

Edukační materiál

Kymriah® 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ buněk disperze pro intravénózní infuzi (tisagenlecleucel)

Výukový materiál pro pracovníky ve zdravotnictví.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže.

Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance:
Šrobárova 48, 100 41, Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.cz.

Tato informace může být také hlášena společnosti Novartis na adresu:
Novartis s.r.o., Gemini, budova B
Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 800 40 40 50
fax: +420 225 775 445
e-mail: safety.cz@novartis.com

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

Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léčiv na adrese: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

V pacientově dokumentaci musí být vyznačen název léčivého přípravku a číslo šarže.

KYMRIAH – popis přípravku a léčebné indikace

Léčivý přípravek moderní terapie Kymriah (tisagenlecleucel, CTL019), je imunocelulární přípravek obsahující autologní T lymfocyty geneticky modifikované ex vivo pomocí lentivirového vektoru, nesoucího genetický kód anti-CD19 chimérického antigenního receptoru (CAR)

Přípravek Kymriah je indikován k léčbě:

- Pediatrických a mladých dospělých pacientů do 25 let s B-lymfocytární akutní lymfoblastickou leukémií (ALL), která je refrakterní, v relapsu po transplantaci nebo ve druhém nebo pozdějším relapsu
- Dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po dvou nebo více liniích systémové terapie
- Dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem (FL) po dvou nebo více liniích systémové terapie

Materiály poskytované zdravotnickým pracovníkům a pacientům

Zdravotnickým pracovníkům budou poskytnuty následující materiály:

- Souhrn údajů o přípravku (SPC)
- Informační brožura: výukový materiál pro pracovníky lékáren / buněčných laboratoří / infuzních center
- Informační brožura: výukový materiál pro zdravotnické pracovníky

Pacientům bude poskytnuta složka s následujícími materiály:

- Příbalový leták
- Karta pacienta léčeného LPMT Kymriah
 - Pacient by měl tuto kartu nosit vždy při sobě a ukázat ji všem zdravotnickým pracovníkům, kteří jej ošetřují
- Informační brožura pro pacienty: výukový materiál pro pacienty
 - Zahrnuje instrukce pro pacienty a je ošetřující pracovníky ve zdravotnictví

Plán řízení rizik pro LPMT Kymriah (RMP):

nejdůležitější sdělení dalších opatření k minimalizaci rizik

Cíle programu kontrolované distribuce:

- Zmírnit bezpečnostní rizika spojená s léčbou pomocí LPMT Kymriah procesem certifikace nemocnic a příslušných center, oprávněných používat LPMT Kymriah
- LPMT Kymriah může být dodáván pouze certifikovaným nemocnicím a příslušným centřům s řádně proškoleným personálem a se zajištěnou možností bezprostředního přístupu k tocilizumabu. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu jeho výpadku na trhu zaevidovaném v přehledu výpadků léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, má být v léčebném centru před infuzí k dispozici vhodná alternativa tocilizumabu pro léčbu CRS.

Cíle školicího programu:

- **Školící materiál pro pracovníky lékáren / buněčných laboratoří / infuzních center by měl:**
 - Poskytnout informace o správném přijetí, skladování, zacházení, rozmrazování a přípravném procesu podání LPMT Kymriah za účelem minimalizace rizika snížení životaschopnosti buněk v důsledku nesprávného zacházení s přípravkem a z toho vyplývajícího potenciálního negativního vlivu na účinnost a bezpečnostní profil LPMT
- **Školící materiál pro pracovníky ve zdravotnictví by měl:**
 - Zmírnit rizika, vyplývající ze závažného nebo život ohrožujícího syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) a neurologických příhod, a to zajištěním informovanosti odborníků předepisujících, připravujících a podávajících LPMT Kymriah, jak zvládat tato rizika
 - Informovat odborníky o nutnosti zaznamenávat nežádoucí příhody (AE) do příslušných registrů buněčné terapie. V případě podezření na souvislost AE s přípravkem motivovat k nahlášení nežádoucích příhod SÚKLu a společnosti (pozn.: pouze AE s vyjádřeným podezřením na kauzalitu, tedy potenciální ADR, jsou validní pro účely farmakovigilance)
 - Náležitě informovat a vysvětlit situaci pacientům a jejich blízkým v případě:
 - kdy pro ně nemůže být LPMT Kymriah vyroben, podán, či v případě neshody se specifikací pro přípravek (Out-of-Specification, OOS)
 - potřeby překlenovací chemoterapie a rizika progresu onemocnění v průběhu výroby, navíc k rizikům vzniku CRS a neurologických příhod včetně jejich zvládnutí

