

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

Příručka pro zdravotnické pracovníky:
Povědomí, prevence, monitorování a léčba CRS,
neurotoxicit (včetně ICANS) a sekundárních
malignit

Ciltakabtagen autoleucel
CARVYKTI® ▼

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

Obsah

Klinické hodnocení před infuzí a prevence nežádoucích účinků	4
Nežádoucí účinky: CRS.....	5
Nežádoucí účinky: Neurologické toxicity.....	9
Poučení pacienta	17
Sekundární malignity včetně myeloidního a T-buněčného původu	18
Dostupné zdroje	18
Glosář	19
Hlášení nežádoucích účinků	20
Příloha	21

Klinické hodnocení před infuzí a prevence nežádoucích účinků

- Je třeba se vyhnout použití profylaktických systémových kortikosteroidů, protože mohou narušit činnost ciltakabtagenu autoleucelu.¹
- Po infuzi CAR-T buněk by měla být provedena základní neurologická vyšetření (v souladu s místními standardními operačními postupy) za účelem zjištění jakýchkoli změn v chování nebo v kognitivních funkcích nebo jakéhokoli jiného výskytu nové neurologické známky. Ty má stanovit neurolog a přizpůsobit je pro daného pacienta.
- Tyto mohou zahrnovat následující:
 - Screeningové testy na kognitivní dysfunkci (např. Montreal Cognitive Assessment [MOCA], Mini-Mental State Examination [MMSE], Immune Effector Cell-associated Encephalopathy [ICE])
 - Magnetická rezonance (MRI)
 - Počítačová tomografie (CT) sken
 - Elektroencefalogram (EEG)
- Kromě neurologických hodnocení mohou být užitečná i opatření týkající se kvality života hlášená pacientem/pečovatelem.
- Pacienti s aktivní nebo předchozí anamnézou významného onemocnění centrálního nervového systému (CNS) nebo nedostatečnou renální, jaterní, plicní nebo srdeční funkcí jsou pravděpodobně náchylnější k následkům nežádoucích účinků a vyžadují zvláštní pozornost. U pacientů s postižením CNS myelomu nebo jinými již existujícími klinicky relevantními onemocněními CNS nejsou zkušenosti s používáním ciltakabtagenu autoleucelu.

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

Nežádoucí účinky: CRS

- Potenciální nežádoucí účinky spojené s léčbou CAR-T buňkami zahrnují (mimo jiné) CRS a neurologické toxicity včetně ICANS.
- Pacienti mají být sledováni denně po dobu 14 dnů po infuzi ciltakabtagenu autoleucelu v kvalifikovaném klinickém zařízení a poté pravidelně po dobu dalších 2 týdnů po infuzi ciltakabtagenu autoleucelu kvůli známkám a příznakům CRS, neurologických příhod a jiných toxicit.¹
- Pacienty je nutno poučit, aby zůstali v blízkosti kvalifikovaného klinického zařízení po dobu nejméně 4 týdnů po infuzi.¹
- Pacienti mají být vedeni k tomu, aby vyhledali okamžitou lékařskou pomoc, pokud se kdykoli objeví známky nebo příznaky CRS.¹

Nežádoucí účinky: CRS

Příznaky^{1,*}

- Zahrnují, ale nejsou omezeny na horečku (s nebo bez třesavky), zimnici, hypotenzi, hypoxii a zvýšené jaterní enzymy. Potenciálně život ohrožující komplikace CRS mohou zahrnovat srdeční dysfunkci, neurologickou toxicitu a hemofagocytární lymfohistiocytózu (HLH). (Pacienti, u kterých se vyvine HLH, mohou mít zvýšené riziko závažného krvácení. Hodnocení HLH má být zvaženo u pacientů s těžkým nebo nereagujícím CRS.)

Rizikové faktory pro závažné CRS¹

- Vysoká preinfuzní nádorová zátěž, aktivní infekce a časný nástup horečky nebo přetrvávající horečka po 24 hodinách symptomatické léčby.

Výskyt^{1,*}

- CRS bylo hlášeno u 83 % pacientů (n=330); 79 % (n=314) pacientů mělo příhody CRS, které byly 1. nebo 2. stupně, 4 % (n=15) pacientů měla příhody stupně 3 nebo 4 CRS a <1 % (n=1). Pacienti měli událost CRS 5. stupně. Devadesát osm procent pacientů (n=324) se zotavilo z CRS.

Čas do nástupu^{1,*}

- Doba do nástupu CRS se může lišit mezi terapiemi CAR-T buňkami. Klinické studie, medián doby od infuze ciltakabtagenu autoleucelu (den 1) do nástupu CRS byl 7 dnů (rozmezí: 1–23 dnů). Přibližně 83 % pacientů zaznamenalo nástup CRS po 3. dni podání infuze ciltakabtagenu autoleucelu.

Doba trvání^{1,*}

- Medián trvání CRS byl 4 dny (rozmezí: 1–18 dnů) pro všechny, kromě jednoho pacienta, který měl trvání CRS 97 dnů, sekundární HLH s následným fatálním výsledkem. Osmdesát devět procent pacientů mělo délku CRS ≤7 dní.

*Údaje ze souhrnných studií (N=396): Studie MMY2001 (N=106), která zahrnovala pacienty z hlavní skupiny fáze 1b/2 (Spojené státy; n=97) a další skupiny (Japonsko; n=9), studie fáze 2 MMY2003 (N=94) a studie fáze 3 MMY3002 (N=196). 1. CARVYKTI SmPC – Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

Monitorování

- Pacienti mají být sledováni na příznaky a symptomy CRS denně po dobu 14 dnů po infuzi ciltakabtagenu autoleucelu v kvalifikovaném klinickém zařízení a poté pravidelně po dobu dalších dvou týdnů po infuzi přípravku ciltakabtagenu autoleucelu.¹
- Monitorovací parametry zahrnují: teplotu, krevní tlak a saturaci kyslíkem. Pacientům je třeba poradit, aby vyhledali okamžitou lékařskou pomoc, pokud se kdykoli objeví příznaky CRS.

