

EDUKAČNÍ MATERIÁL

Doporučení pro léčbu přípravkem ▼ KIMMTRAK® (tebentafusp) k zvládnání CRS

Informace pro předepisujícího lékaře

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

O této příručce

Účelem této brožury je shrnout důležité bezpečnostní informace o přípravku KIMMTRAK a informovat o monitorování pacienta, lékařské péči u syndromu uvolňování cytokinů (CRS), plánu EKG vyšetření a doporučení pro pacienty s kardiálními rizikovými faktory.

Tyto informace mají pomoci zdravotnickým pracovníkům předávat klíčové bezpečnostní informace pacientům, kteří jsou léčeni přípravkem KIMMTRAK, a o tyto pacienty pečovat.

Neobsahuje všechny informace o léčivém přípravku. Před předepsáním, přípravou nebo podáním přípravku si vždy přečtěte Souhrn údajů o přípravku (SPC). Aktuálně platný Souhrn údajů o přípravku (SPC) lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

Léčivý přípravek KIMMTRAK:

Je indikován jako monoterapie pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveální melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A*02:01.

Tebentafusp je fúzní protein s dvojí specifičností, složený z receptoru pro T-buňky (TCR; targeting domain – *cílová doména*) fúzovaného na fragment protilátky zacílený na CD3 (cluster of differentiation 3; effector domain – *efektorová doména*). TCR-konec se s vysokou afinitou váže na peptid gp100, který je prezentován lidským leukocytárním antigenem – A*02:01 (HLA-A*02:01) na buněčném povrchu nádorových buněk uveálního melanomu, přičemž efektorová doména se váže na CD3 receptor polyklonálních T-buněk.

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS):

V klinických studiích se po infuzi přípravku KIMMTRAK u většiny pacientů vyskytly případy syndromu z uvolnění cytokinů, které byly závažné nebo i život ohrožující. S každým následným podáním přípravku KIMMTRAK se četnost a závažnost snižovala. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky CRS po dobu nejméně 16 hodin po prvních třech infuzích tebentafuspu a následně podle klinické rozvahy.

Nejčastější příznaky CRS:

- Pyrexie
- Hypotenze
- Hypoxie
- Zimnice
- Nevolnost
- Zvracení
- Únava
- Bolest hlavy

Klinické projevy CRS (závažnost, frekvence, doba nástupu, možnosti léčby):

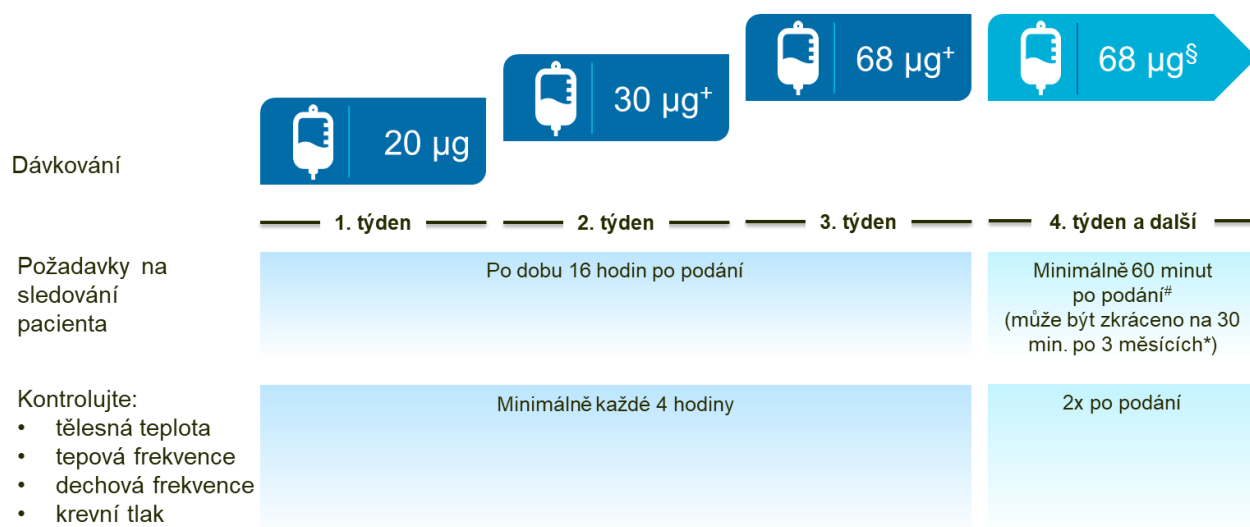
- 89 % pacientů v klinické studii mělo po tebentafuspu CRS.
- Ve většině případů vznikl CRS **po každé z prvních 3 infuzí** přípravku KIMMTRAK s klesající závažností a frekvencí.