CRS, syndrom z uvolnění cytokinů; AE, nežádoucí příhoda = jakákoli neočekávaná příhoda, která nemusí nutně souviset s lékem, ale která nastala během sledovacího období; ADR, adverse drug reaction = nežádoucí účinek léku, tedy nežádoucí příhoda (AE) s podezřením na souvislost se sledovaným přípravkem (kauzalita);

• Informační leták pro pacienty by měl:

- Vytvořit povědomí, že existují situace, kdy nemůže být LPMT Kymriah vyrobený, podaný nebo kdy není možné vyrobit LPMT Kymriah v souladu se specifikací (Out-of-Specification, OOS)
- Informovat o možnosti potřeby použít překlenovací chemoterapii, možnosti vzniku nežádoucích příhod, souvisejících s podáním LPMT Kymriah a možnosti progresu onemocnění v průběhu výroby LPMT Kymriah.
- Poučit pacienty a jejich blízké o rizicích vzniku CRS a neurotoxicity a kdy vyhledat pomoc pracovníků ve zdravotnictví
- Informovat o požadavcích na sledování pacientů a možné hospitalizaci po podání LPMT Kymriah

Důvody k odložení léčby pomocí LPMT Kymriah

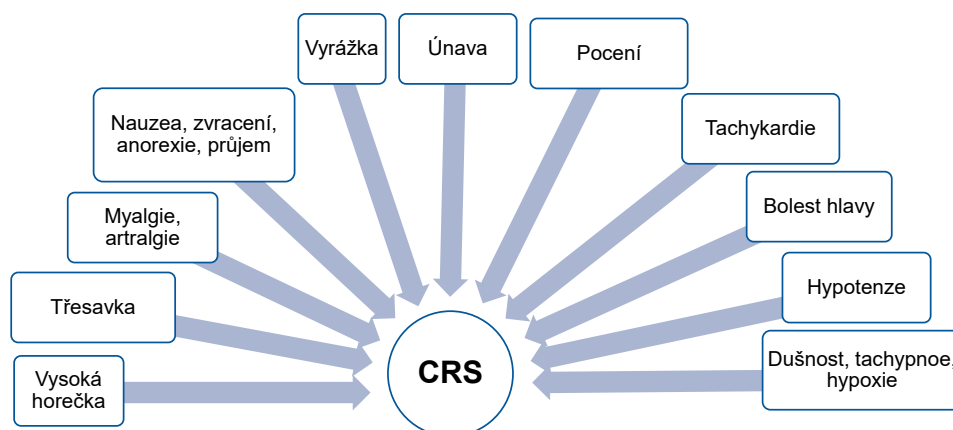
Odložte infuzi Kymriah, pokud se u pacienta objeví:

- Trvající závažné nežádoucí účinky (zejména poškození funkce plic či srdce nebo hypotenze) v důsledku předchozí chemoterapie
- Aktivní nekontrolovaná infekce
- Aktivní reakce štěpu proti hostiteli (GVHD)
- Významné klinické zhoršení leukemické zátěže nebo rychlá progresse lymfomu po lymfodepleční chemoterapii

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) v důsledku užití přípravku Kymriah