Stanovení stupně závažnosti CRS

- Pro stanovení stupně CRS se prosím podívejte na standardní operační postup nebo pokyny pro buňky CAR-T vašeho centra.
- Nejnovější systém klasifikace pro CRS byl vyvinut americkou společností pro transplantaci a buněčné terapie (ASTCT); to je uvedeno v příloze.

Léčba¹

- Před infuzí musí mít kvalifikované léčebné centrum k dispozici alespoň 1 dávku tocilizumabu pro použití v případě CRS s přístupem k další dávce do 8 hodin od každé předchozí dávky. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není k dispozici kvůli nedostatku, který je uveden v katalogu nedostatkových léčiv Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí být před infuzí k dispozici vhodná alternativní opatření k léčbě CRS namísto tocilizumabu.
- Při prvním náznačném CRS má být pacient okamžitě indikován pro hospitalizaci a léčba podpůrnou péčí, tocilizumabem nebo tocilizumabem a kortikosteroidy má být zahájena, jak je uvedeno v tabulce 1 níže.
- Pokud je během CRS podezření na souběžnou neurologickou toxicitu, podávejte:
 - kortikosteroidy podle agresivnější intervence založené na stupních CRS a neurologické toxicity v tabulkách 1 a 2,
 - tocilizumab podle stupně CRS v tabulce 1,
 - antiepileptika podle neurologické toxicity v tabulce 2.

Tabulka 1: Stupně CRS a pokyny k léčbě¹

Stupeň CRS ^a	Tocilizumab ^b	Kortikosteroidy ^f
Stupeň 1 Teplota ≥ 38 °C ^c	Lze zvážit tocilizumab 8 mg/kg intravenózně (i.v.) po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).	Neuplatňuje se
Stupeň 2 Příznaky vyžadují střední intervenci a reagují na ni. Teplota ≥ 38 °C ^c s: hypotenzí nevyžadující vasopresorika a/nebo hypoxií vyžadující kyslík kanylou ^e nebo nosními brýlemi	Podávejte tocilizumab 8 mg/kg i.v. po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg). Podle potřeby každých 8 hodin opakujte podání tocilizumabu, pokud neodpovídá na intravenózní tekutiny do 1 litru nebo zvýšené doplňování kyslíku.	Zvažte methylprednisolon 1 mg/kg intravenózně (i.v.) dvakrát denně nebo dexamethason (např. 10 mg i.v. každých 6 hodin).

<p>nebo</p> <p>orgánovou toxicitou stupně 2.</p>	<p>Pokud do 24 hodin nedojde ke zlepšení nebo dojde k rychlé progresi, opakujte podání tocilizumabu a zvyšte dávku dexamethasonu (20 mg i.v. každých 6 až 12 hodin).</p> <p>Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní anticytokinová léčiva^d</p> <p>Nepřekračujte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo celkem 4 dávky.</p>	
<p>Stupeň 3</p> <p>Příznaky vyžadují agresivní intervenci a reagují na ni.</p> <p>Teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ s:</p> <p>hypotenzí vyžadující jeden vasopresor s vasopresinem nebo bez něj a/nebo</p> <p>hypoxií vyžadující kyslík podávaný vysokým průtokem nosní kanylou^e, obličejovou maskou, jednosměrnou výdechovou maskou nebo maskou s Venturiho tryskou nebo</p> <p>orgánovou toxicitou stupně 3 nebo zvýšením aminotransferáz stupně 4.</p>	<p>Podle stupně 2</p>	<p>Podávejte methylprednisolon 1 mg/kg i.v. dvakrát denně nebo dexamethason (např. 10 mg i.v. každých 6 hodin).</p>
<p>Stupeň 4</p> <p>Život ohrožující příznaky.</p> <p>Vyžaduje ventilační podporu, kontinuální veno-venózní hemodialýzu (CVVHD).</p> <p>Teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ s:</p> <p>hypotenzí vyžadující více vasopresorů (kromě vasopresinu) a/nebo</p> <p>hypoxií vyžadující podávání kyslíku pod tlakem (např. CPAP, BiPAP, intubace a mechanická ventilace)</p> <p>nebo</p>	<p>Podle stupně 2</p>	<p>Podávejte dexamethason 20 mg i.v. každých 6 hodin.</p> <p>Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní anticytokinová léčiva^d. Nepřekračujte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo celkem 4 dávky.</p> <p>Pokud během 24 hodin nedojde ke zlepšení, zvažte methylprednisolon (1 až 2 g i.v., v případě potřeby opakujte každých 24 hodin; snižujte dávku podle klinické potřeby) nebo jiná imunosupresiva (např. jiné terapie zaměřené proti T lymfocytům).</p>

orgánovou toxicitou stupně 4 (kromě zvýšení aminotransferáz).	
---	--

^a Na základě klasifikačního systému ASTCT 2019 (Lee et.al, 2019) upraveného tak, aby zahrnoval orgánovou toxicitu.

^b Podrobnější pokyny naleznete v preskripční informaci k tocilizumabu. Zvažte alternativní opatření (viz body 4.2 a 4.4).

