

EDUKAČNÍ MATERIÁL

Yescarta® ▼
disperze pro infuzi
(axikabtagen ciloleucel)

Tecartus® ▼
disperze pro infuzi
(brexukabtagen autoleucel)

Důležité informace o bezpečnosti pro zdravotnické pracovníky ohledně rizik:

- Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)
- Závažné neurologické nežádoucí účinky včetně syndromu neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)
- Sekundární malignity původem z T-lymfocytů



Tyto léčivé přípravky podléhají dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

OBSAH

1. POKYNY PRO IDENTIFIKACI A LÉČBU SYNDROMU Z UVOLNĚNÍ CYTOKINŮ 3

2. POKYNY PRO LÉČBU NEUROLOGICKÝCH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ/ICANS..... 4

3. SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ PO PODÁNÍ INFUZE PŘÍPRAVKU 5

4. POUČENÍ PACIENTA..... 6

5. POKYNY OHLEDNĚ RIZIKA SEKUNDÁRNÍCH MALIGNIT Z T-LYMFOCYTŮ 6

6. HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ 7

PŘEHLED TABULEK

Tabulka 1: Příznaky spojené s CRS 3

Tabulka 2: Výskyt, doba do nástupu a trvání CRS u přípravku Yescarta 3

Tabulka 3: Výskyt, doba do nástupu a trvání CRS u přípravku Tecartus..... 3

Tabulka 4: Příznaky spojené s neurologickými nežádoucími účinky včetně ICANS 4

Tabulka 5: Výskyt, doba do nástupu a trvání neurologických NÚ u přípravku Yescarta 4

Tabulka 6: Výskyt, doba do nástupu a trvání neurologických NÚ u přípravku Tecartus 5

1. POKYNY PRO IDENTIFIKACI A LÉČBU SYNDROMU Z UVOLNĚNÍ CYTOKINŮ

Níže je uveden seznam příznaků spojených se syndromem z uvolnění cytokinů (CRS).

Tabulka 1: Příznaky spojené s CRS

SYNDROM Z UVOLNĚNÍ CYTOKINŮ	
CRS může postihnout jakýkoli orgán. Níže jsou uvedeny běžné příznaky:	
Pyrexie	Zimnice
Únava	Porucha funkce ledvin
Srdeční selhání	Bolest hlavy
Tachykardie	Malátnost
Srdeční arytmie	Zvýšení hladiny transamináz
Dyspnoe	Nevolnost
Hypoxie	Průjem
Syndrom kapilárního úniku	Hypotenze
Srdeční zástava	Tachypnoe

Léčivý přípravek Yescarta

Bezpečnostní údaje popsané níže v tabulce 2 pochází od celkem 397 dospělých pacientů léčených přípravkem Yescarta ve třech multicentrických pivotních klinických studiích (ZUMA-1, ZUMA-5 a ZUMA-7).

Tabulka 2: Výskyt, doba do nástupu a trvání CRS u přípravku Yescarta

Studie	Výskyt CRS	Výskyt CRS stupně 3 nebo vyššího	Medián doby do nástupu	Průměrná doba trvání
ZUMA-1, ZUMA-7 (DLBCL, PMBCL)	92 %	8 %	3 dny (rozmezí 1 až 12 dnů)	7 dnů (rozmezí 2 až 58 dnů)
ZUMA-5 (FL)	77 %	6 %	4 dny (rozmezí 1 až 11 dnů)	6 dnů (rozmezí 1 až 27 dnů)

Léčivý přípravek Tecartus

Bezpečnostní údaje popsané níže v tabulce 3 pochází od celkem 182 dospělých pacientů léčených přípravkem Tecartus ve dvou multicentrických pivotních klinických studiích (ZUMA-2 a ZUMA-3).