- CRS je systémová odpověď ve formě zánětu, vznikající v souvislosti s expanzí a aktivací buněk LPMT Kymriah a destrukcí nádorových buněk.
- CRS, včetně fatálních nebo život ohrožujících případů, se po infuzi přípravku Kymriahu objevuje často.
 - U dětí a mladých dospělých s r/r B-lymfocytární ALL (studie ELIANA, n=79): u 77 % pacientů došlo k rozvoji CRS jakéhokoli stupně (klasifikační kritéria Pensylvánské univerzity) a u 48 % k rozvoji CRS stupně 3 nebo 4.
 - U dospělých pacientů s r/r DLBCL (studie JULIET, n=115): u 57 % pacientů došlo k rozvoji CRS jakéhokoli stupně (klasifikační kritéria Pensylvánské univerzity) a u 23 % k rozvoji CRS stupně 3 nebo 4.
 - U dospělých pacientů s r/r FL (studie ELARA, n=97): u 50% pacientů došlo k rozvoji CRS jakéhokoli stupně (klasifikační kritéria podle Leeho), CRS stupně 3 nebo 4 se nevyskytl u žádného pacienta
- V téměř všech případech se CRS po infuzi Kymriah objevil mezi 1 až 10 dny (medián nástupu 3 dny) u pacientů s B-ALL, mezi 1 až 9 dny (medián nástupu 3 dny) po infuzi přípravku Kymriah u dospělých pacientů s DLBCL a mezi 1 až 14 dny (medián nástupu 4 dny) u dospělých pacientů s FL.
- Medián času trvání CRS činil 8 dní u B-ALL pacientů, 7 dní u DLBCL pacientů a 4 dny u FL pacientů
- Léčba pacientů s CRS si může vyžádat podpůrnou péči na jednotce intenzivní péče.

Příznaky CRS: manifestace u pacienta



Diagnóza se stanovuje na základě klinických příznaků¹⁻³

Reference: 1. Lee DW., et al.: *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):625–638. 2. Smith L.T., Venella K. *Clin J Oncol Nurs.* 2017;21(2):29–34. 3. Kymriah 1,2 x10⁶ – 6 x10⁸ buněk infuzní disperze, Souhrn údajů o přípravku, datum poslední revize textu 29.4.2022.

CRS, syndrom z uvolnění cytokinů; B-ALL, B-lymfocytární akutní lymfoblastická leukémie; DLBCL, difúzní velkobuněčný B-lymfom; FL, folikulární lymfom; r/r, relabující/refrakterní;

Orgánová toxicita vyvolaná CRS a související nežádoucí účinky

Játra	Jaterní dysfunkce: zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT) a hyperbilirubinémie
Ledviny	Akutní poškození a selhání ledvin, může vyžadovat provedení dialýzy
Respirační systém	Respirační selhání, plicní edém, může vyžadovat intubaci a mechanickou ventilaci
Srdce	- Arytmie - Srdeční selhání
Cévní systém	- Hypotenze - Syndrom kapilárního úniku
Hematologické poruchy, zahrnující cytopenie > 28 dnů po infuzi přípravku Kymriah	- Leukopenie, neutropenie, trombocytopenie a / nebo anemie Poznámka: myeloidní růstové faktory, zejména faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF), mohou zhoršit příznaky CRS a nedoporučuje se je podávat během prvních 3 týdnů po infuzi přípravku Kymriah, nebo dokud CRS nevymizí.
Koagulopatie s hypofibrinogénií	- Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) s nízkými hladinami fibrinogenu - Může vést ke krvácení
Hemofagocytická lymfohistiocytóza / syndrom aktivovaných makrofágů (HLH/MAS)	Poznámka: Těžký CRS a HLH/MAS mohou mít podobné příčiny vzniku, klinické projevy a laboratorní nálezy Poznámka: pokud k HLH nebo MAS dojde v průběhu léčby přípravkem Kymriah, použijte léčebný algoritmus CRS. U HLH/MAS, které je refrakterní na tocilizumab, zvažte jiné anti-cytokinové a anti T-buněčné terapie v souladu s institucionálními procedurami a doporučeními postupy.

Rizikové faktory vzniku těžkého CRS

Pacienti do 25 let věku s r/r B-lymfocytární ALL	
Nádorová zátěž před infuzí	- Vysoká nádorová zátěž před infuzí, významné klinické zhoršení nebo rychlý nárůst nádorové zátěže po lymfodepleční chemoterapii mohou být spojeny s těžkým CRS. - Infuzi by měly předcházet pokusy o snížení a kontrolu nádorové zátěže pacientů.
Infekce	- Aktivní infekce může zvýšit riziko vzniku těžkého CRS. - Souběžně s CRS může také dojít k rozvoji infekce, což může zvýšit riziko vzniku život ohrožujících komplikací. - Před podáním přípravku Kymriah zajistěte vhodnou profylaxi a léčbu infekcí a vyčkejte do úplného vymizení jakékoli stávající infekce.
Nástup horečky	Časný nástup horečky může být signálem těžkého CRS.
Nástup CRS	Časný nástup CRS může být signálem jeho těžkého průběhu.

Dospělí pacienti s r/r DLBCL	
Nádorová zátěž před infuzí	Vysoká nádorová zátěž může být spojena s těžkým CRS.

Dospělí pacienti s r/r FL

U dospelých pacientů s r/r FL nebyly pozorovány žádné rizikové faktory spojené s těžkým CRS, neboť v klinické studii ELARA nedošlo k rozvoji těžkého CRS u žádného pacienta.

Monitorování CRS

- Pacienti je třeba sledovat denně po dobu prvních 10 dnů po infuzi, zda se neobjeví známky CRS, neurologické příhody či jiné známky toxicity.
- Lékař by měl zvážit hospitalizaci během prvních 10 dnů po infuzi, nebo při prvních známkách CRS a/nebo neurologických příhod.
- Po prvních 10 dnech po infuzi by měl být pacient sledován dle uvážení lékaře.
- Pacienti by měli být poučeni o vhodnosti zdržovat se po dobu nejméně 4 týdnů po infuzi v blízkosti (tj. do 2 hodin cesty) kvalifikovaného zdravotnického zařízení.

Zvládání CRS

- CRS by se měl zvládat symptomaticky (na základě klinických příznaků) a podle léčebného algoritmu pro přípravek Kymriah, jak je uvedeno v SPC a na následujících obrázcích.
- Ve všech případech zajistěte přiměřenou profylaxi a terapii infekcí až do jejich úplného vymizení.
- Infekce se mohou objevit souběžně se syndromem z uvolnění cytokinů a mohou zvyšovat riziko vzniku život ohrožujících komplikací.
- Pacienti s klinicky významnou srdeční dysfunkcí by měli být léčeni podle standardů intenzivní péče a měla by se u nich zvážit vhodnost dalších vyšetření, například echokardiografie.
- Při středně těžkém a těžkém CRS po podání přípravku Kymriah byl používán inhibitor IL-6 (tocilizumab*); před infuzí proto zajistěte na vašem pracovišti dostupnost jedné dávky tocilizumabu pro každého pacienta léčeného přípravkem Kymriah. Centrum podávající LPMT Kymriah musí dále pro zvládnutí CRS zajistit během 8 hodin další dávky tocilizumabu, a to dle doporučení ke zvládnutí CRS a příslušné informace k předepsání přípravku.
 - Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu jeho výpadku na trhu zaevidovaném v přehledu výpadků léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, má být v léčebném centru před infuzí k dispozici vhodná alternativa tocilizumabu pro léčbu CRS.
- Vzhledem ke známému lymfolytickému účinku kortikoidů^o:
 - nepoužívejte k premedikaci kortikoidy, s výjimkou stavu ohrožení života pacienta
 - nepodávejte kortikoidy po infuzi, s výjimkou stavu ohrožení života pacienta, nebo to vyžaduje léčba CRS.
- Při léčbě CRS po podání přípravku Kymriah se nedoporučuje podávat antagonisty tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).

Algoritmus léčby CRS po podání přípravku Kymriah

Závažnost CRS	Symptomatická léčba	Tocilizumab	Kortikosteroidy
Mírné příznaky vyžadující pouze léčbu symptomů, jako např. – Slabší horečka – Únava – Anorexie	Eliminujte jiné příčiny (např. infekce) a zajistěte léčbu jednotlivých symptomů např. pomocí antipyretik, antiemetik, analgetik atp. V případě neutropenie podávejte antibiotika dle lokálních doporučených postupů.	Neaplikuje se	Neaplikuje se
Symptomy vyžadující středně intenzivní intervenci: – Vysoká horečka – Hypoxie – Mírná hypotenze	Podávejte antipyretika, kyslík, intravenózní tekutiny a/nebo nízké dávky vazopresorů podle potřeby. Ostatní orgánové toxicity řešte dle lokálních doporučených postupů.	Pokud nedojde ke klinickému zlepšení symptomatickou terapií, podajte tocilizumab intravenózně po dobu 1 hodiny: Pacient s hmotností alespoň 30 kg: 8 mg/kg (max 800 mg) Pacient s hmotností nižší než 30 kg: 12 mg/kg	Pokud do 12 až 18 hodin po dávce tocilizumabu nedojde ke klinickému zlepšení, podávejte intravenózně methylprednisolon (nebo ekvivalent) v denní dávce 2 mg/kg, až do chvíle, kdy již není třeba vazopresorů a kyslíku s vysokým průtokem; následně dávku postupně snižujte.*
Symptomy vyžadující razantní přístup: – Hypoxie vyžadující vysoký průtok kyslíku – Hypotenze vyžadující vysoké dávky, či kombinace vazopresorů	Vysoko-průtokový kyslík, intravenózní podávání tekutin a vysoké dávky vazopresorů. Ostatní orgánové toxicity řešte dle lokálních doporučených postupů.	Pokud nedojde ke klinickému zlepšení, podávání tocilizumabu opakujte každých 8 hodin (celkem maximálně 4 dávky).*	
Život ohrožující symptomy: – Hemodynamická nestabilita navzdory intravenóznímu podávání tekutin a vazopresorické podpoře – Zhoršující se respirační nedostatečnost – Rychlé klinické zhoršení	Manuální ventilace, intravenózní podávání tekutin a vysoké dávky vazopresorů. Ostatní orgánové toxicity řešte dle lokálních doporučených postupů.		

*Pokud nedojde ke klinickému zlepšení po podávání tocilizumabu a kortikosteroidů, zvažte jiné anti-cytokinové a anti T-buněčné terapie v souladu s vnitřními směrnici a publikovanými doporučeními postupy.

^oKymriah dále expanduje a přetrvává i přes podání tocilizumabu a kortikoidů.
CRS, syndrom z uvolnění cytokinů; SPC, souhrn údajů o přípravku; IL, interleukin;

Definice vysokých dávek vazopresiv¹⁻⁴

Vazopresor	Dávka na ≥ 3 hodiny	
	Dávka dle hmotnosti ^a	Dávka bez ohledu na hmotnost ^b
Monoterapie noradrenalinem	≥ 0,2 µg/kg/min	≥ 20 µg/min
Monoterapie dopaminem	≥ 10 µg/kg/min	≥ 1000 µg/kg/min
Monoterapie fenylefrinem	≥ 2 µg/kg/min	≥ 200 µg/min
Monoterapie adrenalinem	≥ 0,1 µg/kg/min	≥ 10 µg/min
Pokud pacient dostává vazopresin (ADH)	Vazopresin + ekvivalent noradrenalinu (NE) ≥ 0,1 µg/kg/min ^d	Vazopresin + ekvivalent noradrenalinu (NE) ≥ 10 µg/min ^c
Pokud pacient dostává kombinaci vazopresorů (nikoli vazopresin)	NE ≥ 0,2 µg/kg/min ^d	NE ≥ 20 µg/min ^c

^a Dávka dle hmotnosti byla stanovena podílem dávky vazopresiv a 100.

^b Pokud je dle vnitřních směrnic doporučeno dávkování bez ohledu na hmotnost pacientů.

^c Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST) vzorec ekvivalentu noradrenalinu: dávka NE (dávka bez ohledu na hmotnost) = [noradrenalin (µg/min)] + [dopamin (µg/kg/min)/2] + [adrenalin (µg/min)] + [fenylefrin (µg/min)/10].³

^d Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST) vzorec ekvivalentu noradrenalinu, dávka dle hmotnosti dle Russell JA et al.: dávka NE (dávka dle hmotnosti) = [noradrenalin (µg/kg/min)] + [dopamin (µg/kg/min)/2] + [adrenalin (µg/kg/min)] + [fenylefrin (µg/kg/min)/10].³

Reference: 1. Lee DW et al. Blood. 2015;126(8):1048. 2. Porter DL et al. Sci Transl Med. 2015;7(303):303ra139. <https://stm.sciencemag.org/content/suppl/2015/08/31/7.303.303ra139.DC1>. Přístupné dne 30.3.2020. 3. Russell JA et al. N Engl J Med. 2008;358(9):877-887. https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa067373/suppl_file/nejm_russell_877sa1.pdf. Přístupné dne 30.3.2020.

Neurologické příhody vzniklé v souvislosti s podáváním přípravku Kymriah

Neurologické příhody

- Při podávání přípravku Kymriah se často mohou vyskytnout neurologické příhody, zejména encefalopatie, zmatenost nebo delirium, a mohou být závažné až život ohrožující. Dalšími projevy jsou poruchy vědomí, epileptické záchvaty, afázie a poruchy řeči.
 - U dětí a mladých dospělých s r/r B-lymfocytární ALL (studie ELIANA, n=79): k encefalopatii a / nebo deliriu jakéhokoli stupně došlo u 39 % pacientů, a stupeň 3 nebo 4 byl do 8 týdnů po infuzi pozorován u 13 % pacientů.
 - U dospělých pacientů s r/r DLBCL (studie JULIET, n=115): k encefalopatii a / nebo deliriu jakéhokoli stupně došlo u 20 % pacientů a stupeň 3 nebo 4 byl pozorován u 11 % pacientů během 8 týdnů od infuze přípravku Kymriah.
 - U dospělých pacientů s r/r FL (studie ELARA, n=97): k encefalopatii a / nebo deliriu jakéhokoli stupně došlo u 9 % pacientů a stupeň 3 nebo 4 byl pozorován u 1 % pacientů během 8 týdnů od infuze přípravku Kymriah.
 - Encefalopatie je dominantním znakem syndromu neurotoxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami (ICANS), termín využívaný během této studie, byl reportován u 4 % pacientů v jakémkoli stupni a u 1 % pacientů stupně 3 nebo 4, vše během 8 týdnů od infuze přípravku Kymriah.
- Většina neurologických příhod byla přechodného rázu a došlo k nim do 8 týdnů po infuzi přípravku Kymriah.
 - Medián doby do jejich vzniku* byl 8 dnů u B-lymfocytární ALL, 6 dnů u DLBCL a 9 dnů u FL.
 - Medián doby do jejich vymizení byl 7 dnů u B-lymfocytární ALL, 13 dnů u DLBCL a 2 dny u FL.
- Neurologické příhody se mohou objevit souběžně se syndromem z uvolnění cytokinů, po jeho zvládnutí či zcela nezávisle na jeho vzniku.
- Pacienti by měli být sledováni denně během prvních 10 dnů po infuzi, zda se neobjeví známky CRS, neurologické příhody či jiné známky toxicity.
- Lékař by měl zvážit hospitalizaci během prvních 10 dnů po infuzi, nebo při prvních známkách / příznacích CRS a / nebo neurologických příhod.
- Po 10 dnech po infuzi by měl být pacient sledován dle uvážení lékaře
- Pacienti a jejich blízcí by měli být poučeni o tom, aby se zdržovali v blízkosti zdravotnického zařízení (tj. do 2 hodin cesty), oprávněného podat LPMT Kymriah nejméně po dobu 4 týdnů po infuzi.

*Medián do vzniku první neurologické příhody nastalé kdykoli po infuzi Kymriah.

Sledování a léčba neurologických příhod

- Pacientům má být prováděno neurologické vyšetření a v případě neurologických příhod jim bude zajištěna příslušná léčba v souladu s patřičným doporučením.
- Hodnocení a posouzení stupně závažnosti neurologických příhod může využívat neurologická vyšetření stavu vědomí, motorických poruch, epileptických záchvatů a známek zvýšeného nitrolebečního tlaku / otoku mozku.¹

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

ALL, akutní lymfoblastická leukemie; CRS, syndrom z uvolnění cytokinů; DLBCL, difúzní velkobuněčný B-lymfom; FL, folikulární lymfom; r/r, relabovaný/refraktární

- Pacienti by měli být sledováni s ohledem na infekce, které se v některých případech mohou objevit i s časovým odstupem. Pacienti neurologickými příhodami by měli podstupovat diagnostiku na oportunní infekce centrálního nervového systému (CNS) a měli by být léčeni dle příslušné patofyziologie v souladu s lokálním terapeutickým standardem.
- Pokud se neurologická příhoda vyskytla souběžně s CRS, použijte léčbu podle terapeutického algoritmu CRS.
- U pacientů s vysokým rizikem epileptických záchvatů (výskyt v anamnéze) zvažte nasazení antiepileptik (např. levetiracetamu) nebo je podávejte při záchvatu.
- U encefalopatie, deliria nebo souvisejících příhod: zajistěte přiměřenou podpůrnou péči podle příslušných doporučení. Při zhoršení stavu zvažte krátkodobé podávání kortikoidů.

Informovanost pacientů a jim blízkých osob (ze strany lékaře)

- Ošetřující lékař poskytne pacientovi 3 materiály: příbalovou informaci přípravku Kymriah, informační brožuru a kartu pacienta léčeného přípravkem Kymriah. Měl by s pacientem/ osobami jemu blízkými tyto materiály detailně projít.
- Pacienti / osoby jim blízké by si měli příbalovou informaci přípravku Kymriah přečíst a uschovat. Ošetřující lékař by měl s pacientem / jemu blízkou osobou / pečovatelem příbalovou informaci projít a vysvětlit mu všechny nejasnosti.
- Pacienti / osoby jim blízké by si také měli přečíst a uschovat informační brožuru, aby si mohli kdykoli přečíst informace o známkách a příznacích CRS, neurologických příhod, a jiných nežádoucích příhodách, které vyžadují okamžitou lékařskou péči
- Pacienti / osoby jim blízké by si měli také prostudovat celou kartu pacienta léčeného přípravkem Kymriah, kterou by měl léčený pacient stále nosit s sebou a ukázat ji všem pracovníkům ve zdravotnictví, které za účelem ošetření vyhledají
- Poučte pacienty a jim blízké osoby o tom, že není možné zaručit úspěšnou výrobu přípravku pro každého pacienta a že může dojít k tomu, že jim přípravek nebude moci být aplikován v případě zjištění odchylek oproti specifikaci (Out-of-Specification, OOS) při testování konečného výrobku. V některých případech je možné přistoupit k opakované výrobě LPMT Kymriah. V případě OOS může být výrobek i tak poskytnut ošetřujícímu lékaři na základě jeho žádosti, pokud by přínos z léčby převážil rizika spojené s jeho aplikací.
- Upozorněte pacienty a jejich blízké na možnost použití překlenovací léčby a z ní vyplývajícího vzniku nežádoucích příhod pro zvládnutí jejich stavu v době výroby LPMT Kymriah.
- Upozorněte pacienty a jejich blízké na možnost progresu jejich onemocnění v době výroby LPMT Kymriah.
- Poučte pacienty a jim blízké osoby o tom, že před aplikací LPMT Kymriah může být nutné použití krátkodobé lymfodepleční chemoterapie.
- Poučte pacienty a jim blízké osoby o rizicích vzniku CRS a neurologických příhod a o tom, že je nutné kontaktovat zdravotnické pracovníky v případě známek a příznaků souvisejících s těmito komplikacemi.
- Pacienti a jejich blízcí by se měli nejméně čtyři týdny po infuzi LPMT Kymriah zdržovat v blízkosti (do dvou hodin cesty) kvalifikovaného zdravotnického zařízení, pokud lékař neurčí jinak.
- Pacienti a jejich blízcí by měli po dobu minimálně prvních 10 dnů docházet do místa aplikace LPMT Kymriah pro umožnění rozpoznání vzniku CRS, neurologických příhod či jiných toxicit a jiných možných nežádoucích účinků, vyžadujících hospitalizaci.
- Pacienty a jejich blízké informujte o tom, aby po dobu 3–4 týdnů po infuzi přípravku Kymriah měřili dvakrát denně teplotu pacienta. Pokud naměří zvýšenou teplotu, měli by okamžitě kontaktovat svého lékaře.
- Pacienti kvůli riziku vzniku změn nebo poruch vědomí, zmatenosti a epileptických záchvatů nesmí po dobu 8 týdnů po infuzi řídit dopravní prostředky, používat stroje a vykonávat činnosti vyžadující zvýšenou pozornost.
- Pacienty a jejich blízké informujte o tom, že se pacient nemůže stát dárce krve, orgánů, tkání či jiných buněk.

KYMRIAH: Registr dat pacientů a hlášení nežádoucích příhod

Hlášení nežádoucích účinků (SÚKL, Novartis) a nežádoucích příhod (registry)

- Lékaři by měli pacientům léčeným přípravkem Kymriah nabídnout zařazení do registrů CAR-T pro buněčnou léčbu, spravovaných odbornými společnostmi CIBMTR nebo EBMT, aby bylo zajištěno přiměřené sledování bezpečnosti a účinnosti až 15 let po infuzi
- Pracovníci ve zdravotnictví by měli hlásit nežádoucí účinky přípravku Kymriah na adresu Státního ústavu pro kontrolu léčiv **farmakovigilance@sukl.cz** nebo společnosti Novartis na adresu **https://report.novartis.com /e-mailem na safety.cz@novartis.com** či telefonicky na číslo **+420 800 40 40 50**. Rovněž jsou pracovníci ve zdravotnictví žádáni o zadávání těchto nežádoucích účinků spolu s nežádoucími příhodami do výše uvedených registrů.

CRS, syndrom z uvolnění cytokinů; SPC, souhrn údajů o přípravku;

CIBMTR, Center for International Blood and Marrow Transplant Research (Výzkumné centrum pro transplantaci krve a kostní dřeně); EBMT, European Group for Blood and Marrow Transplant (Evropská společnost pro transplantaci krve a kostní dřeně); LPMT, léčivý přípravek moderní terapie.



Novartis s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
140 00 Praha 4,
tel.+420 225 775 111
info.cz@novartis.com
www.novartis.cz

- Do hlášení nežádoucích účinků by měli pracovníci ve zdravotnictví především vždy zahrnout číslo šarže (Batch ID).

Selhání výroby a výrobek, který není v souladu se specifikací (Out-of-Specification product)

Popis procesu uvolnění výrobku neodpovídajícího specifikaci (Out-of-Specification product)

- V některých případech není možné vyrobit LPMT Kymriah, odpovídající specifikaci, a to z důvodu individuálních vlastností materiálu od pacienta či pro selhání výroby
- V případě, že LPMT Kymriah nelze vyrobit či výrobek neodpovídá specifikaci (Out-of-Specification, OOS), společnost Novartis co nejdříve informuje ošetřujícího lékaře ve shodě s GMP (správná výrobní praxe) pro léčivé přípravky moderní terapie (LPMT), část 11.5, svazek 4 tak, aby bylo možné přijmout příslušná opatření z pohledu bezpečnosti pacienta.
- V případě, že výrobní šarže LPMT Kymriah naplní definici OOS, společnost Novartis zahájí proces zhodnocení předpokládané účinnosti a bezpečnostních rizik, týkajících se konkrétní odchylky kvality. Posouzení vezme v úvahu předchozí dostupné a v literatuře publikované klinické zkušenosti s infuzí přípravku Kymriah v klinických studiích a komerčním sektoru. Důležité je, že výsledkem posouzení není doporučení použít přípravek, ale posouzení je provedeno s cílem informovat lékaře o předpokládaných rizicích v případě použití této šarže přípravku.
- Výsledek zhodnocení rizika společností Novartis je komunikován ošetřujícímu lékaři tak, aby mohl nezávisle posoudit poměr přínosu a rizik dané šarže přípravku a nakonec buď požádat o dodání přípravku pro aplikaci, nebo zvážit jinou alternativu, jako např. jinou protinádorovou léčbu nebo opakovanou výrobu nové šarže (pokud to dovolí stav pacienta).
- Pacientovi léčenému výše popsáním výrobkem OOS by měla být nabídnuta možnost zadání údajů o průběhu léčby do registrů pro buněčnou terapii a tím i účast na 15letém sledování.

Novartis s.r.o.

Na Pankráci 1724/129
140 00 Praha 4,
tel.+420 225 775 111
info.cz@novartis.com
www.novartis.cz

Verze: 3
Schváleno SÚKL: XX/2022

P3