia
BTk	Brutonova tyrozínkináza
CNS	Centrálny nervový systém
CRS	Syndróm uvoľnenia cytokínov
DLBCL	Difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu
FL	Folikulárny lymfóm
HCP	Zdravotnícky pracovník
HGBL	Lymfóm B-pôvodu vysokého stupňa
HLH/MAS	Hemofagocytárna lymfohistiocytóza/Syndróm aktivácie makrofágov
ICANS	Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami
MCL	Lymfóm z plášťových buniek
PMBCL	Primárny mediastinálny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu
PIL	Písomná informácia pre používateľa
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku

1. INDIKÁCIE

Liek Yescarta (axikabtagén ciloleucel) je indikovaný na liečbu:

- Dospelých pacientov s difúznym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (DLBCL) a lymfómom B-pôvodu vysokého stupňa (HGBL), ktorý recidivuje do 12 mesiacov od ukončenia chemoimunoterapie prvej línie alebo je na ňu refraktérny.
- Dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym DLBCL a primárnym mediastinálnym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (PMBCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby.
- Dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom (FL) po troch alebo viacerých líniiach systémovej liečby.

Liek Tecartus (brexukabtagén autoleucel) je indikovaný na liečbu:

- Dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby vrátane inhibítora Brutonovej tyrozínkinázy (BTK)
- Dospelých pacientov vo veku 26 rokov a starších s recidivujúcou alebo refraktérnou akútnou lymfoblastickou leukémiou (ALL) B bunkových prekursorov.

Európska komisia schválila liek Yescarta a Tecartus spolu s ďalšími opatreniami na minimalizáciu rizík (aRMMs), aby sa zabezpečila prevaha prínosov nad rizikami. Podanie lieku Yescarta alebo Tecartus môže viesť k závažným, život ohrozujúcim, či fatálnym reakciám ako je syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS) a závažné neurologické nežiaduce reakcie, taktiež známe ako syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS).

Yescarta a Tecartus, ďalej označované aj ako lieky na CAR-T bunkovú liečbu, sa budú dodávať len do nemocníc a ich pridružených centier, ktoré sú kvalifikované na takúto liečbu a len v prípade, že zdravotnícki pracovníci (HCP) zapojení do liečby pacienta boli vyškolení pomocou týchto edukačných materiálov a na pracovisku majú zabezpečený okamžitý prístup k tocilizumabu. Vo výnimočných prípadoch, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musia byť pred podaním infúzie k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS.

Na minimalizáciu rizík spojených s liečbou týmito dvomi liekmi na CAR-T bunkovú liečbu musí dané liečebné centrum pred prvým objednaním lieku Yescarta alebo Tecartus získať špeciálne povolenie na liečbu.

2. CIEĽ EDUKAČNÉHO MATERIÁLU PRE LIEKY YESCARTA A TECARTUS

Táto príručka obsahuje informácie o závažných nežiaducich reakciách spojených s podávaním jedného z týchto dvoch liekov na CAR-T bunkovú liečbu, a to CRS a závažné neurologické nežiaduce reakcie/ICANS, ďalej obsahuje usmernenia o sledovaní CRS a neurologických nežiaducich reakcií a usmernenie pre hlásenia akýchkoľvek nežiaducich reakcií. Okrem toho u pacientov liečených jedným z týchto liekov na CAR-T bunkovú liečbu môžu vzniknúť sekundárne malignity T-bunkového pôvodu, a preto je potrebné ich celoživotne monitorovať. Táto príručka Vám poskytne informácie o vhodných vzorkách, ktoré majú byť zaslané na ďalšie otestovanie. Tieto vzorky sa použijú na testovanie, či je T-bunková malignita spôsobená inzerčnou mutagénou v dôsledku liečby jedným z liekov CAR-T bunkovej liečby.

Tento edukačný materiál sa tiež zameriava na spôsob, akým zvládnuť príznaky spojené s CRS a závažnými neurologickými nežiaducimi reakciami/ICANS. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Všetkým pacientom alebo ich opatrovateľom musí poskytnúť zdravotnícky pracovník Kartú pacienta, v ktorej sú uvedené informácie o príznakoch CRS a závažných neurologických nežiaducich reakciách/ICANS a o potrebe okamžite hlásiť tieto príznaky svojmu ošetrovujúcemu lekárovi. Ošetrojúci lekári majú tiež pacientov poučiť, aby nosili Kartú pacienta neustále so sebou a ukázali ju všetkým lekárom, ktorí ich budú liečiť.