^c Ve vztahu k CRS. Horečka se nemusí vyskytovat vždy souběžně s hypotenzí nebo hypoxií, protože může být maskována intervencemi, jakými jsou podání antipyretik nebo anticytokinové léčby (např. tocilizumabu nebo steroidů). Absence horečky nemá vliv na rozhodování o léčbě CRS. V takovém případě se léčba CRS řídí podle hypotenze a/nebo hypoxie a závažnějšího příznaku, který nesouvisí s žádnou jinou příčinou.

^d Při nereagujícím CRS lze na základě praxe daného pracoviště zvážit monoklonální protilátky zacílené na cytokiny (například anti-IL1, jako je anakinra).

^e Nosní kanyla s nízkým průtokem je definovaná průtokem ≤ 6 l/min a nosní kanyla s vysokým průtokem > 6 l/min.

^f Pokračujte v podávání kortikosteroidů, dokud příhoda nebude stupně 1 nebo nižšího; snižujte dávky steroidů, pokud bude celková expozice kortikosteroidům delší než 3 dny.

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

- Jiné monoklonální protilátky zaměřené na cytokiny (například anti-IL1 a/nebo anti-TNF α), nebo terapie zaměřená na snížení a odstranění CAR-T buněk, může být zvážena u pacientů, kteří rozvinou vysoký stupeň CRS a HLH, které zůstávají závažné nebo život ohrožující po předchozím podání tocilizumabu a kortikosteroidů.¹
- U pacientů s vysokou nádorovou náloží před infuzí, časným nástupem horečky nebo horečkou přetrvávající i po 24 hodinách je nutno zvážit časně nasazení tocilizumabu.¹
- Během CRS je třeba se vyhnout použití myeloidních růstových faktorů, zejména faktoru stimulujícího kolonie granulocytů-makrofágů (GM-CSF).¹
- Při CRS je nutno podle potřeby podávat podpůrnou péči (včetně antipyretik, i.v. tekutin, vasopresorů, doplňkového kyslíku atd., výčet tím není omezen). Je nutno zvážit laboratorní testování s cílem sledovat diseminovanou intravaskulární koagulaci (DIC), hematologické parametry i plicní, srdeční, renální a jaterní funkce.¹

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

Nežádoucí účinky: Neurologické toxicity

- Neurologická toxicita se vyskytuje často po léčbě ciltakabtaginem autoleucelem a může být fatální nebo život ohrožující.¹
- Neurologická toxicita zahrnovala syndrom neurotoxicity spojený s imunitními efektorovými buňkami (ICANS), pohybovou a neurokognitivní toxicitu (MNT) se známkami a příznaky parkinsonismu, Guillain-Barrého syndromu (GBS), periferní neuropatie a parézy hlavových nervů.¹
- Neurologická toxicita se vyskytla u 23 % pacientů (n=90); 6 % (n=22) pacientů mělo neurologickou toxicitu stupně 3 nebo stupně 4 a 1 % (n=3) pacientů mělo neurologickou toxicitu stupně 5 (jedna kvůli ICANS, toxicita s probíhajícím parkinsonismem a jedna kvůli encefalopatii). Kromě toho mělo jedenáct pacientů fatální následky s pokračující neurologickou toxicitou v době smrti; osm úmrtí bylo způsobeno infekcí (včetně dvou úmrtí u pacientů s pokračujícími příznaky parkinsonismu) a jedno úmrtí každé z důvodu respiračního selhání, kardio-respirační zástavy a intraparenchymálního krvácení.¹
- Základní neurologické charakteristiky (např. behaviorální, kognitivní, EEG, CT/MRI) pacientů by měly být známy před infuzí CAR-T buněk, aby pomohly při detekci neurologických toxicit po léčbě.
- Pacienti mají být poučeni o příznacích a symptomech těchto neurologických toxicit a o zpožděné povaze nástupu některých z těchto toxicit.¹
- Pacienty je nutno poučit, aby vyhledali okamžitou lékařskou pomoc pro další hodnocení a léčbu, pokud se kdykoli objeví příznaky nebo symptomy těchto neurologických toxicit.¹

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

ICANS

Symptomy^{1,*}

- Symptomy zahrnovaly: afázii, pomalou řeč, dysgrafii, encefalopatii, sníženou úroveň vědomí a stav zmatenosti.

Výskyt^{1,*}

- Ve sdružených studiích (n=396) se ICANS vyskytl u 11 % pacientů (n=45), přičemž 2 % (n=8) zažila ICANS stupně 3 nebo 4 a <1 % (n=1) ICANS stupně 5.

Čas do nástupu^{1,*}

- Pacienti užívající ciltakabtagen autoleucel mohou po léčbě zaznamenat fatální nebo život ohrožující ICANS, včetně před nástupem CRS, souběžně s CRS, po odeznění CRS nebo bez CRS.
- Medián doby od infuze ciltakabtagenu autoleucelu do prvního nástupu ICANS byl 8 dnů (rozmezí: 2–15 dnů, s výjimkou 1 pacienta s nástupem po 26 dnech).

Doba trvání^{1,*}

- Medián trvání ICANS byl 3 dny (rozmezí: 1–29 dnů, s výjimkou 1 pacienta, který měl následný fatální následek ve 40 dnech).

Monitorování¹

- Pacienti mají být sledováni na příznaky nebo symptomy ICANS po dobu čtyř týdnů po infuzi. Po zotavení z CRS a/nebo ICANS pokračujte v monitorování příznaků a symptomů neurologické toxicity.
- Při první známce neurologické toxicity, včetně ICANS, je třeba zvážit neurologické hodnocení a vyloučit další příčiny neurologických příznaků.