Tabulka 3: Výskyt, doba do nástupu a trvání CRS u přípravku Tecartus

Studie	Výskyt CRS	Výskyt CRS stupně 3 nebo vyššího	Medián doby do nástupu	Průměrná doba trvání
ZUMA-2, ZUMA-3 (MCL, ALL)	91 %	20 %	3 dny (rozmezí 1 až 13 dnů)	9 dnů (rozmezí 1 až 63 dnů)

Léčivé přípravky Yescarta a Tecartus

Stanovení diagnózy CRS vyžaduje vyloučení jiných možných příčin systémové zánětlivé odpovědi, včetně infekce. Je známo, že CRS je spojen s dysfunkcí koncového orgánu (např. jaterní, renální, srdeční a plicní). Kromě toho může při CRS dojít ke zhoršení základních orgánových patologií. Pacienti s klinicky významnou poruchou srdeční funkce musí být léčeni podle postupů pro intenzivní péči a musí být zvážena příslušná opatření, například echokardiografie. U pacientů se závažným nebo na léčbu nereagujícím CRS je třeba zvážit vyšetření na hemofagocytární lymfohistiocytózu/syndrom aktivace makrofágů (HLH/MAS).

Stanovení stupně závažnosti a léčba CRS musí být prováděna na základě aktuálního klinického obrazu pacienta a dle platných pokynů léčebného centra a/nebo národních či evropských/mezinárodních léčebných postupů. Při léčbě pacienta je vždy nutné se řídit v souladu s těmito postupy.

Buňky obsažené v léčivém přípravku Yescarta nebo Tecartus se po podání tocilizumabu a kortikosteroidů dále množí a perzistují. Při léčbě CRS souvisejícího s podáním těchto dvou léčivých přípravků pro CAR T-buněčnou terapii společnosti Kite se nedoporučuje použití antagonistů tumor nekrotizujícího faktoru.

2. POKYNY PRO LÉČBU NEUROLOGICKÝCH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ/ ICANS

Níže je uveden seznam příznaků spojených s neurologickými nežádoucími účinky včetně syndromu neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS).

Tabulka 4: Příznaky spojené s neurologickými nežádoucími účinky včetně ICANS

NEUROLOGICKÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY	
Níže jsou uvedeny běžné příznaky:	
Záchvaty	Ataxie
Somnolence	Zhoršení paměti
Bolest hlavy	Změny mentálního stavu
Zmatenost	Halucinace
Agitace	Snížená úroveň vědomí
Poruchy řeči	Delirium
Třes	Dysmetrie
Encefalopatie	Mozkový edém

Léčivý přípravek Yescarta

Údaje o nežádoucích účincích (NÚ) popsané níže v tabulce 5 pochází od celkem 397 dospělých pacientů léčených přípravkem Yescarta ve třech multicentrických pivotních klinických studiích (ZUMA-1, ZUMA-5 a ZUMA-7).

Vzhledem k tomu, že definice ICANS byla ustanovena až v roce 2019 (Lee at all, ASTCT criteria), není možné určit frekvenci a závažnost ICANS v dříve probíhajících klinických studiích.

Tabulka 5: Výskyt, doba do nástupu a trvání neurologických NÚ u přípravku Yescarta

Studie	Výskyt neurologických NÚ	Výskyt neurologických NÚ stupně 3 nebo vyššího	Medián doby do nástupu	Medián doby trvání
ZUMA-1, ZUMA-7 (DLBCL, PMBCL)	63 %	25 %	6 dnů (rozmezí 1 až 133 dnů)	10 dnů
ZUMA-5 (FL)	57 %	16 %	7 dnů (rozmezí 1 až 177 dnů)	14 dnů

Léčivý přípravek Tecartus

Údaje o nežádoucích účincích (NÚ) popsané níže v tabulce 6 pochází od celkem 182 dospělých pacientů léčených přípravkem Tecartus ve třech multicentrických pivotních klinických studiích (ZUMA-2 a ZUMA-3).

Vzhledem k tomu, že definice ICANS byla ustanovena až v roce 2019 (Lee at all, ASTCT criteria), není možné určit frekvenci a závažnost ICANS v dříve probíhajících klinických studiích.