Podrobnejší popis ďalších rizík a nežiaducich reakcií si prečítate v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) a Písomnej informácii pre používateľa (PIL) lieku Yescarta a/alebo Tecartus.

Informácie v tejto príručke poskytuje spoločnosť Kite (Gilead Sciences Slovakia s.r.o.) (ďalej len Kite) pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí sa podieľajú na liečbe pacientov, ktorí dostávajú jeden z dvoch liekov na CAR-T bunkovú liečbu.

Pred predpísaním lieku Yescarta a/alebo Tecartus si tiež prečítajte tento edukačný materiál pre zdravotníckych pracovníkov. Umožní vám:

- identifikovať pacientov s CRS a závažnými neurologickými nežiaducimi reakciami/ICANS a vedieť vylúčiť alternatívne príčiny,
- klasifikovať stupeň závažnosti CRS a závažných neurologických nežiaducich reakcií/ICANS a vhodným spôsobom liečiť tieto nežiaduce reakcie, ako je uvedené v tejto príručke
- používať Kartu pacienta,
- zabezpečiť, aby boli nežiaduce reakcie hlásené adekvátnym spôsobom.

Zabezpečte, aby boli pacienti po celý život monitorovaní na malignitu T-bunkového pôvodu, a ak sa malignita pochádzajúca z T-buniek vyskytne, je potrebné kontaktovať spoločnosť Kite a prediskutovať aké vzorky pacientov sa majú poslať na ďalšie testovanie.

Tieto lieky sú predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti

Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

3. ČO JE YESCARTA ALEBO TECARTUS

Yescarta a Tecartus sú geneticky modifikované autológne lieky na báze T-buniek, ktoré sa viažu na nádorové bunky a normálne B-bunky exprimujúce CD19. Po interakcii anti-CD19 chimérického antigénového receptora (CAR) T-buniek s cieľovými bunkami exprimujúcimi CD19, CD28 kostimulačná doména a CD3-zeta signalizačná doména aktivujú následné signalizačné kaskády, ktoré vedú k aktivácii T-buniek, ich proliferácii, získaniu efektorových funkcií a sekrécii zápalových cytokínov a chemokínov. Táto kaskáda vedie k apoptóze a nekróze cieľových buniek exprimujúcich CD19.

4. DÔLEŽITÉ BODY, KTORÉ JE POTREBNÉ ZVÁŽIŤ PRED PODANÍM LIEKU YESCARTA ALEBO TECARTUS

- Ako súčasť opatrení na minimalizáciu bezpečnostných rizík spojených s liečbou týmito dvomi liekmi na CAR-T bunkovú liečbu, musí liečebné centrum pred prvým objednaním lieku Yescarta alebo Tecartus získať špeciálne povolenie na liečbu. Súčasťou procesu na získanie povolenia je vyškolenie zdravotníckych pracovníkov pomocou týchto edukačných materiálov; liečebné centrum je zodpovedné za zabezpečenie vyškolenia príslušných zamestnancov.
- Tieto dva lieky na CAR-T bunkovú liečbu sa musia podávať len v kvalifikovaných liečebných centrách. Pred podaním infúzie lieku Yescarta alebo Tecartus musí byť v centre a dostupná na podanie aspoň 1 dávka tocilizumabu, inhibítora receptora interleukínu-6 (IL-6), pre každého pacienta. Kvalifikované liečebné centrum musí mať k dispozícii

d'alšiu dávku tocilizumabu do 8 hodín po podaní každej predchádzajúcej dávky. Vo výnimočných prípadoch, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musia mať dané liečebné centrum pred podaním infúzie namiesto tocilizumabu prístup k alternatívnym možnostiam liečby CRS.

- Počas prvých 7 dní po podaní infúzie lieku Yescarta alebo Tecartus musia byť pacienti denne monitorovaní z hľadiska potenciálnych prejavov a príznakov CRS, neurologických udalostí a iných toxicít. Lekári môžu zvážiť hospitalizáciu počas prvých 7 dní alebo pri prvých prejavoch alebo príznakoch CRS a/alebo neurologických udalostí. Po uplynutí prvých 7 dní po podaní infúzie lieku Yescarta alebo Tecartus má byť pacient monitorovaný podľa uváženia lekára.
- Pacienti musia zostať v blízkosti kvalifikovaného liečebného centra najmenej 4 týždne po podaní infúzie.
- Európska organizácia pre transplantáciu krvi a kostnej drene (*European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT*) vedie register pre následné sledovanie pacientov, ktorí dostali liek Yescarta alebo Tecartus. Ďalšie informácie môžete získať na: registryhelpdesk@ebmt.org.
 - Cieľom tohto registra je zbierať a zhromažďovať dlhodobé údaje o liekoch Yescarta a Tecartus. Tieto údaje sú dôležité pre ďalšie sledovanie pomeru prínosu a rizika týchto liekov.
 - Nahlásenie údajov do tohto registra nenahrádza povinnosť spontánne hlásiť nežiaduce účinky prostredníctvom národného systému hlásenia nežiaducich účinkov Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv.