Klasifikace

- Pro hodnocení neurologické toxicity se prosím podívejte na standardní operační postup nebo pokyny pro buňky CAR-T vašeho centra.
- Nejnovější systém hodnocení pro ICANS byl vyvinut ASTCT. Konsensus klasifikace ICANS od ASTCT pro dospělé zahrnuje ICE skóre. Viz příloha pro konsensus klasifikace ICANS od ASTCT pro dospělé a ICE skóre.

Léčba¹

- Při první známce ICANS je třeba ihned zvážit hospitalizaci a zahájení léčby s podpůrnou péčí, jak je uvedeno v tabulce 2 na následující straně.

*Údaje ze souhrnných studií (N=396): Studie MMY2001 (N=106), která zahrnovala pacienty z hlavní skupiny 1b/2 fáze (Stavy Spojené státy; n=97) a další kohorta (Japonsko; n=9), studie fáze 2 MMY2003 (N=94) a studie fáze 3 MMY3002 (N=196). Poznámka: stupeň ICANS a řízení je určeno nejzávažnější událostí (ICE skóre, úroveň vědomí, záchvat, motorické nálezy, zvýšený ICP/cerebrální edém), nelze přičítat žádné jiné příčiny.

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

Léčba (pokračování)¹

Tabulka 2: Pokyny k léčbě ICANS

Stupeň ICANS ^a	Kortikosteroidy
Stupeň 1 ICE skóre 7–9 ^b nebo snížená úroveň vědomí: probouzí se spontánně.	<ul style="list-style-type: none">• Zvažte dexamethason 10 mg i.v. každých 6–12 hodin po dobu 2–3 dnů.• Zvažte nesedativní antiepileptické léky (např. levetiracetam) pro profylaxi záchvatů.
Stupeň 2 Skóre ICE 3–6 ^b nebo snížená úroveň vědomí: probouzí se po oslovení	<ul style="list-style-type: none">• Podávejte přípravek dexamethason 10 mg i.v. každých 6 hodin po dobu 2–3 dnů nebo déle při přetrvávajících příznacích.• Zvažte snížení dávky steroidů, pokud je celková expozice kortikosteroidům delší než 3 dny.• Zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam) pro profylaxi záchvatů.
Stupeň 3 ICE skóre 0–2 ^b (Pokud je skóre ICE 0, ale pacienta lze probudit (například je vzhůru s celkovou afázií) a je schopen podstoupit vyšetření) nebo snížená úroveň vědomí: probouzí se pouze po taktilním stimulu nebo záchvaty křečí, buď: jakýkoli klinický záchvat křečí, fokální nebo generalizovaný, který rychle ustoupí, nebo nekonvulzivní záchvaty na EEG, které ustoupí po intervenci, nebo zvýšený nitrolební tlak (ICP): fokální/lokální edém při neurozobrazovací metodě	<ul style="list-style-type: none">• Podávejte dexamethason^c v dávce 10 až 20 mg intravenózně každých 6 hodin.• Pokud se po 48 hodinách neurologická toxicita nezlepší nebo pokud se zhorší, zvyšte dávku dexamethasonu^c na nejméně 20 mg intravenózně každých 6 hodin; dávku snižujte během 7 dní,• NEBO zvyšte dávku methylprednisolonu (1 g/den, v případě potřeby opakujte každých 24 hodin; dávku snižujte podle klinické indikace).• K profylaxi záchvatů křečí zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam).

Poznámka: Stupeň ICANS a řízení je určeno nejzávažnější událostí (ICE skóre, úroveň vědomí, záchvat, motorické nálezy, zvýšený ICP/cerebrální edém), která není přičitatelná žádné jiné příčině.

^aASTCT 2019 kritéria pro klasifikaci neurologické toxicity (Lee et al. 2019); ^b Pokud je pacient vzbuzený a schopen provést hodnocení ICE, posoudit: **orientaci** (orientace na rok, měsíc, město, nemocnici) = 4 body; **pojmenování**: název 3 objektů (např. „ukaz na hodiny, pero, tlačítko“) = 3 body; **následování příkazů** (např. „ukaz mi 2 prsty“ nebo „zavři oči a vyplázni jazyk“) = 1 bod; **psaní** (schopnost napsat standardní větu) = 1 bod; **pozornost** (počítání pozpátku od 100 po deseti) = 1 bod. Pokud je pacient nezbuzený a není schopen provést hodnocení ICE (stupeň 4 ICANS) = 0 bodů; ^c Všechny odkazy na podávání dexamethasonu jsou dexamethason nebo ekvivalent.¹

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

Léčba (pokračování)¹

Tabulka 2: Pokyny pro léčbu ICANS

Stupeň ICANS ^a	Kortikosteroidy
<p>Stupeň 4 ICE skóre 0^b (pacienta nelze probudit a není schopen podstoupit vyšetření (ICE) nebo snížená úroveň vědomí buď:</p> <ul style="list-style-type: none">• pacienta nelze probudit nebo vyžaduje silné nebo opakující se taktilní stimuly, aby se probudil, nebo• stupor nebo kóma, <p>nebo záchvaty křečí, buď:</p> <ul style="list-style-type: none">• život ohrožující dlouhotrvající záchvat křečí (>5 min), nebo• opakované klinické nebo elektrické záchvaty křečí bez návratu k normálu mezi nimi, <p>nebo motorické nálezy^d:</p> <ul style="list-style-type: none">• hluboká fokální motorická slabost, jako je hemiparéza nebo paraparéza, <p>Nebo zvýšený ICP / edém mozku, se známkami / příznaky, jako jsou:</p> <ul style="list-style-type: none">• difúzní edém mozku na neuroimagingu, nebo• decerebrační nebo dekortikační poloha, nebo• obrna VI. hlavového nervu, nebo• otok papily zrkového nervu, nebo• Cushingova triáda.	<ul style="list-style-type: none">• Podávejte dexamethason 10–20 mg i.v. každých 6 hodin.• Pokud nedojde ke zlepšení po 24 hodinách nebo dojde ke zhoršení neurologické toxicity, přejděte na vysokou dávku methylprednisolonu (1–2 g/den, opakujte každých 24 hodin, pokud je to nutné; snižujte dávku podle klinické indikace).• Zvažte nesedativní antiepileptické léky (např. levetiracetam) pro profylaxi záchvatů.• Pokud je podezření na zvýšený ICP/ cerebrální edém, zvažte hyperventilaci a hyperosmolární terapii. Dejte vysokodávkový methylprednisolon (1–2 g/den, opakujte každých 24 hodin, pokud potřeba; dávku snižujte podle klinické indikace) a zvažte neurologické a/nebo neurochirurgické konzilium