Tabulka 6: Výskyt, doba do nástupu a trvání neurologických NÚ u přípravku Tecartus

Studie	Výskyt neurologických NÚ	Výskyt neurologických NÚ stupně 3 nebo vyššího	Medián doby do nástupu	Medián doby trvání
ZUMA-2, ZUMA-3 (MCL, ALL)	69 %	32 %	7 dnů (rozmezí 1 až 262 dnů)	12 dnů (rozmezí 1 až 708 dnů)

Z neurologických příhod se zotavilo 113 z 125 pacientů (90,4 %). 93 % všech léčených pacientů utrpělo první CRS nebo neurologickou příhodou během prvních 7 dnů po infuzi přípravku Tecartus.

Léčivé přípravky Yescarta a Tecartus

U pacientů s lymfomy postihujícími centrální nervový systém (CNS) jsou omezené zkušenosti s léčbou léčivým přípravkem Yescarta nebo Tecartus. Pacienti s poruchami CNS v anamnéze, jako jsou záchvaty nebo cerebrovaskulární ischemie, mohou být vystaveni zvýšenému riziku.

Stanovení stupně závažnosti a léčba neurologických nežádoucích účinků/ICANS musí být prováděna na základě aktuálního klinického obrazu pacienta a dle platných pokynů léčebného centra a/nebo národních či evropských/mezinárodních léčebných postupů. Při léčbě pacienta je vždy nutné se řídit v souladu s těmito postupy.

Pro stanovení stupně závažnosti ICANS (ICE skóre) lze použít online kalkulačtor dostupný zde: www.cancercalc.com/ICANS_grade.php

3. SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ PO PODÁNÍ INFUZE PŘÍPRAVKU

Doporučení po podání infuze léčivého přípravku Yescarta nebo Tecartus:

- Pacienti musí být prvních 7 dnů po podání infuze denně monitorováni, zda se u nich neobjeví příznaky možného CRS, neurologické příhody a jiné toxicity.
- Ošetřující lékaři mohou zvážit hospitalizaci po dobu prvních 7 dnů po podání infuze nebo při prvních příznacích CRS a/nebo výskytu neurologických příhod.
- Po uplynutí prvních 7 dnů po podání infuze léčivého přípravku Yescarta nebo Tecartus může být pacient dál monitorován dle uvážení ošetřujícího lékaře po dobu dalších minimálně 7 dnů.
- Před propuštěním musí ošetřující lékař dostatečně poučit pacienta a jeho rodinu/pečovatele o příznacích spojených s CRS a neurologických nežádoucích účinků a jak je rychle rozpoznat (viz bod 4. o poučení pacienta).
- Pacienti se musí zdržovat v blízkosti léčebného centra nebo jiného, náležitě proškoleného zdravotnického zařízení, a to po dobu nejméně 2 týdnů po podání infuze, aby mohli být monitorováni, zda se u nich neobjeví příznaky CRS a neurologické nežádoucí účinky.
- Pacienti mají být poučeni, že pokud se u nich objeví jakékoli příznaky CRS nebo neurologických nežádoucích účinků/ICANS, mají ihned navštívit dané léčebné centrum (nebo nejbližší nemocnici, pokud se cestování nepovažuje za bezpečné), kde zhodnotí nutnost hospitalizace a léčby, která zahrnuje podpurnou péči a podání tocilizumabu a/nebo kortikosteroidů.

4. POUČENÍ PACIENTA

Informujte pacienta o rizicích CRS a neurologických nežádoucích účinků. Včasná diagnóza a náležitá léčba CRS a neurologických nežádoucích účinků jsou zásadní pro minimalizaci život ohrožujících komplikací. Připomeňte pacientovi, aby neléčil žádný z těchto příznaků bez souhlasu svého ošetřujícího lékaře. Poučte pacienta, aby okamžitě kontaktoval svého ošetřujícího lékaře a/nebo vyhledal okamžitou zdravotní pomoc, pokud se u něj objeví příznaky spojené s CRS a/nebo neurologickými nežádoucími účinky včetně ICANS, které zahrnují:

- horečku (např. teplota nad 38 °C),
- dechové potíže,
- zimnici nebo třesavku,
- zmatenost,
- sníženou úroveň vědomí,
- záchvaty,
- třes,
- závratě nebo točení hlavy,
- silnou nevolnost, zvracení nebo průjem,
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep,
- silnou únavu nebo slabost,
- potíže s mluvením nebo psaním.