Vzhľadom na riziká súvisiace s liečbou liekmi Yescarta alebo Tecartus, sa musí podanie infúzie oddialiť, ak sa u pacienta vyskytne niektorý z nasledujúcich stavov:

- Pretrvávajúce závažné nežiaduce reakcie (najmä pľúcne reakcie, kardiovaskulárne reakcie alebo hypotenzia), vrátane závažných nežiaducich reakcií z predchádzajúcej chemoterapie.
- Aktívne nekontrolované infekčné alebo zápalové ochorenie.
- Aktívna reakcia štetu proti hostiteľovi.

Lieky Yescarta a Tecartus se nesmú podávať dovtedy, kým tieto stavy nie sú vyliečené.

5. POKYNY PRE LIEČBU SYNDRÓMU UVOĽNENIA CYTOKÍNOV

Tabuľka 1 uvádza prejavy a príznaky spojené s CRS.

Tabuľka 1. Prejavy a príznaky spojené s CRS

CRS	
CRS môže postihovať ktorýkoľvek orgán. Časté prejavy a príznaky sú:	
Horúčka	Zimnica
Únava	Porucha funkcie obličiek
Zlyhanie srdca	Bolesť hlavy
Tachykardia	Malátnosť
Srdcová arytmia	Transaminitída
Dyspnoe	Nevôľnosť
Hypoxia	Hnačka
Syndróm kapilárneho presakovania	Hypotenzia
Zástava srdca	Tachypnoe

Skratky: CRS = syndróm uvoľnenia cytokínov

Yescarta

Údaje o bezpečnosti opísané v tejto časti pochádzajú od celkovo 397 dospelých pacientov liečených liekom Yescarta v troch multicentrických hlavných klinických štúdiách (ZUMA-1, ZUMA-5 a ZUMA-7). Tabuľka 2 sumarizuje výskyt CRS, čas do nástupu a trvanie pre liek Yescarta.

Tabuľka 2. Výskyt, čas do nástupu a trvanie CRS u lieku Yescarta

Štúdia	CRS incidencia	CRS ≥ Stupeň 3 incidencia	Medián času do nástupu	Medián času trvania
ZUMA-1 a ZUMA-7	92 %	8 %	3 dni (rozsah: 1 až 12 dní)	7 dní (rozsah: 2 až 58 dní)
ZUMA-5	77 %	6 %	4 dni (rozsah: 1 až 11 dní)	6 dní (rozsah: 1 až 27 dní)

Tecartus

Údaje o bezpečnosti opísané nižšie pochádzajú od celkovo 182 pacientov liečených liekom Tecartus v dvoch multicentrických hlavných klinických štúdiách (ZUMA-2 a ZUMA-3). Tabuľka 3 sumarizuje výskyt CRS, čas do nástupu a trvanie pre liek Tecartus.

Tabuľka 3. Výskyt, čas do nástupu a trvanie CRS u lieku Tecartus

Štúdia	CRS incidencia	CRS ≥ Stupeň 3 incidencia	Medián času do nástupu	Medián času trvania
ZUMA-2 a ZUMA-3	91 %	20 %	3 dni (rozsah: 1 až 13 dní)	9 dní (rozsah: 1 až 63 dní)

Yescarta a Tecartus

Tieto lieky na CAR-T bunkovú liečbu sa nesmú podávať pacientom s aktívnymi infekciami alebo zápalovým ochorením až dovtedy, kým tieto stavy neodznejú. Diagnostikovanie CRS vyžaduje vylúčenie alternatívnych príčin systémovej zápalovej odpovede vrátane infekcie. V prípade febrilnej neutropénie je potrebné zvážiť možnosť infekcie a liečiť ju širokospektrálnymi antibiotikami, tekutinami a inou podpornou starostlivosťou, podľa lekárskej indikácie.

Je známe, že CRS súvisí s dysfunkciou cieľových orgánov (napr. pečňovou, obličkovou, srdcovou a pľúcnou). Okrem toho môže pri CRS dôjsť k zhoršeniu existujúcich patologických stavov orgánov. Pacienti s medicínsky významnou dysfunkciou srdca sa musia liečiť podľa noriem intenzívnej starostlivosti a je potrebné zvážiť určité opatrenia, napríklad echokardiografiu. U pacientov so závažným alebo na liečbu nereagujúcim CRS sa má zvážiť vyšetrenie na HLH/MAS.