Poznámka: Stupeň ICANS a řízení je určeno nejzávažnější událostí (ICE skóre, úroveň vědomí, záchvat, motorické nálezy, zvýšený ICP/cerebrální edém), která není přičitatelná žádné jiné příčině.

^aASTCT 2019 kritéria pro klasifikaci neurologické toxicity (Lee et al. 2019); ^b Pokud je pacient vzbuzený a schopen provést hodnocení ICE, posoudit: **orientaci** (orientace na rok, měsíc, město, nemocnici) = 4 body; **pojmenování**: název 3 objektů (např. „ukaz na hodiny, pero, tlačítko“) = 3 body; **následování příkazů** (např. „ukaz mi 2 prsty“ nebo „zavři oči a vyplázni jazyk“) = 1 bod; **psaní** (schopnost napsat standardní větu) = 1 bod; **pozornost** (počítání pozpátku od 100 po deseti) = 1 bod. Pokud je pacient nevzbuzený a není schopen provést hodnocení ICE (stupeň 4 ICANS) = 0 bodů; ^c Všechny odkazy na podávání dexamethasonu jsou dexamethason nebo ekvivalent.¹

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

Tabulka 3: Vyhodnocení encefalopatie vyvolané efektorovými buňkami imunitního systému (ICE)

Hodnocení encefalopatie vyvolané efektorovými buňkami imunitního systému (ICE)^a

	Body
Orientovanost: orientovanost ohledně roku, měsíce, města, nemocnice	4
Pojmenovávání: pojmenujte 3 předměty (např. ukažte hodiny, pero, knoflík)	3
Sledování pokynů: (např. „Ukažte mi 2 prsty“ nebo „Zavřete oči a vyplázněte jazyk“)	1
Psaní: schopnost napsat standardní větu	1
Pozornost: odečítejte pozpátku po desíti ze 100	1

^a Skórování pomocí ICE:

- Skóre 10: žádné zhoršení
- Skóre 7-9: ICANS stupně 1
- Skóre 3-6: ICANS stupně 2
- Skóre 0-2: ICANS stupně 3
- Skóre 0: pacienta nelze probudit a hodnocení ICE u něj není možné provést: ICANS stupně 4

Pohybová a neurokognitivní toxicita (MNT) se známkami a příznaky parkinsonismu

Příznaky^{1,*}

- Byl pozorován shluk příznaků s proměnlivou dobou nástupu zahrnující více než jednu doménu příznaků, včetně hybnosti (např. mikrografie, třes, bradykineze, rigidita, shrbený postoj, šouravá chůze), kognitivních změn (např. ztráta paměti, poruchy pozornosti, zmatenost) a změna osobnosti (např. snížená mimika, oploštěné emoce, maskovaný výraz, apatie), často s nenápadným nástupem (např. mikrografie, emoce), které u některých pacientů progredovaly do pracovní neschopnosti nebo neschopnosti o sebe pečovat.

Výskyt^{1,*}

- Z 90 pacientů ve sdružených studiích (N=396), kteří měli neurotoxicitu, mělo devět mužských pacientů neurologickou toxicitu s několika příznaky a příznaky parkinsonismu, odlišnými od ICANS. Maximální toxicita parkinsonismu byla: stupeň 1 (n=1), stupeň 2 (n=2), stupeň 3 (n=6).

Čas do nástupu^{1,*}

- Medián nástupu parkinsonismu byl 38,0 dní (rozsah: 14–914 dní) od infuze ciltakabtagenu autoleucelu.

Doba trvání^{1,*}

- Jeden pacient (stupeň 3) zemřel na neurologickou toxicitu při probíhajícím parkinsonismu 247 dní po podání ciltakabtagenu autoleucelu.
- Dva pacienti (stupeň 2 a stupeň 3) s pokračujícím parkinsonismem zemřeli na infekční příčiny 162 a 119 dní po podání ciltakabtagenu autoleucelu.
- Jeden pacient se zotavil (stupeň 3).
- U zbývajících 5 pacientů pokračovaly příznaky parkinsonismu až 996 dní po podání ciltakabtagenu autoleucelu.

Rizikové faktory^{1,*}

- Všech 9 pacientů mělo v anamnéze předchozí CRS (n=1 stupeň 1; n=6 stupeň 2; n=1 stupeň 3; n=1 stupeň 4), zatímco 6 z 9 pacientů mělo předchozí ICANS (n=5 stupeň 1; n=1 stupeň 3).

Monitoring a léčba¹

- Pacienty je třeba sledovat ohledně známek a příznaků parkinsonismu, které mohou mít zpožděný nástup, a mají být léčeni opatřeními podpůrné péče.

*Údaje ze souhrnných studií (N=396): Studie MMY2001 (N=106), která zahrnovala pacienty z hlavní skupiny fáze 1b/2 (státy USA; n=97) a další kohorta (Japonsko; n=9), studie fáze 2 MMY2003 (N=94) a studie fáze 3 MMY3002 (N=196).

