

Edukační materiál

Yescarta[®] ▼

Disperze pro infuzi
(axicabtagenum ciloleucelum)

Tecartus[®] ▼

Disperze pro infuzi
(brexucabtagenum autoleucelum)

Důležité informace o bezpečnosti
pro minimalizaci rizika syndromu z uvolnění
cytokinů a závažných neurologických nežádoucích
účinků pro zdravotnické pracovníky

▼ 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

PŘEHLED TABULEK	3
PŘEHLED ZKRATEK A DEFINIC	4
1. INDIKACE	5
2. ÚČEL EDUKAČNÍHO MATERIÁLU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY YESCARTA A TECARTUS	5
3. JAK POUŽÍVAT TUTO BROŽURU	6
4. CO JE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK YESCARTA A TECARTUS	6
5. FAKTORY, KTERÉ JE NUTNO ZVÁŽIT PŘED PODÁNÍM LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU YESCARTA NEBO TECARTUS	6
6. POKYNY PRO LÉČBU SYNDROMU Z UVOLNĚNÍ CYTOKINŮ	7
7. POKYNY PRO LÉČBU NEUROLOGICKÝCH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ	11
8. SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ PO PODÁNÍ INFUZE PŘÍPRAVKU YESCARTA	14
9. POUČENÍ PACIENTA	15
10. HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ	16
11. REFERENCE	16

PŘEHLED TABULEK

Tabulka 1.	Příznaky spojené s CRS	7
Tabulka 2.	Stupně závažnosti CRS (bez neurologických nežádoucích účinků)	9
Tabulka 3.	Stupně závažnosti CRS a jeho léčba	10
Tabulka 4.	Příznaky spojené s neurologickými nežádoucími účinky	11
Tabulka 5.	Stupně závažnosti a léčba neurologických nežádoucích účinků	13

PŘEHLED ZKRATEK A DEFINIC

ALL	Akutní lymfoblastická leukemie
BTk	Brutonovy tyrosinkinázy
CNS	Centrální nervový systém
CRS	Syndrom z uvolnění cytokinů
DLBCL	Difuzní velkobuněčný B-lymfom
FL	Folikulární lyfom
HCP	Zdravotnický pracovník
HGBL	„High-grade“ B-buněčný lyfom
HLH/MAS	Hemofagocytující lyfohistiocytóza / syndrom aktivace makrofágů
ICANS	Neurotoxický syndrom související s polékovou aktivací imunitních efektorových buněk
MCL	Lyfom plášťových buněk (Mantle cell lymphoma)
PAC	Karta pacienta
PMBCL	Primární mediastinální velkobuněčný B-lyfom
SPC	Souhrn údajů o přípravku

1. INDIKACE

Přípravek Yescarta (axicabtagenum ciloleucelum) je indikován k léčbě:

- dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a s „high-grade“ B-buněčným lymfomem (HGBL), který relabuje do 12 měsíců po dokončení chemoimunoterapie první linie nebo je na ni refrakterní.
- dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním (DLBCL) a primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL) po dvou nebo více liniích systémové léčby.
- dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem (FL) po třech či více liniích systémové léčby.

Přípravek Tecartus (brexucabtagenum autoleucelum) je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk (MCL) po dvou či více liniích systémové léčby, které zahrnovaly léčbu inhibitorem Brutonovy tyrosinkinázy (BTK) a k léčbě dospělých pacientů ve věku 26 let a starších s relabujícím nebo refrakterním akutním lymfoblastickou leukémií (ALL) z prekursorů B-buněk.

Aktuálně platná 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>.

Přípravek Yescarta (axicabtagenum ciloleucelum) a přípravek Tecartus (brexucabtagenum autoleucelum) byly schváleny Evropskou komisí společně s dalšími opatřeními k minimalizaci rizik zajišťujícím pozitivní poměr rizika a prospěšnosti. Podání přípravku Yescarta nebo Tecartus může vést k závažným, život ohrožujícím či fatálním reakcím, jako je syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) a závažné neurologické nežádoucí účinky, také známé jako neurotoxicý syndrom související s polékovou aktivací imunitních efektorových buněk (ICANS).

Přípravek Yescarta (axicabtagenum ciloleucelum) a přípravek Tecartus (brexucabtagenum autoleucelum), léčivé přípravky pro CAR-T buněčnou terapii společnosti Kite, smí být podávány pouze v nemocnicích a jejich přidružených léčebných centrech s oprávněním k této léčbě a pouze zdravotnickými pracovníky (HCP), kteří byli řádně seznámeni s příslušnými edukačními materiály. Na pracovišti musí být zajištěna přítomnost tocilizumabu. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu výpadku na trhu, který byl oznámen Evropské agentuře pro léčivé přípravky, zajistěte, aby v daném léčebném centru byla k dispozici jiná vhodná dostupná léčba CRS.