Boli vyvinuté postupy liečby na zmiernenie niektorých príznakov CRS u pacientov liečených niektorým z týchto dvoch liekov na CAR-T bunkovú liečbu (ďalšie podrobnosti pozri v tabuľke 5).

Yescarta alebo Tecartus po podaní tocilizumabu a kortikosteroidov naďalej expandujú a pretrvávajú. Na liečbu CRS súvisiaceho s týmito dvomi liekmi na CAR-T bunkovú liečbu, sa neodporúča použiť antagonistov tumor nekrotizujúceho faktora (TNF).

V tabuľke 4 sú popísané stupne CRS podľa Lee kritérií*:

Tabuľka 4. Klasifikácia CRS (bez neurologických nežiaducich reakcií)

Stupeň podľa Lee kritérií	Príznaky
1. stupeň	Príznaky vyžadujú iba symptomatickú liečbu (napr. horúčka, nauzea, únava, bolesť hlavy, myalgia, malátnosť)
2. stupeň	Príznaky vyžadujú a reagujú na mierny zásah. Potreba kyslíka < 40 % FiO ₂ alebo hypotenzia reagujúca na tekutiny alebo nízku dávku jedného vazopresora alebo toxicita orgánov 2. stupňa
3. stupeň	Príznaky vyžadujú a reagujú na agresívny zásah. Potreba kyslíka ≥ 40 % FiO ₂ alebo hypotenzia vyžadujúca vysokú dávku vazopresora alebo viaceré vazopresory alebo toxicita orgánov 3. stupňa alebo transaminitída 4. stupňa
4. stupeň	Život ohrozujúce príznaky Potreba ventilácie alebo kontinuálnej veno-venóznej hemodialýzy alebo toxicita orgánov 4. stupňa (okrem transaminitídy)

* {Lee 2014}

Skratky: CRS = syndróm uvoľnenia cytokínov;

Tabuľka 5. Kategórie závažnosti CRS a usmernenia na liečbu

Stupeň CRS ^a	Podporná liečba	Tocilizumab ^b	Kortikosteroidy	Následné kroky
1. stupeň				
Príznaky vyžadujú iba symptomatickú liečbu (napr. horúčka, nauzea, únava, bolesť hlavy, myalgia, malátnosť)	- Podporná starostlivosť podľa inštitucionálneho štandardu starostlivosti - Starostlivo sledujte neurologický stav	N/A	N/A	Bez zlepšenia do 24 hodín: Tocilizumab 8 mg/kg i.v. počas 1 hodiny (dávka nemá prekročiť 800 mg)
2. stupeň				
- Príznaky vyžadujú a reagujú na mierny zásah. - Potreba kyslíka < 40 % FiO₂ alebo hypotenzia reagujúca na tekutiny alebo nízku dávku jedného vazopresora alebo toxicita orgánov 2. stupňa.	- Kontinuálna telemetria srdca a pulzná oxymetria podľa indikácie - Podanie 0,5 až 1,0 l izotonických tekutín formou i.v. bolusu pri hypotenzii - Podpora vazopresorom pri hypotenzii nereagujúcej na i.v. podanie tekutín - Suplementácia kyslíkom podľa indikácie	- Tocilizumab 8 mg/kg i.v. počas 1 hodiny (neprekračujte 800 mg) - Ak nenastane zlepšenie po podaní i.v. tekutiny alebo zvýšení suplementácie kyslíkom, opakujte podanie tocilizumabu každých 8 hodín podľa potreby. Obmedzte maximálne 3 dávky počas 24 hodín; celkovo maximálne 4 dávky. Ak nenastane klinické zlepšenie prejavov a príznakov CRS alebo ak nebola odpoveď na druhú alebo ďalšie dávky tocilizumabu, zvážte alternatívne opatrenia na liečbu CRS. Ak dôjde k zlepšeniu, prerušte liečbu tocilizumabom.	Ak nedôjde k zlepšeniu do 24 hodín od začiatku liečby tocilizumabom, postupujte podľa pokynov pre 3. stupeň	<u>Zlepšenie</u> - Postupujte podľa krokov uvedených vyššie - Ak sa začne podávanie kortikosteroidov: pokračujte v používaní kortikosteroidov, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom dávku postupne znižujte <u>Bez zlepšenia</u> - Postupujte podľa krokov uvedených nižšie
3. stupeň				
- Príznaky vyžadujú a reagujú na agresívny zásah - Potreba kyslíka vyššia alebo rovnajúca sa 40 % FiO₂, alebo hypotenzia vyžadujúca vysokú dávku vazopresora alebo viaceré vazopresory, alebo toxicita orgánov 3. stupňa, alebo transaminitída 4. stupňa	- Liečba v rámci jednotky intenzívnej starostlivosti - Zvážte vykonanie echokardiografie na posúdenie funkcie srdca	Podľa 2. stupňa	Metylprednizolón 1 mg/kg i.v. 2-krát denne alebo ekvivalentné množstvo dexametazónu (napr. 10 mg i.v. každých 6 hodín)	<u>Zlepšenie</u> - Postupujte podľa krokov uvedených vyššie - Pokračujte v používaní kortikosteroidov, až kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom dávku postupne znižujte <u>Bez zlepšenia</u> - Postupujte podľa krokov uvedených nižšie