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

Guillain-Barré syndrom (GBS)

Příznaky^{1,*}

- Hlášené příznaky zahrnují ty konzistentní s Millerovou-Fisherovou variantou GBS, motorickou slabost, poruchy řeči, polyradikuloneuritidu.

Výskyt^{1,*}

- V souhrnných studiích (n=396) byl jeden pacient hlášen, že má GBS po léčbě ciltakabtagenem autoleucelem.

Doba trvání^{1,*}

- I když se příznaky GBS zlepšily po léčbě steroidy a i.v. imunoglobulinem (IVIG), pacient zemřel 139 dní po podání ciltakabtagenu autoleucelu v důsledku encefalopatie po gastroenteritidě s probíhajícími příznaky GBS.

Monitorování¹

- Pacienti by měli být monitorováni pro GBS. Pacienti s periferní neuropatií by měli být hodnoceni pro GBS.

Léčba¹

- V závislosti na závažnosti toxicity je třeba zvážit léčbu přípravkem IVIG a eskalaci na plazmaferézu.

Periferní neuropatie

Příznaky^{1,*}

- Ve sdružených studiích (n=396) se u 28 pacientů vyvinula periferní neuropatie, která se prezentovala jako senzorycká, motorická nebo senzomotorická neuropatie.

Čas do nástupu¹

- Medián doby nástupu příznaků byl 58 dní (rozsah: 1–914 dní).

Doba trvání^{1,*}

- Medián trvání periferních neuropatií byl 142 dní (rozmezí: 1–1062 dní) včetně těch s probíhající neuropatií.

Monitorování¹

- Pacienti by měli být sledováni na příznaky a symptomy periferních neuropatií.

Léčba¹

- Léčba krátkodobými systémovými kortikosteroidy se má zvážit v závislosti na závažnosti a progresi příznaků a symptomů.

*Údaje ze souhrnných studií (N=396): Studie MMY2001 (N=106), která zahrnovala pacienty z hlavní skupiny fáze 1b/2 (státy USA; n=97) a další kohorta (Japonsko; n=9), studie fáze 2 MMY2003 (N=94) a studie fáze 3 MMY3002 (N=196).

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

Obrny hlavových nervů

Příznaky^{1,*}

- V souhrnných studiích (n=396) se u 27 pacientů vyskytly kraniální nervové obrny.
- Ve studiích s ciltakaptagenem autoleucelem byly hlášeny případy obrny 7., 3., 5. a 6. hlavového nervu, z nichž některé byly oboustranné, zhoršení obrny hlavových nervů po zlepšení a výskyt periferní neuropatie u pacientů s obrnou hlavových nervů.

Čas do nástupu¹

- Medián doby do nástupu byl 22 dní (rozmezí: 17–101 dní) po infuzi ciltakaptagenu autoleucelu.

Doba trvání^{1,*}

- Medián doby do rozlišení byl 61 dní (rozmezí: 1–443 dní) po nástupu příznaků.

Monitorování¹

- Pacienty je třeba sledovat na příznaky a symptomy obrny hlavových nervů.

Léčba¹

- Léčba krátkodobými systémovými kortikosteroidy by měla být zvažena v závislosti na závažnosti a progresi příznaků a symptomů.

Je třeba zvážit snížení výchozí zátěže onemocnění pomocí překlenovací terapie před infuzí ciltakaptagenu autoleucelu u pacientů s vysokou nádorovou zátěží, což může snížit riziko vzniku neurologické toxicity. Včasná detekce a agresivní léčba CRS nebo ICANS může být důležitá, aby se zabránilo vzniku nebo zhoršení neurologické toxicity.¹

Je nutné poskytovat intenzivní péči a podpůrnou terapii pro závažné nebo život ohrožující neurologické toxicity.¹

Je vhodné, aby pacienti s neurologickými toxicitami byli převedeni do svého léčebného centra CAR-T. Je důležité, aby mezi místní nemocnicí pacienta a léčebným centrem CAR-T byly otevřeny komunikační kanály.

Protože opožděné přijetí (pokud jsou neurologické toxicity pacienta stupně 3 nebo vyšší) by mohlo být spojeno s horšími prognostickými výsledky.

*Údaje ze souhrnných studií (N=396): Studie MMY2001 (N=106), která zahrnovala pacienty z hlavní skupiny fáze 1b/2 (USA; n=97) a další kohorta (Japonsko; n=9), studie fáze 2 MMY2003 (N=94) a studie fáze 3 MMY3002 (N=196).

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

Poučení pacienta

Je velmi důležité poučit pacienty a pečovatele, že musí zůstat v blízkosti kvalifikovaného klinického zařízení po dobu nejméně 4 týdnů po infuzi a vyhledat okamžitou lékařskou pomoc, pokud se kdykoli objeví příznaky CRS nebo neurologické toxicity.

Příznaky, které je třeba sledovat:

- Zimnice, horečka (38 °C nebo vyšší), zrychlený tep, potíže s dýcháním, nízký krevní tlak, který může u pacienta vést k pocitu závratí nebo točení hlavy; mohou to být příznaky závažné imunitní reakce známé jako „syndrom uvolnění cytokinů“ (CRS)¹
- Účinky na nervový systém, jejichž příznaky se mohou objevit dny nebo týdny po infuzi a mohou být zpočátku jemné:
 - Pocit zmatenosti, snížená bdělost, dezorientovanost, úzkost, ztráta paměti
 - Potíže s mluvením nebo nesrozumitelná řeč
 - Zpomalené pohyby, změny rukopisu
 - Ztráta koordinace ovlivňující pohyb a rovnováhu
 - Potíže se čtením, psaním a porozuměním slovům
 - Změny osobnosti, které mohou zahrnovat nižší hovornost, nezájem o aktivity a sníženou mimiku

Některé z těchto příznaků mohou být známkami závažné imunitní reakce nazývané „syndrom neurotoxicity spojený s imunitními efektorovými buňkami“ (ICANS) nebo mohou být známkami a příznaky parkinsonismu.¹

Pokud si pacient nebo jeho pečovatel kdykoli všimne příznaků CRS nebo neurologických toxicit, musí okamžitě kontaktovat centrum CAR-T.