- 84 % epizod CRS začala v den infuze
- CRS vedl k přerušení léčby u 1,2 % pacientů
- Všechny příznaky CRS byly reverzibilní a většinou byly zvládnuty i.v. tekutinami, antipyretiky nebo jednorázovou dávkou systémových kortikosteroidů. Ve výjimečných případech byl nasazen tocilizumab.
- Pyrexie byla zaznamenána téměř ve všech případech
- Ke zvýšení tělesné teploty obecně došlo během prvních 8 hodin po infuzi

KIMMTRAK sledování pacienta & dávkování:

- Doporučená dávka přípravku KIMMTRAK je 20 µg v den 1, 30 µg v den 8, 68 µg v den 15 a následně 68 µg jednou týdně. Jedna injekční lahvička o objemu 0,5 ml obsahuje tebentafuspum 100 µg, což odpovídá koncentraci před naředěním 200 µg /ml.
- Pokud se u pacientů během kterékoli z prvních tří infuzí přípravku KIMMTRAK vyskytne hypotenze 3. nebo 4. stupně, mají být tito pacienti během následujících tří infuzí sledováni každou hodinu po dobu nejméně 4 hodin v ambulantním prostředí.

Přípravek KIMMTRAK je určen pro intravenózní podání.
Doporučená doba podávání infuze je 15 až 20 minut.



⁺ Nezvyšujte dávku přípravku KIMMTRAK, pokud se vyskytne kožní reakce či syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) stupně 3. Ve zvyšování dávky pokračujte, jakmile pacient stávající dávku toleruje. Léčba přípravkem Kimmtrak by měla být trvale ukončena, pokud se kdykoli během léčby objeví CRS stupně 4 nebo kožní reakce stupně 4.

[§] Poté, kdy pacient toleruje dávku ve výši 68 mikrogramů (tj. absence hypotenze ≥ 2. stupně vyžadující léčebný zásah), lze následující dávky podat ve vhodném prostředí pro ambulantní péči.

^{*} U pacientů, kteří byli ambulantně léčeni přípravkem KIMMTRAK po dobu nejméně 3 měsíců a nedošlo u nich k přerušení léčby delšímu než 2 týdny, lze ambulantní sledování po podání infuze u následujících dávek zkrátit na minimálně 30 minut.

Minimálně při podání prvních tří infuzí přípravku KIMMTRAK musí být pacient sledován v nemocnici po dobu infuze a nejméně 16 hodin po infuzi s nočním monitorováním.

- Na základě informací z klinických studií je 16 hodin pravděpodobný časový rámec, kdy se objeví příznaky syndromu uvolnění cytokinů (CRS).
- Zajistěte, aby poskytovatelé zdravotní péče, kteří podávají přípravek KIMMTRAK, měli okamžitý přístup k lékům a resuscitačnímu vybavení pro zvládnutí syndromu z uvolnění cytokinů (CRS).
- Po třetí infuzi, a jakmile pacient toleruje poslední infuzi bez hypotenze vyžadující lékařský zásah (např. podání i.v. tekutin), lze následující dávky podat v zařízení vhodném pro ambulantní péči.

První tři infuze přípravku KIMMTRAK: po dobu infuze a nejméně 16 hodin po infuzi

Zkontrolujte vitální funkce před podáním dávky a poté každé 4 hodiny (minimálně):

- tělesná teplota
- tepová frekvence
- dechová frekvenci
- krevní tlak
- saturace kyslíkem (sO₂)

Pokud je to klinicky indikováno, mělo by dojít k častějšímu sledování nebo prodloužení hospitalizace.

V případech hypotenze (3. nebo 4. stupeň) zvažte sledování vitálních funkcí alespoň každou hodinu po dobu alespoň 4 hodin pro následující tři infuze.

Počínaje čtvrtou infuzí: sledování po dobu minimálně 60 min. po každé infuzi

Pokud byla třetí infuze dobře tolerována (tj. nepřítomnost hypotenze stupně ≥ 2 vyžadující lékařskou intervenci):

- Sledujte pacienta minimálně 60 minut po každé infuzi po dobu 3 měsíců.

Pokud třetí infuze nebyla dobře tolerována (hypotenze ≥ 2 . stupně vyžadující lékařský zásah):

- Postupujte podle pokynů pro monitorování jako u prvních tří infuzí.
- Zkontrolujte vitální funkce před podáním dávky a poté každé 4 hodiny
- Je třeba 16hodinové sledování po infuzi v nemocničním prostředí s nočním monitorováním

Pokud byly infuze podávány ambulantně po dobu alespoň 3 měsíců a pacient nezaznamenal jakékoli přerušení delší než 2 týdny:

- Ambulantní sledování po infuzi může být u dalších dávek zkráceno na minimálně 30 minut.

Stanovení stupně CRS a pokyny k léčbě

Tabulka 1:

Stupeň CRS*	Léčba
1. stupeň Teplota $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Není přítomna hypotenze ani hypoxie	Pokračujte v léčbě a poskytněte symptomatickou podporu. Sledujte, zda nedojde k vystupňování závažnosti CRS.
2. stupeň Teplota $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Hypotenze, která reaguje na podání tekutin a nevyžaduje podání vazopresorů Potřeba kyslíku vyžaduje zavedení nosní kanyly pro aplikaci nízkého průtoku kyslíku (dávka kyslíku $\leq 6\text{ l/min}$) nebo zvýšení koncentrace kyslíku v okolí pacienta	- Pokračujte v léčbě a podle potřeby podávejte intravenózní bolusové dávky tekutin a kyslík buď nosní kanylou pro aplikaci nízkého průtoku kyslíku, nebo zvýšením koncentrace kyslíku v okolí pacienta. - Pokud se hypotenze a hypoxie nezlepší do 3 hodin nebo se CRS zhorší, podávejte vysoké dávky intravenózního kortikosteroidu (např. methylprednisolon 2 mg/kg/den nebo ekvivalent). - U CRS 2. stupně, který perzistuje (trvá 2-3 hodiny) nebo recidivuje (výskyt CRS $\geq 2.$ stupně při více než jedné dávce), podejte premedikaci kortikosteroidy (např. dexamethason 4 mg nebo ekvivalent) nejméně 30 minut před další dávkou.
3. stupeň Teplota $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Vyžaduje podání vazopresoru, s vasopresinem nebo bez něho Vyžaduje zavedení nosní kanyly pro aplikaci vysokého průtoku kyslíku (dávka kyslíku $> 6\text{ l/min}$) nebo obličejovou masku, masku bez zpětného vdechování nebo Venturiho masku	- Přerušte podávání přípravku KIMMTRAK až do vyřešení CRS a jeho následků. - Podávejte vysoké dávky intravenózního kortikosteroidu (např. methylprednisolon 2 mg/kg/den nebo ekvivalent). - Podávejte tocilizumab podle potřeby - Hmotnost pacienta $\leq 30\text{ kg}$: 12 mg/kg intravenózně po dobu 1 hodiny - Hmotnost pacienta $\geq 30\text{ kg}$: 8 mg/kg intravenózně po dobu 1 hodiny (maximální dávka 800 mg). - Obnovte podávání přípravku KIMMTRAK při stejné úrovni dávkování (tj. dávku nezvyšujte, pokud CRS 3. stupně vznikl během zvyšování úvodní dávky; jakmile je dávkování tolerováno, znovu zvyšujte). - U CRS 3. stupně podejte premedikaci kortikosteroidy (např. dexamethason 4 mg nebo ekvivalent) nejméně 30 minut před další dávkou.
4. stupeň Teplota $\geq 38^{\circ}\text{C}$	- Přípravek KIMMTRAK trvale vysadte. - Podávejte intravenózní kortikosteroid (např. methylprednisolon 2 mg/kg/den nebo

Stupeň CRS*	Léčba
Vyžaduje podání vazopresorů (s výjimkou vasopresinu)	ekvivalent).
Vyžaduje přetlakovou ventilaci (např. CPAP, BiPAP, intubaci a mechanickou ventilaci).	

* Založeno na konsenzuální klasifikaci kritérií CRS Americké společnosti pro transplantační a buněčnou terapii (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) (Lee DW, Santomasso 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.)

Jak minimalizovat riziko hypotenze

Podání i.v. tekutin před zahájením infuze KIMMTRAK na základě klinického posouzení a objemového stavu u daného pacienta.

U pacientů s již existující nedostatečností nadledvin užívajících udržovací dávky systémových kortikosteroidů:

- zvážit úpravu dávky kortikosteroidů ke zvládnutí rizika hypotenze

Plánování EKG vyšetření a nezbytná péče

- U všech pacientů má být před podáním tebentafuspu a po něm během prvních 3 týdnů léčby a následně podle klinické indikace proveden elektrokardiogram (EKG).
- Pokud hodnota QTcF překročí 500 ms nebo se zvýší o ≥ 60 ms oproti výchozímu stavu, přerušte léčbu a zajistěte léčbu všech základních spouštěcích faktorů včetně elektrolytových abnormalit.
- Léčbu tebentafusem obnovte, jakmile se interval QTcF zkrátí na < 500 ms nebo je < 60 ms oproti výchozímu stavu.
- Ukončete nebo přerušte léčbu v závislosti na přetrvávání a závažnosti srdeční příhody a případného přidruženého CRS.

Požadavky na sledování pacientů se srdečními chorobami, prodloužením QT intervalu a rizikovými faktory srdečního selhání

Léčivý přípravek KIMMTRAK nebyl studován u pacientů s klinicky významnými srdečními chorobami nebo poruchou srdeční funkce. U pacientů, kteří byli léčeni tebentafusem, byly pozorovány srdeční příhody, jako je sinusová tachykardie a arytmie, a prodloužení QT intervalu. Pacienti s již existujícími kardiovaskulárními poruchami mohou být vystaveni zvýšenému riziku následků souvisejících s CRS. Protože se při léčbě přípravkem KIMMTRAK CRS s přidruženou hypotenzí často vyskytuje, nemusí být hypotenze u některých pacientů s kardiovaskulárním onemocněním tolerována.

- Pečlivě sledujte pacienty se srdečním onemocněním, prodloužením QT intervalu a rizikovými faktory srdečního selhání.

- Přípravek KIMMTRAK podávejte opatrně u:
 - pacientů s anamnézou nebo predispozicí k prodloužení QT intervalu
 - pacientů, kteří užívají léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval
- Každý pacient se známkami nebo příznaky odpovídajícími srdečním příhodám by měl být vyšetřen a okamžitě léčen.

Důležité informace pro pacienty

- U většiny pacientů léčených přípravkem KIMMTRAK se rozvinul syndrom z uvolňování cytokinů (CRS), který se může stát život ohrožujícím, pokud není okamžitě léčen.
- Prodiskutujte s pacienty frekvenci, způsob sledování a možné nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout.
- **Připomeňte pacientovi, aby okamžitě upozornil svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamená některý z následujících příznaků nebo symptomů naznačujících rozvoj syndromu z uvolnění cytokinů (CRS):**
 - Horečka
 - Únava nebo slabost
 - Zvracení
 - Zimnice
 - Nevolnost
 - Nízký krevní tlak
 - Závratě a točení hlavy
 - Bolest hlavy
- Připomeňte pacientům, aby jakékoli nežádoucí účinky hlásili lékaři nebo zdravotní sestře.
- Předejte pacientovi “Příbalovou informaci” a “Informační brožuru pro pacienty”

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité.

Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Při hlášení je třeba uvést i přesný obchodní název a číslo šarže léčivého přípravku.

Podrobnosti o hlášení najdete na:

<https://nezadouciucinky.sukl.cz/>

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Nežádoucí účinky mohou být hlášeny také na:

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

e-mail: medinfo.eu@immunocore.com

<http://www.immunocore.com>

Doplňující informace

Elektronické kopie “Edukačního materiálu pro zdravotnické pracovníky” a “Informační brožury pro pacienty” naleznete na adrese:

<https://www.sukl.cz/leciva/edukacni-materialy-k-bezpecnemu-pouzivani-lecivych-pripravku-2>

nebo <https://www.kimmtraksupport.eu/>

Obecné dotazy a lékařské dotazy

Pro více informací nás kontaktujte prostřednictvím e-mailu: medinfo.eu@immunocore.com.

IMMUNOCORE

©2022 Immunocore Ltd. All rights reserved. [print] CM-US-TEBE-2100140 January-2022 [digital] CM-US-TEBE-2200003 January-2022