Jako součást opatření pro minimalizaci rizik spojených s léčbou těmito dvěma léčivými přípravky pro CAR-T buněčnou terapii společnosti Kite musí daná nemocnice získat příslušné oprávnění pro léčbu před prvním objednáním léčivého přípravku Yescarta nebo Tecartus.

2. ÚČEL EDUKAČNÍHO MATERIÁLU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY YESCARTA A TECARTUS

Tato brožura obsahuje informace o závažných nežádoucích účincích spojených s podáváním jednoho z těchto dvou léčivých přípravků pro CAR-T buněčnou terapii společnosti Kite, a to CRS a závažné neurologické nežádoucí účinky/ICANS, dále pak informace o sledování těchto nežádoucích účinků a hlášení jakýchkoli nežádoucích reakcí. Tento edukační materiál se rovněž zaměřuje na to, jak zvládnout příznaky spojené s CRS a závažnými neurologickými nežádoucími účinky/ICANS. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoli podezřelé nežádoucí účinky. Všichni pacienti nebo jejich pečovatelé musí od svého ošetřujícího lékaře obdržet kartu pacienta, na níž jsou uvedeny informace o příznacích CRS a závažných neurologických nežádoucích účincích/ICANS a o nutnosti hlásit tyto příznaky okamžitě svému ošetřujícímu lékaři. Ošetřující lékaři mají rovněž poučit pacienty, aby nosili kartu pacienta neustále při sobě a ukázali ji všem lékařům, kteří je budou případně léčit.

Podrobnější popis těchto a dalších nežádoucích účinků naleznete v úplné verzi souhrnu údajů o přípravku (SPC) a příbalové informaci pro pacienta přípravku Yescarta a/nebo přípravku Tecartus. Před předepsáním přípravku si prostudujte tuto brožuru. To Vám umožní lépe pochopit jak se tyto dva léčivé přípravky pro CAR-T buněčnou terapii společnosti Kite užívají a pomůže Vám:

- jak rozpoznat závažné nežádoucí účinky, jako jsou CRS a závažné neurologické nežádoucí účinky/ICANS,
- jak tyto nežádoucí účinky vhodným způsobem léčit,
- jak používat kartu pacienta,
- jak zajistit, aby byly nežádoucí účinky dostatečně a náležitě hlášeny.

Informace v této brožuře poskytnuté společností Kite (Gilead Sciences s.r.o.), dále jen Kite, jsou určeny zdravotnickým pracovníkům, kteří se podílejí na léčbě pacientů jedním ze dvou léčivých přípravků pro CAR-T buněčnou terapii společnosti Kite. Potřebujete-li další výtisky karty pacienta, obraťte se prosím na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR, společnost Gilead Sciences s.r.o, medinfo.cz@gilead.com. Pro získání dalších informací si přečtěte také SPC léčivého přípravku Yescarta a/nebo Tecartus.

Tyto léčivé přípravky podléhají dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. K nahlášení nežádoucího účinku spojeného s užíváním jednoho ze dvou léčivých přípravků pro CAR-T buněčnou terapii společnosti Kite prosím kontaktujte Státní ústav pro kontrolu léčiv (viz bod 10.).

3. JAK POUŽÍVAT TUTO BROŽURU

Tato brožura Vám pomůže:

- rozpoznat pacienty s CRS nebo závažnými neurologickými nežádoucími účinky/ICANS,
- vyloučit alternativní příčiny hlášených příznaků,
- určit stupeň závažnosti CRS nebo závažných neurologických nežádoucích účinků/ICANS,
- zajistit příslušnou léčbu CRS nebo závažných neurologických nežádoucích účinků/ICANS podle stupně jejich závažnosti, tak jak je uvedeno níže.

4. CO JE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK YESCARTA NEBO TECARTUS

Léčivé přípravky Yescarta a Tecartus jsou imunoterapeutické přípravky vyrobené z geneticky modifikovaných autologních T-buněk, které se vážou na nádorové buňky a normální B-buňky exprimující povrchový antigen CD19. Po navázání anti-CD19 chimérického antigenního receptoru T-buňky na cílové buňky exprimující CD19 se aktivují kostimulační domény CD28 a CD3-zeta downstream signální kaskády, což vede k aktivaci T-buněk, jejich proliferaci, získání efektorových funkcí a k sekreci zánětlivých cytokinů a chemokinů. Tato kaskáda vede k apoptóze a nekróze cílových buněk exprimujících CD19.