- Pacientům bude poskytnuta „**Příručka pro pacienta**“, která poskytuje informace o možných závažných rizicích souvisejících s léčbou a postupy jak jim předcházet, nebo minimalizovat jejich následky.
- Pacienti/pečovatelé by měli mít **kartu pacienta pro ciltakabtagen autoleucel vždy**, aby jim připomněla příznaky a příznaky CRS a neurologické toxicity, které vyžadují okamžitou pozornost.
Poučte pacienta, aby ji sdílel s jakýmkoli lékařem zapojeným do jejich léčby.

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

Sekundární malignity včetně myeloidního a T-buněčného původu

Obecné¹

- U pacientů léčených ciltakaptagenem autoleucelem se mohou vyvinout sekundární malignity. Po léčbě hematologických malignit T-lymfocyty s CAR zacílené na BCMA nebo CD19, včetně ciltakaptagenu autoleucelu, byly hlášeny malignity T-lymfocytů. Malignity T-lymfocytů, včetně CAR pozitivních malignit, byly hlášeny několik týdnů až let po léčbě T-lymfocyty s CAR zacílené na CD19 nebo BCMA. Vyskytly se fatální reakce.
- Myelodysplastický syndrom (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML), včetně případů s fatálními výsledky, se vyskytly u pacientů po infuzi ciltakaptagenu autoleucelu.

Monitorování¹

- Ohledně sekundárních malignit je třeba sledovat pacienty doživotně. Při výskytu sekundární malignity kontaktujte společnost Janssen-Cilag s.r.o. za účelem hlášení a získání pokynů k odběru vzorků pacienta k testování sekundární malignity T-buněčného původu. U pacientů s infekcí HIV kontaktujte společnost Janssen-Cilag s.r.o. pro testování sekundárních malignit, včetně těch, které nejsou T-buněčného původu.

Dostupné zdroje

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

<https://www.jnjmedicalcloud.cz/cs-cz/smpec/carvykti>

www.jnjmedicalcloud.cz/cs-cz/services/tcp

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

Glosář

AML	Akutní myeloidní leukémie
ASTCT	Americká společnost pro transplantace a buněčné terapie
BCMA	Antigen dozrávání B-buněk
BiPAP	BiLevel pozitivní tlak v dýchacích cestách
CAR	Receptor chimérického antigenu
CD	Klasifikační znak
CNS	Centrální nervový systém
CPAP	Kontinuální pozitivní tlak v dýchacích cestách
CRS	Syndrom uvolňování cytokinů
CT	Počítačová tomografie
CTCAE	Obecná kritéria terminologie pro nežádoucí účinky
CVVHD	Kontinuální venovenózní hemodialýza
EEG	Elektroencefalogram
GBS	Guillainův-Barrého syndrom
GM-CSF	Faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů
HIV	Virus lidské imunodeficience
HLH	Hemofagocytární lymfohistiocytóza
ICANS	Syndrom neurotoxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami
ICE/LED	Imunitní efektorová buněčná encefalopatie
ICP	Intrakraniální tlak
IV	Intravenózní
IVIG	Intravenózní imunoglobulin
MDS	Myelodysplastický syndrom
MMSE	Mini-mentální test
MNT	Pohyb a neurokognitivní toxicita
MOCA	Montrealské kognitivní hodnocení
MRI	Magnetická rezonance
SmPC	Souhrn údajů o přípravku

Hlášení nežádoucích účinků

- 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: <https://nezadouciucinky.sukl.cz>. Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 49/48, Praha 10, 100 00, e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz. Je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže. Tato informace může být také hlášena společnosti Janssen-Cilag, s.r.o., na e-mail farmakovigilance@its.jnj.com.
- Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračující sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku.
- Poskytovatelé zdravotní péče jsou požádáni, aby hlásili jakékoli podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení uvedeného v dodatku V.
- Aby se zlepšila sledovatelnost ciltakabtagenu autoleucelu, měly by být při hlášení nežádoucí události jasně zaznamenány obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku.
- Při hlášení podezření na nežádoucí reakci uveďte co nejvíce informací, včetně informací o anamnéze, všech souběžných lécích, nástupu a datu léčby.

Příloha

ASTCT CRS Konsenzuální hodnocení¹

CRS Parametr	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
Horečka*	Teplota ≥38°C	Teplota ≥38°C	Teplota ≥38°C	Teplota ≥38°C
S				
Hypotenze	Žádná	Nevyžaduje vasopresorika	Vyžaduje vasopresor s nebo bez vazopresinu	Vyžaduje více vasopresorů (kromě vazopresinu)
A/nebo[†]				
Hypoxie	Žádná	Vyžadující nosní kanylu s nízkým průtokem [‡] nebo nosní brýle	Vyžaduje nosní kanylu s vysokým průtokem, [‡] jednosměrnou výdechovou masku nebo masku s Venturiho tryskou	Vyžaduje pozitivní tlak (např. kontinuální pozitivní tlak v dýchacích cestách (CPAP), bilevel pozitivní tlak v dýchacích cestách (BiPAP), intubace a mechanická ventilace)

ASTCT byla dříve známá jako ASBMT, Americká společnost pro transplantaci krve a kostní dřeně. Toxicita pro orgány související s CRS může být klasifikována podle společných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (CTCAE) verze 5.0, ale neovlivňuje klasifikaci CRS.