Stupeň CRS ^a	Podporná liečba	Tocilizumab ^b	Kortikosteroidy	Následné kroky
4. stupeň				
- Život ohrozujúce príznaky - Potreba ventilácie alebo kontinuálnej veno-venózne hemodialýzy (CVVHD) - Toxicita orgánov 4. stupňa (okrem transaminítidy)	- Podľa 3. stupňa - Môže byť potrebná mechanická ventilácia a/alebo renálna substitučná liečba	Podľa 2. stupňa	Vysoké dávky kortikosteroidov: metylprednizolón 1 000 mg/deň i.v. počas 3 dní	Zlepšenie - Postupujte podľa krokov uvedených vyššie - Pokračujte v používaní kortikosteroidov, až kým stav nedosiahne 1. stupeň alebo nevymizne, potom dávku postupne znižujte <u>Bez zlepšenia</u> - Zvážte podanie alternatívnych imunosupresív

^a {Lee 2014}

^b Vo výnimočných prípadoch, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku na trhu, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musí byť zabezpečené, aby v danom liečebnom centre bola k dispozícii iná vhodná dostupná liečba CRS. Skratky: CRS = syndróm uvoľnenia cytokínov, i.v. = intravenózne

6. POKYNY PRE LIEČBU NEUROLOGICKÝCH NEŽIADUCICH REAKCIÍ

Tabuľka 6 uvádza prejavy a príznaky spojené s neurologickými nežiaducimi reakciami.

Tabuľka 6. Prejavy a príznaky spojené s neurologickými nežiaducimi reakciami

NEUROLOGICKÉ NEŽIADUCE REAKCIE	
Časté prejavy a príznaky sú:	
Záchvaty	Ataxia
Somnolencia	Zhoršenie pamäti
Boleť hlavy	Zmeny duševného stavu
Zmätenosť	Halucinácie
Nepokoj	Znížená úroveň vedomia
Poruchy reči	Delírium
Tras	Dysmetria
Encefalopatia	

Yescarta

Tabuľka 7 sumarizuje neurologické nežiaduce reakcie pre liek Yescarta; údaje opísané nižšie pochádzajú od celkovo 397 dospelých pacientov liečených liekom Yescarta v troch multicentrických hlavných klinických štúdiách (ZUMA-1, ZUMA-5 a ZUMA-7).

Tabuľka 7. Výskyt, čas do nástupu a trvanie neurologických nežiaducich reakcií pre liek Yescarta

Štúdia	Neurologické nežiaduce reakcie incidencia	Neurologické nežiaduce reakcie ≥ Stupeň 3 incidencia	Medián času od nástupu	Medián času trvania
ZUMA-1 a ZUMA-7	63 %	25 %	6 dní (rozsah: 1 až 133 dní)	10 dní
ZUMA-5	57 %	16 %	7 dní (rozsah: 1 až 177 dní)	14 dní

Tecartus

Tabuľka 8 sumarizuje neurologické nežiaduce reakcie pre liek Tecartus; údaje opísané nižšie pochádzajú od celkovo 182 dospelých pacientov liečených liekom Tecartus v dvoch multicentrických hlavných klinických štúdiách (ZUMA-2 a ZUMA-3).

Tabuľka 8. Výskyt, čas do nástupu a trvanie neurologických nežiaducich reakcií pre liek Tecartus

Štúdia	Neurologické udalosti incidencia	Neurologické udalosti ≥ Stupeň 3 incidencia	Medián času do nástupu	Medián času trvania
ZUMA-2 a ZUMA-3	69 %	32 %	7 dní (rozsah: 1 až 262 dní)	12 dní (rozsah: 1 až 708 dní)

Yescarta a Tecartus

U pacientov s lymfómami centrálneho nervového systému (CNS) sú obmedzené skúsenosti s liečbou liekmi Yescarta a Tecartus. U pacientov s anamnézou porúch CNS ako sú záchvaty alebo cerebrovaskulárna ischemia môže existovať zvýšené riziko.