5. FAKTORY, KTERÉ JE NUTNO ZVÁŽIT PŘED PODÁNÍM LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU YESCARTA NEBO TECARTUS

- Jako součást opatření pro minimalizaci rizik spojených s léčbou těmito dvěma léčivými přípravky pro CAR-T buněčnou terapii společnosti Kite musí daná nemocnice získat příslušné oprávnění k léčbě před prvním objednáním léčivého přípravku Yescarta nebo Tecartus. Součástí procesu získání oprávnění k léčbě je i proškolení zdravotnických pracovníků pomocí těchto edukačních materiálů; léčebné centrum je zodpovědné za zajištění proškolení příslušných zaměstnanců.
- Oba léčivé přípravky pro CAR-T buněčnou terapii společnosti Kite smí být podávány pouze v léčebných centrech s oprávněním k této léčbě. Tato nemocnice musí před podáním infuze léčivého přípravku Yescarta nebo Tecartus zajistit dostupnost alespoň 1 dávky tocilizumabu (inhibitor receptoru interleukinu-6) pro každého léčeného pacienta pro případnou léčbu CRS. Léčebné centrum musí mít k dispozici další dávku tocilizumabu do 8 hodin od podání předcházející dávky. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu

výpadku na trhu, který byl oznámen Evropské agentuře pro léčivé přípravky, zajistěte, aby v daném léčebném centru byla k dispozici jiná vhodná dostupná léčba CRS.

- Pacienti mají být prvních 10 dnů po podání infuze léčivého přípravku Yescarta nebo Tecartus denně sledováni, zda se u nich neobjeví příznaky CRS, neurologické nežádoucí účinky či jiné toxicity. Lékaři mají zvážit hospitalizaci po dobu prvních 10 dnů po podání infuze léčivého přípravku Yescarta nebo Tecartus nebo při prvních příznacích CRS a/nebo neurologických příhod. Po uplynutí prvních 10 dnů po podání infuze léčivého přípravku Yescarta nebo Tecartus je pacient sledován dle uvážení lékaře.
- Je doporučeno, aby od druhého týdne po podání infuze ošetřující lékař či jiný zdravotnický pracovník podílející se na léčbě každý týden zatelefonoval pacientovi.
- Pacienti mají být poučeni, aby se zdržovali v blízkosti nemocnice s oprávněním k této léčbě (ve vzdálenosti nejvýše 2 hodiny cesty), a to po dobu nejméně 4 týdnů po podání infuze.
- Organizace European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) provozuje registr pro následné sledování pacientů, kterým byl podán léčivý přípravek Yescarta nebo Tecartus. Další informace získáte na adrese: registryhelpdesk@ebmt.org.
 - Cílem tohoto registru je sbírat a shromažďovat dlouhodobé údaje o léčivých přípravcích Yescarta a Tecartus. Tyto údaje jsou důležité, protože umožňují pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik těchto léčivých přípravků.
 - Nahlášení údajů do tohoto registru nenahrazuje povinnost spontánně hlásit nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

Vzhledem k rizikům souvisejícím s léčbou přípravky pro CAR-T buněčnou terapii společnosti Kite je nutné podání infuze odložit, pokud se u pacienta objeví některý z následujících stavů:

- Přetrvávající závažné nežádoucí účinky (zejména plicní reakce, kardiovaskulární reakce nebo hypotenze) včetně závažných nežádoucích účinků z předcházející chemoterapie.
- Aktivní nekontrolovaná infekce nebo zánětlivé onemocnění.
- Aktivní reakce štěpu proti hostiteli (graft-versus-host disease).

Přípravky Yescarta a Tecartus se nesmí pacientům podávat až do doby, než jsou tyto stavy vyřešeny.

6. POKYNY PRO LÉČBU SYNDROMU Z UVOLNĚNÍ CYTOKINŮ

Tabulka 1. Příznaky spojené s CRS

CRS	
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

Zkratky: CRS = syndrom z uvolnění cytokinů.

Léčivý přípravek Yescarta

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

Ve studii ZUMA-1 a ZUMA-7 se CRS vyskytl u 92 % pacientů. U osmi procent (8 %) pacientů došlo k výskytu CRS stupně 3 nebo vyššího (závažný, život ohrožující a fatální). Medián doby do nástupu byl 3 dny (rozmezí: 1 až 12 dnů) a medián trvání byl 7 dnů (rozmezí: 2 až 58 dnů). Devadesát devět procent (99 %) pacientů se z CRS zotavilo.

Ve studii ZUMA-5 se CRS vyskytl u 77 % pacientů. U šesti procent (6 %) pacientů se vyskytl CRS stupně 3 nebo vyššího stupně (závažný, život ohrožující a fatální). Medián doby do nástupu byl 4 dny (rozmezí: 1 až 11 dnů) a medián trvání byl 6 dnů (rozmezí: 1 až 27 dnů). Devadesát devět procent (99 %) pacientů se z CRS zotavilo.