Předjte pacientovi nebo jeho pečovateli kartu pacienta pro léčivý přípravek Yescarta nebo Tecartus. Poučte pacienta, aby nosil kartu pacienta neustále při sobě a předložil ji všem zdravotnickým pracovníkům, kteří se podílejí na jeho léčbě.

Po podání infuze léčivého přípravku Yescarta nebo Tecartus se pacienti musí zdržovat v blízkosti léčebného centra nebo jiného, náležitě proškoleného zdravotnického zařízení, a to po dobu nejméně 2 týdnů, aby bylo možno u nich monitorovat příznaky CRS nebo neurologických nežádoucích účinků.

5. POKYNY OHLEDNĚ RIZIKA SEKUNDÁRNÍCH MALIGNIT Z T-LYMFOCYTŮ

U pacientů léčených jedním z léčivých přípravků pro CAR T-buněčnou terapii společnosti Kite se mohou objevit sekundární malignity původem z T-lymfocytů, potenciálně v důsledku inzerční mutagenese, a proto je nutné tyto pacienty celoživotně monitorovat.

Pokud se u pacienta objeví malignita původem z T-lymfocytů, prosím kontaktujte místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci Kite Pharma EU B.V., společnost Gilead Sciences s.r.o., prostřednictvím e-mailu: medinfo.cz@gilead.com, která Vám poskytne pokyny, jak mají být vzorky pacientů odeslány k dalšímu testování.

Společnost Gilead Sciences s.r.o. Vám dále poskytne informace a pokyny týkající se informovaného souhlasu pacienta a toho, které údaje o pacientovi mohou být od Vás požadovány (např. anamnéza, výsledky léčby, výsledky laboratorních vyšetření, histopatologické, cytogenetické výsledky a/nebo výsledky průtokové cytometrie).

Vzorky pacientů mohou zahrnovat:

- krev (mononukleární buňky periferní krve),
- biopsii nádorové tkáně, fixovanou formaldehydem a zalitou v parafínu,
- aspirát kostní dřeně,
- biopsii kostní dřeně fixovanou formaldehydem a zalitou v parafínu,
- DNA extrahovanou ze vzorků krve, nádorové tkáně nebo kostní dřeně.

Tyto vzorky budou testovány za účelem potvrzení, zda byla T-buněčná malignita způsobena inzerční mutagenezí v důsledku léčby jedním z přípravků pro CAR T-buněčnou terapii společnosti Kite.

6. HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). **V hlášení vždy uveďte název a číslo šarže léčivého přípravku.**

Hlášení je možné zasílat pomocí elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL www.sukl.gov.cz/nezadouciucinky nebo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Oddělení farmakovigilance
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

Informace týkající se bezpečnosti obou léčivých přípravků můžete také hlásit zástupci držitele rozhodnutí o registraci, společnosti Gilead Sciences, e-mailem na adresu Safety_FC@gilead.com.

V zájmu hodnocení přínosů a rizik buněčných terapií a následného poregistračního sledování vyzýváme odborníky k zaznamenávání jakýchkoli nežádoucích příhod do příslušných registrů buněčné terapie.

Máte-li nějaké otázky, nebo potřebujete další informace, obraťte se prosím na zástupce držitele rozhodnutí o registraci v České republice, společnost Gilead Sciences s.r.o., e-mail: medinfo.cz@gilead.com, telefonní číslo: +420 910 871 986 nebo +420 910 870 870.

Poznámky