Boli vyvinuté postupy liečby na zmiernenie neurologických nežiaducich reakcií u pacientov liečených jedným z týchto dvoch liekov na CAR-T bunkovú liečbu (ďalšie podrobnosti pozri v tabuľke 9).

Tabuľka 9. Klasifikácia neurologických nežiaducich reakcií/ICANS a usmernenia na liečbu

Neurologická nežiaduca reakcia (vyhodnotenie stupňa podľa CTCAE 4.03)	Podporná liečba	Súbežné CRS ^c	Bez súbežného CRS ^d	Nasledujúce kroky
1. stupeň				
Príklady zahŕňajú: • Somnolenciu – miernu ospalosť alebo spavosť • Zmätenosť – miernu dezorientáciu • Encefalopatiu – mierne obmedzenie bežných denných činností (ADL) • Dysfáziu – nenarušenú schopnosť komunikovať	• Podporná starostlivosť podľa inštitucionálneho štandardu starostlivosti • Starostlivo sledujte neurologický stav • Zvážte profylaktické podanie nesesedatívnej antiepileptickej liečby, napr. levetiracetám	N/A	N/A	<u>Bez zlepšenia</u> • Pokračujte v podpornej liečbe
2. stupeň				
Príklady zahŕňajú: • Somnolenciu – stredne závažnú, obmedzujúcu inštrumentálne ADL • Zmätenosť – stredne závažnú dezorientáciu • Encefalopatiu – obmedzenie inštrumentálnych ADL • Dysfáziu – stredne závažnú narušenú schopnosť spontánne komunikovať • Záchvat(y)	• Kontinuálna telemetria srdca a pulzná oxymetria podľa indikácie • Starostlivo sledujte neurologický stav pomocou obvyklých neurologických vyšetrení zahŕňajúcich fundoskopiu a merania kognitívnych funkcií a stupňa vedomia. Zvážte konzultáciu u neurológa • Vykonať zobrazenie mozgu (napr. MRI), EEG a lumbálnu punkciu (s meraním otváracieho tlaku), ak nie sú kontraindikácie • Zvážte profylaktické podanie nesesedatívnej, antiepileptickej liečby, napr. levetiracetám	• Tocilizumab 8 mg/kg i.v. počas 1 hodiny (neprekročiť 800 mg) • Opakujte podanie tocilizumabu každých 8 hodín podľa potreby, ak stav nereaguje na i.v. tekutiny alebo zvýšenú suplementáciu kyslíkom; maximálne 3 dávky počas 24 hodín. Celkovo maximálne 4 dávky, ak sa nedosiahlo klinické zlepšenie prejavov a príznakov CRS • Ak nedôjde k zlepšeniu počas 24 hodín po začatí podávania tocilizumabu, podávajte dexametazón 10 mg i.v. každých 6 hodín. a Ak dôjde k zlepšeniu, prerušte liečbu tocilizumabom	• Dexametazón v dávke 10 mg i.v. každých 6 hodín	<u>Zlepšenie</u> • Postupujte, ako je uvedené vyššie • Pokračujte v podávaní dexametazónu, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom dávku postupne znižujte <u>Bez zlepšenia</u> • Postupujte, ako je uvedené nižšie

Neurologická nežiaduca reakcia (vyhodnotenie stupňa podľa CTCAE 4.03)	Podporná liečba	Súbežné CRS ^c	Bez súbežného CRS ^d	Nasledujúce kroky
3. stupeň				
Príklady zahŕňajú: • Somnolenciu – otupenie alebo stupor • Zmätenosť – závažnú dezorientáciu • Encefalopatiu – obmedzenie personálnych ADL • Dysfáziu – závažné receptívne alebo expresívne charakteristiky, porušená schopnosť čítať, písať alebo zrozumiteľne komunikovať	• Podľa 2. stupňa • Liečba v rámci jednotky intenzívnej starostlivosti	• Podávajúce tocilizumab podľa 2. stupňa. • Okrem toho podajte dexametazón 10 mg i.v. každých 6 hodín. ^a	• Dexametazón v dávke 10 mg i.v. každých 6 hodín. ^a	Zlepšenie • Postupujte, ako je uvedené vyššie • Pokračujte v podávaní dexametazónu, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom dávku postupne znižujte Bez zlepšenia • Postupujte ako je uvedené nižšie
4. stupeň				
• Život ohrozujúce následky • Indikovaná urgentná intervencia • Nutnosť umelej ventilácie • Posúďte prítomnosť cerebrálneho edému	• Podľa 3. stupňa • Môže byť potrebná umelá ventilácia	• Podávajúce tocilizumab podľa 2. stupňa • Okrem toho podávajúce metylprednizolón b v dávke 1 000 mg i.v. denne počas 3 dní	• Podávajúce metylprednizolónb 1 000 mg/deň i.v. počas 3 dní	Zlepšenie • Postupujte, ako je uvedené vyššie • Pokračujte v podávaní metylprednizolónu, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom dávku postupne znižujte Bez zlepšenia • Zvážte podanie alternatívnych imunosupresív