Nejčastější nežádoucí účinky (≥ 20 %), které mohou být spojené s CRS, zahrnovaly pyrexii (89 %), hypotenzi (50 %), tachykardii (47 %), zimnici (30 %) a hypoxii (24 %). Závažné nežádoucí účinky, které mohou být spojeny s CRS, zahrnovaly pyrexii (12 %), hypotenzi (5 %), hypoxii (3 %), arytmií (3 %), srdeční selhání (2 %), únavu (2 %), bolest hlavy (2 %), tachykardii (2 %), srdeční zástavu (1 %), dyspnoe (1 %) a tachypnoe (1 %).

Léčivý přípravek Tecartus

CRS se vyskytl u 91 % pacientů. U dvaceti procent (20 %) pacientů došlo k výskytu CRS stupně 3 nebo vyššího (závažný nebo život ohrožující). Medián doby do nástupu byl 3 dny (rozmezí: 1 až 13 dnů) a medián trvání byl 9 dnů (rozmezí: 1 až 63 dnů). Devadesát sedm (97 %) procent pacientů se z CRS zotavilo. Nejčastějšími známkami nebo příznaky spojenými s CRS u pacientů, u nichž došlo ke vzniku CRS byly pyrexie (94 %), hypotenze (64 %), hypoxie (32 %), zimnice (31 %), tachykardie (27 %), sinusová tachykardie (23 %), bolest hlavy (22 %), únava (16 %) a nauzea (13 %). Závažné nežádoucí účinky, které mohou být spojeny s CRS, zahrnovaly hypotenzi (22 %), pyrexii (15 %), hypoxii (9 %), tachykardii (3 %), dyspnoe (2 %) a sinusovou tachykardii (2 %).

Léčivé přípravky Yescarta a Tecartus

Závažné nežádoucí účinky, které mohou být spojeny s CRS jsou akutní poškození ledvin, fibrilace síní, ventrikulární tachykardie, srdeční zástava, srdeční selhání, syndrom kapilárního úniku, hypotenze, hypoxie, pyrexie, dyspnoe a hemofagocytující lymfohistiocytóza/syndrom aktivace makrofágů (HLH/MAS).

Pacienti mají být prvních 10 dnů po podání infuze léčivého přípravku Yescarta nebo Tecartus denně sledováni, zda se u nich neobjeví příznaky CRS, neurologické nežádoucí účinky či jiné toxicity. Lékaři mají zvážit hospitalizaci po dobu prvních 10 dnů po podání infuze nebo při prvních příznacích CRS a/nebo neurologických příhod. Po uplynutí prvních 10 dnů od podání infuze je pacient sledován dle uvážení lékaře. Pacienti musí být poučeni, aby se zdržovali v blízkosti nemocnice s oprávněním k této léčbě (ve vzdálenosti nejvýše 2 hodiny cesty), a to po dobu nejméně 4 týdnů po podání infuze.

Tyto dva léčivé přípravky pro CAR-T buněčnou terapii společnosti Kite se nesmí podávat pacientům s aktivními infekcemi nebo zánětlivým onemocněním až do doby, než jsou tyto stavy vyřešeny. Stanovení diagnózy CRS vyžaduje vyloučení jiných možných příčin systémové zánětlivé odpovědi, včetně infekce. V případě febrilní neutropenie má být pacient vyšetřen na infekci a léčen širokospektrálními antibiotiky, podáním tekutin a další podpůrnou léčbou dle zdravotní indikace.

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. HLH/MAS se projevuje podobnými příznaky jako CRS. U pacientů se závažným nebo na léčbu nereagujícím CRS je třeba zvážit vyšetření na HLH/MAS.

Pacienti, u kterých dojde k CRS stupně 2 nebo vyšší (např. hypotenze neodpovídající na podání tekutin nebo hypoxie vyžadující podání kyslíku), musí být monitorováni s použitím kontinuálního telemetrického sledování srdce a pulzní

oxymetrie. U pacientů, u kterých dojde k závažnému CRS, zvažte provedení echokardiogramu pro posouzení srdeční funkce. U závažného nebo život ohrožujícího CRS zvažte podpůrnou terapii na jednotce intenzivní péče.

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.

Existují léčebné postupy ke zmírnění některých příznaků CRS u pacientů léčených jedním z léčivých přípravků pro CAR-T buněčnou terapii společnosti Kite (další podrobnosti viz tabulka 3).

V tabulce 2 jsou popsány stupně CRS dle Leeových kritérií*:

Tabulka 2. Stupně závažnosti CRS (bez neurologických nežádoucích účinků)

Stupeň dle Leea	Příznaky
Stupeň 1	Příznaky vyžadují pouze symptomatickou léčbu (např. horečka, nauzea, únava, bolest hlavy, myalgie, malátnost)
Stupeň 2	Příznaky vyžadují středně intenzivní intervenci a reagují na ni Potřeba kyslíku < 40 % FiO ₂ nebo hypotenze reagující na podání tekutin nebo nízké dávky jednoho vazopresoru nebo orgánová toxicita stupně 2
Stupeň 3	Příznaky vyžadují intenzivní intervenci a reagují na ni Potřeba kyslíku ≥ 40 % FiO ₂ nebo hypotenze vyžadující vysokou dávku vazopresoru nebo několik vazopresorů nebo orgánová toxicita stupně 3 nebo zvýšení hladiny transamináz stupně 4
Stupeň 4	Život ohrožující příznaky Nutnost ventilační podpory nebo CVVHD nebo orgánová toxicita stupně 4 (vyjma zvýšení hladiny transamináz)

* {Lee 2014}

Zkratky: CRS = syndrom z uvolnění cytokinů; CVVHD = kontinuální venovenózní hemodialýza.

Tabulka 3. Stupně závažnosti CRS a jejich léčba

Stupeň CRS ^a	Podpůrná péče	Tocilizumab ^b	Kortikosteroidy	Návazné kroky
Stupeň 1				
Příznaky vyžadují pouze symptomatickou léčbu (např. horečka, nevolnost, únava, bolest hlavy, myalgie, malátnost).	- Standardní podpůrná péče. - Pečlivě sledujte neurologický stav.	Neaplikuje se.	Neaplikuje se.	Bez zlepšení do 24 hodin: Tocilizumab 8 mg/kg i.v. po dobu 1 hodiny (nesmí přesáhnout 800 mg).
Stupeň 2				
- Příznaky vyžadují středně intenzivní intervenci a reagují na ni. - Potřeba kyslíku < 40 % FiO₂ nebo hypotenze reagující na podání tekutin či nízké dávky jednoho vazopresoru nebo orgánová toxicita stupně 2.	- Kontinuální srdeční telemetrie a pulzní oxymetrie dle indikace. - Bolus i.v. tekutin při hypotenzi podáním 0,5 až 1,0 l izotonických tekutin. - Podpora vazopresorem při hypotenzi nereagující na i.v. tekutiny. - Doplňkový kyslík dle indikace.	- Tocilizumab 8 mg/kg i.v. po dobu 1 hodiny (nesmí přesáhnout 800 mg). - Pokud nedojde ke zlepšení stavu po podání i.v. tekutiny nebo zvýšení přísunu doplňkového kyslíku opakujte podání tocilizumabu každých 8 hodin podle potřeby; maximálně 3 dávky během 24 hodin, celkem maximálně 4 dávky. Pokud nenastane klinické zlepšení příznaků CRS, nebo pokud nedojde k odpovědi na druhou nebo další dávky tocilizumabu, zvažte další možné postupy v léčbě CRS. Pokud nastane zlepšení, tocilizumab vysadte.	Nedojde-li do 24 hodin od zahájení podávání tocilizumabu ke zlepšení, postupujte dle pokynů pro stupeň 3.	Zlepšení - Postupujte dle kroků uvedených výše. - Pokud bylo zahájeno podávání kortikosteroidů: Pokračujte v používání kortikosteroidů, dokud nežádoucí účinek nedosáhne stupně 1 nebo nevymizí, poté dávku postupně snižujte. Bez zlepšení - Postupujte dle kroků níže.
Stupeň 3				
- Příznaky vyžadují intenzivní intervenci a reagují na ni. - Potřeba kyslíku ≥ 40 % FiO₂ nebo hypotenze vyžadující vysokou dávku vazopresoru nebo několik vazopresorů nebo orgánová toxicita stupně 3 nebo zvýšení hladiny transamináz stupně 4.	Léčba na jednotce intenzivní péče.	Podle stupně 2.	Methylprednisolon 1 mg/kg i.v. 2× denně nebo ekvivalentní množství dexamethasonu (např. 10 mg IV každých 6 hodin).	Zlepšení - Postupujte dle kroků uvedených výše. - Pokračujte v používání kortikosteroidů, dokud nežádoucí účinek nedosáhne stupně 1 nebo nevymizí, poté dávku postupně snižujte. Bez zlepšení - Postupujte dle kroků níže.

Stupeň CRS ^a	Podpůrná péče	Tocilizumab ^b	Kortikosteroidy	Návazné kroky
Stupeň 4				
- Život ohrožující příznaky. - Nutnost ventilační podpory nebo CVVHD. - Orgánová toxicita stupně 4 (vyjma transaminitidy).	- Dle stupně 3. - Může být nutná mechanická ventilace a/nebo náhrada funkce ledvin.	Dle stupně 2.	Vysokodávkové kortikosteroidy: methylprednisolon 1 000 mg/den i.v. po dobu 3 dnů.	Zlepšení - Postupujte dle kroků uvedených výše. - Pokračujte v používání kortikosteroidů, dokud nežádoucí účinek nedosáhne stupně 1 nebo nevymizí, poté dávku postupně snižujte. Bez zlepšení - Zvažte přidání alternativních imunopresiv.

^a {Lee 2014}

^b Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu výpadku na trhu, který byl oznámen Evropské agentuře pro léčivé přípravky, zajistěte, aby v daném léčebném centru byla k dispozici jiná vhodná dostupná léčba CRS.

Zkratky: CRS = syndrom z uvolnění cytokinů; CVVHD = kontinuální venovenózní hemodialýza; IV = intravenózně.

7. POKYNY PRO LÉČBU NEUROLOGICKÝCH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Tabulka 4. Příznaky spojené s neurologickými nežádoucími účinky

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	

Léčivý přípravek Yescarta

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

Ve studii ZUMA-1 a ZUMA-7 se neurologické nežádoucí účinky vyskytovaly u 63 % pacientů. U dvaceti pěti procent (25 %) pacientů došlo k nežádoucím účinkům stupně 3 nebo vyššího (závažné, život ohrožující). Neurologické toxicity se vyskytly během prvních 7 dnů infuze u 75 % pacientů. Medián doby do nástupu činil 6 dnů (rozmezí: 1 až 133 dnů). Medián trvání činil 10 dnů, k vyřešení došlo během 3 týdnů po infuzi u 66 % pacientů.

Ve studii ZUMA-5 se neurologické nežádoucí účinky vyskytly u 57 % pacientů. U šestnácti procent (16 %) pacientů došlo k nežádoucím účinkům stupně 3 nebo vyššího (závažné nebo život ohrožující). Neurologické toxicity se vyskytly během prvních 7 dnů po infuzi u 65 % pacientů. Medián doby do nástupu byl 7 dnů (rozmezí: 1 až 177 dnů). Medián trvání byl 14 dnů, k odeznění došlo během 3 týdnů po infuzi u 60 % pacientů.

Nejčastější (≥ 5 %) neurologické nežádoucí účinky zahrnovaly encefalopatii (51 %), tremor (28 %) a delirium (14 %). Závažné neurologické nežádoucí účinky hlášené u pacientů zahrnovaly encefalopatii (18 %), tremor (2 %), delirium (2 %), hemiparézu (1 %) a epileptický záchvat (1 %).

Další neurologické nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických hodnoceních méně často a jednalo se o dysfagii (3 %), myelitidu (0,2 %) a kvadruplegii (0,2 %).

Nežádoucí účinky hlášené v postmarketingovém sledování zahrnují status epilepticus (0,3 %), otok míchy a ICANS.

Léčivý přípravek Tecartus

Neurologické nežádoucí účinky se vyskytly u 69 % pacientů. U třiceti dvou procent (32 %) pacientů došlo k nežádoucím účinkům stupně 3 nebo vyššího (závažné nebo život ohrožující). Medián doby do nástupu byl 7 dnů (rozmezí 1 až 262 dnů). Z neurologických příhod se zotavilo 113 z 125 pacientů (90,4 %), přičemž medián trvání byl 12 dnů (rozsa 1 až 708 dnů). U tří pacientů docházelo k neurologickým příhodám v době jejich úmrtí, včetně jednoho pacienta s hlášenou příhodou závažné encefalopatie a jiného pacienta s hlášenou příhodou závažného stavu zmatenosti. Zbývající nevyřešené neurologické příhody byly stupně 2. Devadesát tři procent všech léčených pacientů utrpělo první CRS nebo neurologickou příhodu během prvních 7 dnů po infuzi přípravku Tecartus.

Nejčastější neurologické nežádoucí účinky zahrnovaly třes (32 %), stav zmatenosti (27 %), encefalopatii (27 %), afázii (21 %) a agitovanost (11 %) u pacientů, jímž byl podáván přípravek Tecartus. ICANS byl v klinických studiích hlášen jako závažný neurologický nežádoucí účinek v nízké frekvenci (2 %). ICANS pozorovaný v klinických studiích byl uváděn jako nežádoucí účinek encefalopatie. U pacientů léčených přípravkem Tecartus se vyskytly závažné případy otoku mozku, které mohou být smrtelné.

ICANS byl hlášen po uvedení na trh v kontextu s neurologickou toxicitou.

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. Pacienti musí být po podání infuze sledováni v nemocnici s oprávněním k léčbě nejméně denně po dobu 10 dnů, zda se u nich neobjeví příznaky neurologické toxicity/ICANS. Po uplynutí prvních 10 dnů po podání infuze je pacient sledován dle uvážení lékaře.

Pacienti, u kterých dojde k výskytu neurologické toxicity stupně 2 nebo vyššího, musí být monitorováni s použitím kontinuálního telemetrického sledování srdce a pulzní oxymetrie. U závažné nebo život ohrožující neurologické toxicity zvažte podpůrnou terapii na jednotce intenzivní péče. Existují léčebné postupy ke zmírnění neurologických nežádoucích účinků u pacientů léčených jedním z léčivých přípravků pro CAR-T buněčnou terapii společnosti Kite (další podrobnosti viz tabulka 5). Pacienti musí být poučeni, aby se zdržovali v blízkosti nemocnice s oprávněním k této léčbě (ve vzdálenosti nejvýše 2 hodiny cesty), a to po dobu nejméně 4 týdnů po podání infuze za účelem sledování příznaků neurologických nežádoucích účinků. Poučte pacienty, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví jakékoli příznaky neurologické toxicity/ICANS.

Tabulka 5. Stupně závažnosti a léčba neurologických nežádoucích účinků/ICANS

Neurologický nežádoucí účinek (Vyhodnocení stupně dle CTCAE 4.03)	Podpůrná péče	Souběžné CRS ^c	Bez souběžného CRS ^d	Návazné kroky
Stupeň 1				
Příklady zahrnují: - Somnolence – mírná ospalost - Zmatenost – mírná dezorientace - Encefalopatie – mírně omezující běžné denní činnosti (ADL) - Dysfázie – nenarušená schopnost komunikovat	- Standardní podpůrná péče - Pečlivě sledujte neurologický stav - Zvažte podání profylaktické nesesedativní antiepileptické medikace, např. levetiracetamu	Nevztahuje se	Nevztahuje se	Bez zlepšení Pokračujte v podpůrné péči
Stupeň 2				
Příklady zahrnují: - Somnolence – středně závažná, omezující instrumentální ADL - Zmatenost – středně závažná dezorientace - Encefalopatie – omezující instrumentální ADL - Dysfázie – středně závažná, narušující schopnost spontánně komunikovat - Záchvat(y)	- Kontinuální srdeční telemetrie a pulzní oxymetrie dle indikace - Pečlivě sledujte neurologický stav pomocí obvyklých neurologických vyšetření zahrnujících vyšetření očního pozadí oftalmoskopem, měřením hloubky bezvědomí a stupeň vědomí. Zvažte konzultaci neurologa. - Proveďte zobrazení mozku (např. MRI), EEG a lumbální punkci (s měřením otevíracího tlaku (opening pressure)), nejsou-li kontraindikace. - Zvažte podání profylaktické nesesedativní, antiepileptické medikace např. levetiracetamem	- Tocilizumab 8 mg/kg i.v. po dobu 1 hodiny (nesmí přesáhnout 800 mg) - Opakujte podání tocilizumabu každých 8 hodin podle potřeby, pokud stav nereaguje na i.v. tekutiny nebo zvýšení přísunu doplňkového kyslíku; maximálně 3 dávky během 24 hodin. Maximálně celkem 4 dávky, pokud nenastane klinické zlepšení příznaků CRS. - Pokud nedojde ke zlepšení příznaků v období 24 hodin od zahájení podávání tocilizumabu, podávejte dexamethason^a 10 mg i.v. každých 6 hodin. Pokud dojde ke zlepšení, tocilizumab vysadte.	Dexamethason v dávce 10 mg i.v. každých 6 hodin.	Zlepšení - Postupujte, jak je uvedeno výše - Pokračujte v podávání dexamethasonu, dokud příhoda nedosáhne stupně 1 nebo nižšího, pak postupně snižujte Bez zlepšení - Postupujte dle kroků níže

Neurologický nežádoucí účinek (Vyhodnocení stupně dle CTCAE 4.03)	Podpůrná péče	Souběžné CRS ^c	Bez souběžného CRS ^d	Návazné kroky
Stupeň 3				
Příklady zahrnují: - Somnolence – otupělost nebo stupor - Zmatenost – závažná dezorientace - Encefalopatie – omezující personální ADL - Dysfázie – závažné receptivní nebo expresivní charakteristiky, narušující schopnost číst, psát nebo srozumitelně komunikovat	- Podle stupně 2 - Léčba na jednotce intenzivní péče	- Podávejte tocilizumab dle stupně 2 - Navíc podejte dexamethason 10 mg i.v. a dávku opakujte každých 6 hodin.^a	Dexamethason v dávce 10 mg i.v. každých 6 hodin.^a	Zlepšení - Postupujte, jak je uvedeno výše - Pokračujte v podávání dexamethasonu, dokud příhoda nedosáhne stupně 1 nebo nižšího, pak postupně snižujte Bez zlepšení - Postupujte dle kroků níže
Stupeň 4				
- Život ohrožující následky - Indikována urgentní intervence - Nutnost mechanické ventilace - Zvažte možnou přítomnost otoku mozku	- Dle stupně 3 - Mechanická ventilace může být nutná	- Podávejte tocilizumab dle stupně 2 - Navíc podejte methylprednisolon^b v dávce 1000 mg i.v. denně a pokračujte v podávání methylprednisolonu v dávce 1000 mg i.v. po dobu 3 dnů	Podávejte methylprednisolon^b 1 000 mg/den i.v. po dobu 3 dnů	Zlepšení - Postupujte, jak je uvedeno výše - Pokračujte v podávání methylprednisolonu, dokud příhoda nedosáhne stupně 1 nebo nižšího, pak postupně snižujte dávku Bez zlepšení - Zvažte alternativní imunosupresiva

^a Nebo ekvivalentní dávka methylprednisolonu (1 mg/kg)

^b Ekvivalentní dávka dexamethasonu je 188 mg/den

^c Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu výpadku na trhu, který byl oznámen Evropské agentuře pro léčivé přípravky, zajistěte, aby v daném léčebném centru byla k dispozici jiná vhodná dostupná léčba CRS.

^d Bez souběžného CRS: tocilizumab není indikován.

Zkratky: ADL = index aktivity během běžné denní činnosti; CRS = Syndrom z uvolnění cytokinů; CTCAE = společná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky; EEG = elektroencefalogram; ICANS = neurotoxický syndrom související s polékovou aktivací imunitních efektorových buněk; IV = intravenózně; MRI = magnetická rezonance.

8. SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ PO PODÁNÍ INFUZE LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU YESCARTA NEBO TECARTUS

Doporučení po podání infuze léčivého přípravku Yescarta nebo Tecartus:

- Pacienti musí být prvních 10 dnů po podání infuze denně sledováni, zda se u nich neobjeví příznaky možného CRS, neurologické nežádoucí účinky a jiné toxicity.

- Lékaři mají zvážit hospitalizaci po dobu prvních 10 dnů po podání infuze nebo při prvních příznacích CRS a/nebo neurologických nežádoucích účinků.
- Pacienti musí být poučeni, aby se zdržovali v blízkosti nemocnice s oprávněním k této léčbě (ve vzdálenosti nejvýše 2 hodiny cesty), aby mohli být sledováni, zda se u nich neobjeví příznaky CRS a neurologické nežádoucí účinky.
- Ošetřující lékař či jiný zdravotnický pracovník podílející se na léčbě má každý týden pacientovi telefonovat, zda se u něj neobjevují příznaky CRS a neurologické nežádoucí účinky.
- Pacienti mají být poučeni, že pokud se u nich objeví jakékoli příznaky CRS nebo neurologických nežádoucích účinků, mají ihned navštívit dané léčebné centrum (nebo nejbližší nemocnici, pokud se cestování nepovažuje za bezpečné), kde zhodnotí nutnost hospitalizace a léčby, která zahrnuje podpůrnou péči a užívání tocilizumabu a/nebo kortikosteroidů.

Níže uvedený kontrolní seznam má ošetřujícímu lékaři či jinému zdravotnickému pracovníkovi podílejícímu se na léčbě pomoci vyhodnotit při týdenních telefonátech stav pacienta. Tento seznam není vyčerpávající. Na základě níže uvedených odpovědí ošetřující lékař dle svého uvážení pozve pacienta k vyšetření.

OBEČNÉ	ANO	NE
Máte horečku?		
Máte zimnici?		
Trpíte nevolností nebo zvracením?		
Máte potíže se spánkem?		
Máte problémy zůstat vzhůru?		
Máte závratě nebo jdou na vás mdloby?		
Máte bolesti hlavy?		
Pociťujete ztrátu rovnováhy nebo koordinace?		
Máte obtíže při mluvení nebo se zajíkáte?		
Jste zmatený/zmatená nebo dezorientovaný/dezorientovaná?		
Vyskytují se u vás neobvyklé pohyby těla?		
Točí se vám hlava, když vstanete?		
Máte potíže s porozuměním číslům nebo počítáním?		
Máte potíže se psaním?		
Vyskytuje se u vás dušnost nebo zrychlený dech?		
Máte potíže s dýcháním?		
Máte bušení srdce?		
Jste unavenější než před infuzí léčivého přípravku Yescarta nebo Tecartus?		

9. 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 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, 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.

Předějte 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 pacientům doporučte, aby se zdržovali v blízkosti nemocnice s oprávněním k této léčbě (ve vzdálenosti nejvýše 2 hodiny cesty), a to po dobu nejméně 4 týdnů, aby bylo možno sledovat příznaky CRS nebo neurologických nežádoucích účinků.

10. 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, vždy uveďte obchodní název léčivého přípravku a číslo šarže.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz.

Informace týkající se bezpečnosti přípravku můžete také hlásit zástupci držitele rozhodnutí o registraci v ČR, společnosti Gilead Sciences s.r.o., buď e-mailem na adresu: drugsafety.czech@gilead.com, nebo telefonicky na číslo: +420 910 871 986.

V zájmu hodnocení přínosů a rizik buněčných terapií a následného poregistračního sledování vyzýváme odborníky k zaznamenávání jakýchkoli nežádoucích příhod (AE) do příslušných registrů buněčné terapie (viz bod 5).

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

11. REFERENCE

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

POZNÁMKY

POZNÁMKY