*Horečka je definována jako teplota ≥38°C, která není způsobena žádnou jinou příčinou. U pacientů, kteří mají CRS a poté dostávají antipyretika nebo anti-cytokinovou terapii, jako je tocilizumab nebo steroidy, horečka již není nutná pro určení stupně následné závažnosti CRS. V tomto případě je klasifikace CRS řízena hypotenzí a/nebo hypoxií. † Stupeň CRS je určen závažnější událostí: hypotenzí nebo hypoxií, které nelze připsat žádné jiné příčině. Například pacient s teplotou 39,5 °C, hypotenzí vyžadující 1 vasopresor a hypoxií vyžadující nosní kanylu s nízkým průtokem je klasifikován jako s CRS stupně 3. ‡ Nazální kanyla s nízkým průtokem je definována jako kyslík dodávaný při <6 l/min.

Nízký průtok také zahrnuje dodávku kyslíku, který se někdy používá v pediatrii. Nosní kanyla s vysokým průtokem je definována jako kyslík dodávaný při > 6 l/min.

Převzato z Biol Blood Marrow Transplant, 25(4), Lee DW, et al., ASTCT konsensus Grading pro syndrom uvolnění cytokinů a neurologickou toxicitu spojenou s buňkami imunitního efektoru, 625–638, Copyright (2022), se svolením Elsevier.

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

ASTCT ICANS Consensus Grading pro dospělé¹

Doména neurotoxicity	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
ICE skóre*	7–9	3–6	0–2	0 (Pacient se nedá probudit a není schopen podstoupit vyšetření ICE)
Snížená úroveň vědomí†	Probouzí se spontánně	Probouzí se hlasem	Probouzí se pouze na hmatový stimul	Pacienta buď nelze probudit, nebo k probuzení vyžaduje silné nebo opakované taktilní stimuly, nebo je přítomen stupor nebo kóma
Záchvat	NENÍ K DISPOZICI	NENÍ K DISPOZICI	Jakýkoli klinický záchvat křečí, fokální nebo generalizovaný, který rychle ustoupí, nebo nekonvulzivní záchvaty na EEG, které ustoupí po intervenci	Život ohrožující dlouhotrvající záchvat křečí (> 5 min), nebo repetitivní klinické nebo elektrické záchvaty křečí bez návratu k normálu mezi nimi
Motorické nálezy‡	NENÍ K DISPOZICI	NENÍ K DISPOZICI	NENÍ K DISPOZICI	Hluboká fokální motorická slabost například hemiparéza nebo paraparéza
Zvýšený ICP/ mozkový edém	NENÍ K DISPOZICI	NENÍ K DISPOZICI	Fokální/lokální edém o neuroimagingu [§]	Difuzní otok mozku při zobrazovacích metodách vyšetření mozku nebo decerebrační nebo dekortikační poloha nebo obrna VI. hlavového nervu nebo otok papily zrkového nervu nebo Cushingova triáda

Stupeň ICANS je určen nejzávažnější událostí (ICE skóre, úroveň vědomí, záchvat, motorické nálezy, zvýšený ICP / mozkový edém), které nelze připsat žádné jiné příčině. Například pacient s ICE skóre 3, který má generalizovaný záchvat, je klasifikován jako se stupněm 3 ICANS.

*Pacient s ICE skóre 0 může být klasifikován jako s 3. stupněm ICANS, pokud je pacient vzhůru s globální afázií. Ale pacient s ICE skóre 0 může být klasifikován jako s 4. stupněm ICANS, pokud je pacient nezbuditelný. †Depresivní úroveň vědomí by neměla být způsobena žádnou jinou příčinou (např. žádné sedativní léky). ‡Třes a myoklonus spojené s terapií imunitních efektorových buněk mohou být klasifikovány podle CTCAE verze 5.0, ale nemají vliv na ICANS třídění. §Intrakraniální krvácení s nebo bez souvisejícího edému není považováno za neurotoxicitu a je vyloučeno z ICANS třídění. Může být klasifikováno podle CTCAE verze 5.0.

Převzato z Biol Blood Marrow Transplant, 25(4), Lee DW, et al., ASTCT konsensus pro hodnocení syndromu uvolnění cytokinů a neurologické toxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami, 625–638, Copyright (2022), se svolením Elsevier.

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

ICE skóre¹

LED

Orientace	Orientace na rok, měsíc, město, nemocnici	4 body
Pojmenování	Schopnost pojmenovat 3 objekty (např. „Ukaž na hodiny, pero, knoflík“)	3 body
Následování příkazů	Schopnost řídit se jednoduchými příkazy (např. „Ukaž mi 2 prsty“ nebo „Zavři oči a vyplázni jazyk“)	1 bod
Psaní	Schopnost napsat standardní větu (např. „Náš národní pták je orel bělohlavý“)	1 bod
Pozornost	Schopnost počítat pozpátku od 100 po 10	1 bod

Převzato z Biol Blood Marrow Transplant, 25(4), Lee DW, et al., ASTCT konsensus pro hodnocení syndromu uvolnění cytokinů a neurologické toxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami, 625–638, Copyright (2022), se svolením Elsevier.

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

Janssen-Cilag, s.r.o.
Walterovo náměstí 329/1 158 00 Praha 5 – Jinonice
Tel.: +420 227 012 227

Verze: 1.0
Schváleno SÚKL: 03/2026