^a Alebo ekvivalentná dávka metylprednizolónu (1 mg/kg).

^b Ekvivalentná dávka dexametazónu je 188 mg/deň.

^c Vo výnimočnom prípade, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musia byť pred podaním infúzie k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.

^d Bez súbežného CRS: tocilizumab nie je indikovaný.

Skratky: ADL = bežné denné činnosti (activities of daily living); CRS = syndróm uvoľnenia cytokínov; EEG = elektroencefalogram; ICANS = Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami; MRI = magnetická rezonancia; i.v. = intravenózne; CTCAE = common terminology criteria for adverse events (spoločná terminológia pre nežiaduce reakcie)

7. SLEDOVANIE PACIENTOV PO PODANÍ INFÚZIE LIEKU YESCARTA ALEBO TECARTUS

Odporúčania po podaní infúzie lieku Yescarta alebo Tecartus:

- Pacienti musia byť počas prvých 7 dní po podaní infúzie denne monitorovaní z hľadiska prejavov a príznakov potenciálneho CRS, neurologických udalostí a iných toxicít.
- Lekári môžu zvážiť hospitalizáciu počas prvých 7 dní alebo pri prvých prejavoch/príznakoch CRS a/alebo neurologických udalostí.
- Po prvých 7 dňoch po podaní infúzie má byť pacient monitorovaný podľa uváženia lekára.
- Pred prepustením musí lekár dostatočne poučiť pacienta a jeho rodinu/opatrovateľa o prejavoch a príznakoch CRS a neurologických nežiaducich reakciách, Aby ich vedeli rýchlo rozpoznať (pozri časť 8 o poučení pacienta).
- Pacienti musia zostať v blízkosti kvalifikovaného liečebného centra najmenej 4 týždne po podaní infúzie, aby mohli byť sledovaní, či sa u nich neobjavia prejavy a príznaky CRS a neurologických nežiaducich reakcií.
- Pacienti majú byť poučení, že ak sa u nich objavia akékoľvek prejavy alebo príznaky CRS alebo neurologických nežiaducich reakcií, majú okamžite prísť do kvalifikovaného liečebného centra (alebo najbližšej nemocnice, ak sa cestovanie nepovažuje za bezpečné) kvôli zhodnoteniu potreby hospitalizácie a liečby, ktorá zahŕňa podpornú starostlivosť a použitie tocilizumabu a/alebo kortikosteroidov.

Nižšie uvedený kontrolný zoznam prejavov a príznakov má ošetrojúcemu lekárovi alebo inému zdravotníckemu pracovníkovi podieľajúcemu sa na liečbe pomôcť vyhodnotiť stav pacienta. Tento zoznam nie je úplný. Na základe odpovedí na nižšie uvedené otázky ošetrojúci lekár vyhodnotí, či je potrebné pacienta vyšetriť.

VŠEOBECNÉ	ÁNO	NIE
Máte horúčku?		
Máte zimnicu?		
Trpíte nevoľnosťou alebo vracaním?		
Máte problémy so spánkom?		
Máte problémy zostať hore?		
Trpíte závratmi alebo sa vám točí hlava?		
Máte bolesti hlavy?		
Pociťujete stratu rovnováhy alebo koordinácie?		
Máte problémy s rozprávaním alebo je vaša reč nezrozumiteľná?		
Máte stavy zmätenosti alebo dezorientácie?		
Máte nezvyčajné pohyby tela?		
Máte závraty, keď sa postavíte?		
Máte problémy s pochopením čísel alebo s matematikou?		
Máte problémy s písaním?		
Máte dýchavičnosť alebo zrýchlené dýchanie?		
Máte problémy s dýchaním?		
Máte búšenie srdca?		
Cítite sa viac unavený ako ste boli pred podaním infúzie lieku Yescarta alebo Tecartus?		

8. POUČENIE PACIENTA

Informujte pacienta o riziku CRS a neurologických nežiaducich reakcií. Včasná diagnostika a náležitá liečba CRS a neurologických nežiaducich reakcií sú nevyhnutné pre minimalizáciu život ohrozujúcich komplikácií. Pacientovi pripomeňte, aby si neriečil žiadny z týchto príznakov sám. Poučte pacientov, aby kontaktovali svojho ošetrojúceho lekára a/alebo vyhľadali okamžitú zdravotnú pomoc, ak sa u nich objavia akékoľvek prejavy a príznaky spojené s CRS a/alebo neurologickými nežiaducimi reakciami, ktoré zahŕňajú:

- horúčku (napr. telesná teplota vyššia ako 38 °C),
- ťažkosti s dýchaním,
- zimnicu alebo triašku,
- zmätenosť,
- zníženú úroveň vedomia,
- záchvaty,

- tras,
- závraty alebo točenie hlavy,
- silnú nevoľnosť, vracanie alebo hnačku,
- rýchly alebo nepravidelný tep srdca,
- silnú únavu alebo slabosť.

Poskytnite pacientovi alebo jeho ošetrovateľovi Kartú pacienta pre liek Yescarta alebo Tecartus. Poučte pacienta, aby nosil Kartú pacienta neustále pri sebe a ukázal ju všetkým zdravotníckym pracovníkom, ktorí sa podieľajú na jeho liečbe.

Po podaní infúzie lieku Yescarta alebo Tecartus musia pacienti zostať v blízkosti kvalifikovaného liečebného centra najmenej 4 týždne po podaní infúzie, aby ich bolo možné sledovať z hľadiska prejavov a príznakov CRS alebo neurologických nežiaducich reakcií.

9. SLEDOVANIE RIZIKA SEKUNDÁRNYCH MALIGNÍT T-BUNKOVÉHO PÔVODU

U pacientov liečených jedným z liekov CAR-T bunkovej liečby môžu vzniknúť sekundárne malignity T-bunkového pôvodu, potenciálne v dôsledku inzerčnej mutagenézy, a preto je nutné pacientov celoživotne monitorovať.

Ak sa u pacienta vyskytne sekundárna malignita T-bunkového pôvodu, prosím kontaktujte miestneho zástupcu spoločnosti Kite, spoločnosť Gilead Sciences Slovakia s.r.o., email: medinfo.cz@gilead.com, ktorá Vám poskytne pokyny, ako majú byť vzorky od pacientov odoslané na testovanie.

Spoločnosť Kite (Gilead Sciences Slovakia s.r.o.) Vám ďalej poskytne informácie a pokyny týkajúce sa informovaného súhlasu pacienta a toho, aké údaje pacienta môžu byť od Vás požadované (napr. anamnéza, výsledky liečby, predchádzajúce a súčasné laboratórne vyšetrenia, histopatologické, cytogenetické výsledky a/alebo výsledky prietokovej cytometrie).

Vzorky od pacientov môžu zahŕňať nasledovné:

- krv (mononukleárne bunky periférnej krvi),
- biopsia tumoru fixovaná vo formaldehyde a zaliata v parafíne,
- aspirát kostnej drene,
- biopsia kostnej drene alebo DNA fixovaná vo formaldehyde a zaliata v parafíne.

Tieto vzorky sa použijú na testovanie, či je malignita T-buniek spôsobená inzerčnou mutagenézou v dôsledku liečby liekmi CAR-T bunkovej liečby.

10. HLÁSENIE PODOZRENÍ NA NEŽIADUCE REAKCIE

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku.

Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

V hlásení, prosím, uveďte aj názov lieku a číslo šarže, ktorá bola pacientovi podaná.

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete hlásiť aj zástupcovi držiteľa rozhodnutia o registrácii v SR, spoločnosti Gilead Sciences Slovakia s.r.o, Laurinská 18, 811 01 Bratislava, email: **Safety_FC@gilead.com**.

V záujme hodnotenia prínosov a rizík bunkovej liečby a následného poregistračného sledovania vyzývame odborníkov na zaznamenávanie akýchkoľvek nežiaducich udalostí do príslušných registrov bunkovej liečby (pozri časť 4).

Ak máte akékoľvek otázky alebo potrebujete ďalšie informácie, obráťte sa prosím na zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii v SR, spoločnosť Gilead Sciences Slovakia s.r.o, medinfo.cz@gilead.com, telefónne číslo: +421 232 121 210 alebo +420 910 870 870.

11. REFERENCIE

Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124 (2):188-95.

Poznámky:

