

Kymriah® $1,2 \times 10^6$ – 6×10^8 komórek dyspersja do infuzji dożylniej (tisagenlecleucel)

Materiał szkoleniowy dla fachowego personelu medycznego
dotyczący produktu Kymriah

Produkt leczniczy Kymriah i wskazania terapeutyczne

Produkt leczniczy Kymriah jest immunologiczną terapią komórkową zawierającą tisagenlecleucel, autologiczne limfocyty T zmodyfikowane genetycznie w warunkach *ex vivo* przy użyciu wektora lentiwirusowego kodującego chimeryczny receptor antygenowy anty-CD19 (CAR).

Produkt leczniczy Kymriah jest wskazany w leczeniu:

- Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.
- Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.
- Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Materiały przekazywane osobom z fachowego personelu medycznego i pacjentom

Wymienione niżej materiały wchodzą w skład pakietu informacyjnego dla osób z fachowego personelu medycznego:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL)
- Materiał edukacyjny: materiał szkoleniowy dla aptek/laboratoriów terapii komórkowych/ ośrodków wykonujących infuzję leku
- Materiał edukacyjny: materiał szkoleniowy dla fachowego personelu medycznego

Wymienione niżej materiały wchodzą w skład pakietu informacyjnego dla pacjentów:

- Ulotka dołączona do opakowania
- Karta ostrzegawcza pacjenta
 - Pacjent powinien zawsze nosić Kartę ostrzegawczą pacjenta przy sobie i okazywać ją każdej osobie z fachowego personelu medycznego prowadzącej jego leczenie
- Materiał edukacyjny: Ulotka edukacyjna dla pacjenta
 - Zawiera wskazówki dla pacjenta i informacje dla lekarza prowadzącego

Plan Zarządzana Ryzykiem (RMP) związanym z produktem KYMRIAHA: najważniejsze informacje dotyczące dodatkowych środków minimalizacji ryzyka

Cele Programu Kontrolowanej Dystrybucji:

- Zmniejszenie zagrożeń dla bezpieczeństwa związanych z leczeniem produktem Kymriah poprzez zapewnienie, aby szpitale i powiązane z nimi ośrodki wydające produkt Kymriah do infuzji były ośrodkami specjalnie kwalifikowanymi przez firmę Novartis
- Produkt leczniczy Kymriah będzie dostarczany wyłącznie do szpitali i powiązanych z nimi ośrodków, które zostały kwalifikowane i tylko w sytuacji, gdy osoby z fachowego personelu medycznego zaangażowane w leczenie pacjenta ukończyły program edukacyjny oraz posiadają natychmiastowy dostęp do tocilizumabu w ośrodku; w wyjątkowym przypadku, gdy tocilizumab nie będzie dostępny z powodu braku wymienionego w katalogu niedoborów Europejskiej Agencji Leków, ośrodek prowadzący leczenie musi mieć dostęp do odpowiednich alternatywnych środków zamiast tocilizumabu w celu leczenia zespołu uwalniania cytokin (CRS)

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) związanym z produktem Kymriah: najważniejsze informacje dotyczące dodatkowych środków minimalizacji ryzyka (ciąg dalszy)

Cele programu edukacyjnego:

- **Materiał szkoleniowy dla aptek/laboratoriów terapii komórkowych/ośrodków wykonujących infuzję leku**
 - Przekazanie informacji dotyczących odbioru, przechowywania, postępowania, rozmrażania i przygotowywania produktu leczniczego Kymriah do infuzji, w celu ograniczenia zmniejszenia żywotności komórek w produkcie leczniczym Kymriah spowodowanego niewłaściwym postępowaniem z produktem i w konsekwencji potencjalnego wpływu na skuteczność/bezpieczeństwo stosowania produktu
- **Materiał szkoleniowy dla fachowego personelu medycznego:**
 - Zmniejszenie ryzyka związanego z ciężkim lub zagrażającym życiu CRS i zdarzeniami neurologicznymi dzięki zapewnieniu, że osoby przepisujące, wydające i podające produkt leczniczy Kymriah są świadome sposobów postępowania z zagrożeniami związanymi z CRS i zdarzeniami neurologicznymi
 - Poinformowanie o zgłaszaniu zdarzeń niepożądanych (AE) we właściwym rejestrze dotyczącym terapii komórkowej, przy jednoczesnym zachęcaniu do spontanicznego zgłaszania tego samego AE (tych samych AE), w sytuacji podejrzenia związku przyczynowego z produktem Kymriah, do firmy Novartis lub lokalnych organów opieki zdrowotnej
 - Poinformowanie pacjentów/opiekunów o:
 - Przypadkach, gdy produkt leczniczy Kymriah nie może zostać wytworzony i nie można wykonać infuzji lub parametry wytworzonego produktu końcowego mieszczą się poza specyfikacją (ang. *Out-of-specification*, OOS)
 - Potencjalnej potrzebie zastosowania chemioterapii pomostowej oraz ryzyku progresji choroby w czasie wytwarzania leku, oprócz zagrożeń związanych z CRS i ze zdarzeniami neurologicznymi oraz działań, jakie należy podjąć

AE, zdarzenie niepożądane (ang. *Adverse Event*); **CRS**, zespół uwalniania cytokin (ang. *Cytokine Release Syndrome*)

Plan Zarządzana Ryzykiem (RMP) związanym z produktem Kymriah: najważniejsze informacje dotyczące dodatkowych środków minimalizacji ryzyka (ciąg dalszy)

Cele programu edukacyjnego (ciąg dalszy):

• Ulotka edukacyjna dla pacjentów

- Uświadomienie pacjentom, że są przypadki, gdy produkt leczniczy Kymriah nie może być wytworzony i podany w infuzji lub gdy parametry produktu końcowego mieszczą się poza specyfikacją (ang. *Out-of-specification*, OOS)
- Poinformowanie pacjentów o potencjalnej potrzebie zastosowania chemioterapii pomostowej, powiązanych działaniach niepożądanych i ryzyku progresji choroby w czasie wytwarzania produktu leczniczego Kymriah
- Pouczenie pacjentów/opiekunów o zagrożeniach związanych z CRS i toksycznymi działaniami neurologicznymi, a także kiedy zgłaszać się po pomoc medyczną
- Poinformowanie o wymogach związanych z monitorowaniem i możliwości hospitalizacji po infuzji produktu leczniczego Kymriah

Przyczyny opóźnienia leczenia produktem Kymriah®

Należy opóźnić infuzję produktu leczniczego Kymriah, jeśli u pacjenta występują:

Nieustępujące ciężkie działania niepożądane (zwłaszcza działania dotyczące płuc, serca lub hipotensja) będące skutkiem wcześniejszych chemioterapii

Czynne, niekontrolowane zakażenie

Aktywna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD)

Istotne kliniczne pogorszenie obciążenia białaczką lub szybka progresja chłoniaka po chemioterapii limfodeplecyjnej

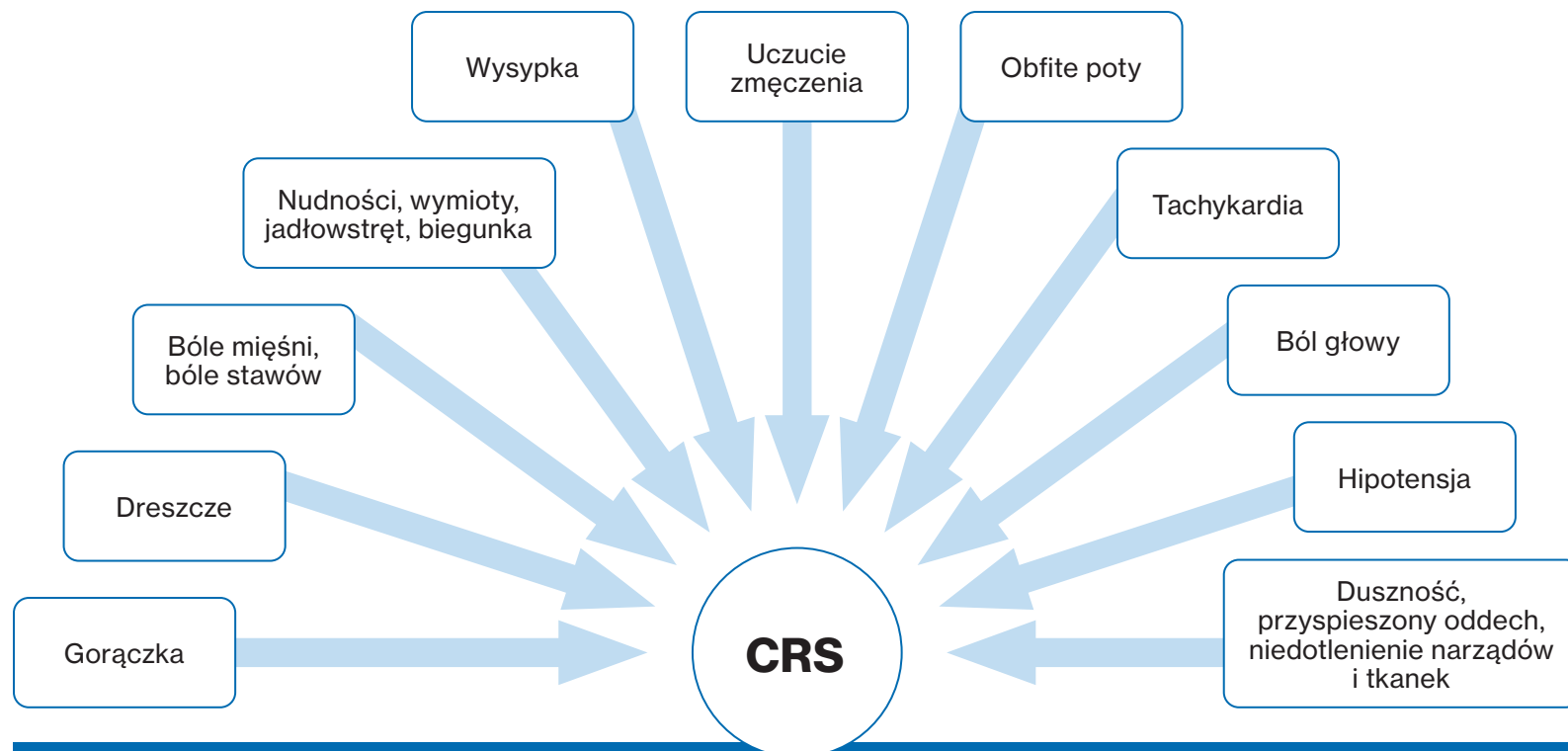
Zespół uwalniania cytokin (CRS) związany ze stosowaniem produktu Kymriah®

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

- CRS jest układową odpowiedzią zapalną związaną z ekspansją komórek produktu leczniczego Kymriah, aktywacją i niszczeniem komórek nowotworowych
- CRS, w tym zdarzenia śmiertelne lub zagrażające życiu, był często obserwowany po infuzji produktu leczniczego Kymriah
 - U dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z oporną na leczenie lub nawracającą ALL z komórek B (badanie ELIANA, n=79): CRS dowolnego stopnia nasilenia wystąpił u 77% pacjentów (kryteria w skali Penn), a CRS stopnia 3. lub 4. wystąpił u 48% pacjentów
 - U dorosłych pacjentów z opornym na leczenie lub nawracającym DLBCL (badanie JULIET, n=115): CRS dowolnego stopnia nasilenia wystąpił u 57% pacjentów (kryteria w skali Penn), a CRS stopnia 3. lub 4. wystąpił u 23% pacjentów
 - U dorosłych pacjentów z opornym na leczenie lub nawracającym FL (badanie ELARA, n=97): CRS dowolnego stopnia nasilenia wystąpił u 50% pacjentów (kryteria wg skali Lee), u żadnego pacjenta nie odnotowano CRS stopnia 3. lub 4.
- W niemal wszystkich przypadkach wystąpienie CRS po infuzji produktu leczniczego Kymriah miało miejsce pomiędzy 1 a 10 dniem (mediana początku zdarzenia: 3 dni) u pacjentów z ALL z komórek B, pomiędzy 1 a 9 dniem (mediana początku zdarzenia: 3 dni) u dorosłych pacjentów z DLBCL i pomiędzy 1 a 14 dniem (mediana początku zdarzenia: 4 dni) u dorosłych pacjentów z FL
- Mediana czasu do ustąpienia CRS wyniosła 8 dni u pacjentów z ALL z komórek B, 7 dni u pacjentów z DLBCL i 4 dni u pacjentów z FL
- Pacjenci z CRS mogą wymagać przyjęcia do oddziału intensywnej opieki medycznej w celu zastosowania leczenia podtrzymującego

ALL, ostra białaczka limfoblastyczna; **DLBCL**, chłoniak rozlany z dużych komórek B; **FL**, chłoniak grudkowy

Przedmiotowe i podmiotowe objawy CRS: obraz kliniczny



Rozpoznanie oparte na klinicznych objawach przedmiotowych i podmiotowych¹⁻³

CRS, zespół uwalniania cytokin (ang. *Cytokine Release Syndrome*)

Piśmiennictwo: 1. Lee DW et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25 (4): 625-638. 2. Smith LT, Venella K. *Clin J OncolNurs*. 2017; 21 (2): 29-34. 3. Kymriah [summary of product characteristics]. Nuremberg, Germany: Novartis Pharma GmbH; 2022.

Toksyczne działania na narządy wywołane przez CRS i związane z nimi działania niepożądane

Wątrobowe

- Niewydolność wątroby: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AIAT) i hiperbilirubinemia

Nerkowe

- Ostre uszkodzenie nerek i niewydolność nerek, mogące wymagać leczenia dializami

Oddechowe

- Niewydolność oddechowa, obrzęk płuc, mogące wymagać intubacji i mechanicznej wentylacji

Kardiologiczne

- Arytmia
- Niewydolność serca

Naczyniowe

- Hipotensja
- Zespół przesiąkania włóściczek

Zaburzenia hematologiczne, w tym cytopenie >28 dni po infuzji produktu Kymriah

- Leukopenia, neutropenia, małopłytkowość i (lub) niedokrwistość
- **Uwaga:** Czynniki wzrostu szpiku, szczególnie czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) mają potencjał do nasilania objawów zespołu uwalniania cytokin i ich stosowanie nie jest zalecane w ciągu pierwszych 3 tygodni po infuzji produktu Kymriah lub do czasu ustąpienia CRS

Toksyczne działania na narządy wywołane przez CRS i związane z nimi działania niepożądane (ciąg dalszy)

Koagulopatia z hipofibrynogenemią

- Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) z małym stężeniem fibrynogenu
- Może powodować krwotok

Zespół hemofagocytarny / zespół aktywacji makrofaga (HLH/MAS)

- **Uwaga:** Patologie, objawy kliniczne i wyniki badań laboratoryjnych w ciężkiej postaci CRS i HLH/MAS mogą się nakładać
- **Uwaga:** Gdy HLH lub MAS są następstwem stosowania produktu Kymriah, należy leczyć je według algorytmu postępowania w CRS. W przypadku HLH/MAS o późnym początku opornego na tocilizumab należy rozważyć zastosowanie innych leków przeciwcytokinowych i skierowanych przeciwko limfocytom T, zgodnie z praktyką przyjętą w danej instytucji i opublikowanymi wytycznymi

Czynniki ryzyka ciężkiej postaci CRS, które można ustalić w ALL i DLBCL

Pacjenci w wieku do 25 lat włącznie z oporną na leczenie lub nawracającą ALL z komórek B

- Obciążenie guzem przed infuzją**
- Duże obciążenie guzem przed infuzją, niekontrolowane lub przyspieszone obciążenie guzem po chemioterapii limfodeplecyjnej może wiązać się z wystąpieniem ciężkiego CRS
 - Przed podaniem produktu Kymriah należy podjąć wysiłki w celu zmniejszenia i opanowania obciążenia guzem u pacjenta

- Zakażenie**
- Czynne zakażenie może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiej postaci CRS
 - Zakażenia mogą również występować podczas CRS i mogą zwiększać ryzyko zdarzeń śmiertelnych
 - Przed podaniem produktu Kymriah należy zapewnić pacjentowi odpowiednią profilaktykę i leczenie zakażeń oraz upewnić się, że doszło do całkowitego ustąpienia każdego występującego zakażenia

- Początek gorączki**
- Wczesny początek gorączki może być związany z ciężką postacią CRS

- Początek CRS**
- Wczesny początek CRS może być związany z ciężką postacią CRS

Dorośli pacjenci z opornym na leczenie lub nawracającym DLBCL

- Obciążenie guzem przed infuzją**
- Duże obciążenie guzem może wiązać się z wystąpieniem ciężkiego CRS

Dorośli pacjenci z opornym na leczenie lub nawracającym FL

Nie ustalono czynników ryzyka dla wystąpienia ciężkiego CRS u dorosłych pacjentów z opornym na leczenie lub nawracającym FL, ponieważ w badaniu klinicznym ELARA u żadnego pacjenta nie odnotowano ciężkiego CRS.

ALL, ostra białaczka limfoblastyczna; **CRS**, zespół uwalniania cytokin;
DLBCL, chłoniak rozlany z dużych komórek B; **FL**, chłoniak grudkowy

Monitorowanie CRS

- Pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji, pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych.
- Lekarze powinni rozważyć hospitalizowanie pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub po wystąpieniu pierwszych przedmiotowych lub podmiotowych objawów CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych.
- Po upływie pierwszych 10 dni od infuzji pacjent powinien być monitorowany według uznania lekarza.
- Należy pouczyć pacjentów, by pozostawali w bliskiej odległości (tj. w odległości 2 godzin drogi) od wykwalifikowanego ośrodka klinicznego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.

Postępowanie z CRS

- Postępowanie z CRS zależy od objawów klinicznych i opiera się na algorytmie postępowania w CRS związanym z leczeniem produktem Kymriah, który jest opisany w ChPL i na kolejnych slajdach.
- We wszystkich wskazaniach należy zapewnić pacjentom odpowiednią profilaktykę i leczenie zakażeń oraz upewnić się, że doszło do pełnego ustąpienia istniejących zakażeń.
- Zakażenia mogą również wystąpić w przebiegu zespołu uwalniania cytokin i mogą one zwiększać ryzyko zgonu.
- Postępowanie z pacjentami, u których występują medycznie istotne zaburzenia czynności serca powinno opierać się na standardach leczenia w intensywnej opiece medycznej i należy rozważyć wykonanie takich badań, jak echokardiografia.

Postępowanie z CRS (ciąg dalszy)

- Terapię opartą na lekach anti-IL-6, takich jak tocilizumab* podaje się w CRS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim występującym w związku z produktem leczniczym Kymriah. Jedna dawka tocilizumabu na pacjenta musi znajdować się w ośrodku oraz być dostępna do podania przed infuzją produktu leczniczego Kymriah; ośrodek prowadzący leczenie musi mieć dostęp do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin w celu leczenia CRS zgodnie z algorytmem postępowania w CRS podanym w lokalnie obowiązującej informacji o produkcie
 - W wyjątkowym przypadku, gdy tocilizumab nie będzie dostępny z powodu braku wymienionego w katalogu niedoborów Europejskiej Agencji Leków, ośrodek prowadzący leczenie musi mieć dostęp do odpowiednich alternatywnych środków zamiast tocilizumabu w celu leczenia CRS
- Ze względu na limfolityczne działanie kortykosteroidów: *
 - Nie należy stosować kortykosteroidów do premedykacji, z wyjątkiem nagłych stanów zagrożenia życia
 - Należy unikać stosowania kortykosteroidów po infuzji z wyjątkiem nagłych stanów zagrożenia życia lub stosować je zgodnie z algorytmem postępowania w CRS
- W leczeniu CRS związanego ze stosowaniem produktu Kymriah nie zaleca się podawania antagonistów czynnika martwicy nowotworu (TNF)

CRS, zespół uwalniania cytokin (ang. *Cytokine Release Syndrome*); **IL**, interleukina

* Kymriah nie zaprzestaje ekspansji i utrzymuje się po podaniu tocilizumabu i kortykosteroidów

Algorytm postępowania w CRS związanym z podaniem produktu Kymriah

Nasilenie CRS	Leczenie objawowe	Tocilizumab	Kortykosteroidy
<p>Łagodne objawy wymagające wyłącznie leczenia objawowego, np.</p> <ul style="list-style-type: none"> • niewielka gorączka • uczucie zmęczenia • jadłowstręt 	<p>Wykluczyć inne przyczyny (np. zakażenie) i leczyć konkretne objawy, na przykład podając leki przeciwgorączkowe, przeciwwymiotne, przeciwbólowe, itp. Jeśli wystąpi neutropenia należy podać antybiotyki zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi.</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<p>Nie dotyczy</p>

Algorytm postępowania w CRS związanym z podaniem produktu Kymriah (ciąg dalszy)

Nasilenie CRS	Leczenie objawowe	Tocilizumab	Kortykosteroidy
<p>Objawy wymagające umiarkowanej interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> wysoka gorączka niedotlenienie narządów i tkanek łagodna hipotensja 	<p>Leki przeciwgorączkowe, tlen, płyny dożyłne i (lub) leki wazopresyjne w małych dawkach, w zależności od potrzeb. Leczyć działania toksyczne na inne narządy zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami</p>	<p>Jeśli nie nastąpi poprawa po leczeniu objawowym, podać dożylnie tocilizumab we wlewie trwającym 1 godzinę w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> 8 mg/kg mc. (maks. 800 mg) u pacjentów z masą ciała ≥ 30 kg 12 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała < 30 kg 	<p>Jeśli nie nastąpi poprawa w ciągu 12-18 godzin leczenia tocilizumabem, podać dożylnie metyloprednizolon (lub jego odpowiednik) w dobowej dawce 2 mg/kg mc. aż do czasu, gdy stosowanie leków wazopresyjnych i tlenoterapii nie będzie już konieczne, a następnie dawkę metyloprednizolonu stopniowo zmniejszać*</p>
<p>Objawy wymagające agresywnej interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> niedotlenienie narządów i tkanek wymagające wysokoprzepływowej tlenoterapii lub hipotensja wymagająca leków wazopresyjnych w dużych lub wielokrotnych dawkach 	<p>Wysokoprzepływowa tlenoterapia, płyny dożyłne i lek(i) wazopresyjny(e) w dużych dawkach. Leczyć działania toksyczne na inne narządy zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi</p>	<p>Jeśli nie nastąpi poprawa, postępowanie powtarzać co 8 godzin (maksymalna łączna liczba dawek wynosi 4)*</p>	
<p>Objawy zagrażające życiu:</p> <ul style="list-style-type: none"> niestabilność hemodynamiczna pomimo dożylnego podania płynów i leków wazopresyjnych nasilenie niewydolności oddechowej szybkie pogarszanie się stanu klinicznego 	<p>Wentylacja mechaniczna, płyny dożyłne i duże dawki leku(ów) wazopresyjnego(ych). Leczyć działania toksyczne na inne narządy zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi</p>		

* W przypadku braku poprawy po leczeniu tocilizumabem i steroidami rozważyć podanie innych leków przeciwcytokinowych i terapii skierowanych przeciwko limfocytom T zgodnie z praktyką przyjętą w danej instytucji i opublikowanymi wytycznymi.

Można wdrożyć alternatywne strategie postępowania z CRS w oparciu o odpowiednie wytyczne obowiązujące w danej instytucji lub wytyczne przedstawione w pracach naukowych.

CRS, zespół uwalniania cytokin (ang. *Cytokine Release Syndrome*)

Definicja dużych dawek leków wazopresyjnych¹⁻³

Dawka do podawania przez ≥ 3 godziny

Lek wazopresyjny	Dawkowanie w oparciu o masę ciała ^a	Dawki stałe ^b
Monoterapia norepinefryną	≥ 0,2 mcg/kg mc./min	≥ 20 mcg/min
Monoterapia dopaminą	≥ 10 mcg/kg mc./min	≥ 1000 mcg/min
Monoterapia fenylefryną	≥ 2 mcg/kg mc./min	≥ 200 mcg/min
Monoterapia epinefryną	≥ 0,1 mcg/kg mc./min	≥ 10 mcg/min
Jeśli pacjent już stosuje wazopresynę	Wazopresyna + odpowiednik norepinefryny (NE) w dawce ≥ 0,1 mcg/kg mc./min ^d	Wazopresyna + odpowiednik norepinefryny w dawce ≥ 10 mcg/min ^c
Jeśli pacjent już stosuje leczenie skojarzone lekami wazopresyjnymi (nie wazopresyną)	NE w dawce ≥ 0,2 mcg/kg mc./min ^d	NE w dawce ≥ 20 mcg/min ^c

^a Dawkowanie w oparciu o masę ciała było ekstrapolowane przez podzielenie dawki stałej leku wazopresyjnego przez 100.

^b Jeśli praktyką przyjętą w danej instytucji jest stosowanie dawek stałych.

^c Równanie VASST (ang. *Vasopressin and Septic Shock Trial*; badanie ze stosowaniem wazopresyny w przypadku wstrząsu septycznego) używane do obliczania dawki odpowiednika norepinefryny: Dawka NE (dawkowanie stałe) = [norepinefryna (mcg/min)] + [dopamina (mcg/kg mc./min) ÷ 2] + [epinefryna (mcg/min)] + [fenylefryna (mcg/min) ÷ 10]³

^d Równanie VASST (ang. *Vasopressin and Septic Shock Trial*; badanie ze stosowaniem wazopresyny w przypadku wstrząsu septycznego) używane do obliczania dawki odpowiednika norepinefryny, po adaptacji uwzględniającej dawkowanie w oparciu o masę ciała przedstawione w pracy Russell JA i wsp.: dawka NE (dawkowanie w oparciu o masę ciała) = [norepinefryna (mcg/kg mc./min)] + [dopamina (mcg/kg mc./min) ÷ 2] + [epinefryna (mcg/kg mc./min)] + [fenylefryna (mcg/kg mc./min) ÷ 10]³

Piśmiennictwo: 1. Lee DW et al. *Blood*. 2014; 2014;124(2):188-195. Erratum in: *Blood*. 2015;126(8):1048. 2. Porter DL et al. *SciTransl Med*. 2015;7(303):303ra139. <https://stm.sciencemag.org/content/suppl/2015/08/31/7.303.303ra139.DC1>. Accessed March 30, 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. Accessed March 30, 2020.



Zdarzenia neurologiczne związane z produktem Kymriah®

Zdarzenia neurologiczne

- Zdarzenia neurologiczne, zwłaszcza encefalopatia, stan splątania lub stan majaczeniowy występują często po podaniu produktu Kymriah i mogą być ciężkie lub zagrażać życiu pacjenta. Inne objawy obejmują obniżony poziom świadomości, napady drgawkowe, afazję i zaburzenia mowy:
 - U dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z oporną na leczenie lub nawracającą ALL z komórek B (badanie ELIANA, n=79): objawy encefalopatii i (lub) stanu majaczeniowego wszystkich stopni nasilenia wystąpiły u 39% pacjentów, a stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 13% pacjentów w ciągu 8 tygodni po infuzji.
 - U dorosłych pacjentów z opornym na leczenie lub nawracającym DLBCL (badanie JULIET, n=115): objawy encefalopatii i (lub) stanu majaczeniowego wszystkich stopni nasilenia wystąpiły u 20% pacjentów, a stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 11% pacjentów w ciągu 8 tygodni po infuzji produktu Kymriah.
 - U dorosłych pacjentów z opornym na leczenie lub nawracającym FL (badanie ELARA, n=97): objawy encefalopatii i (lub) stanu majaczeniowego wszystkich stopni nasilenia wystąpiły u 9% pacjentów, a stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 1% pacjentów w ciągu 8 tygodni po infuzji produktu Kymriah.
- Encefalopatia jest dominującą cechą zespołu neurotoksyczności związanego z efektorowymi komórkami układu immunologicznego (ICANS), będącego nowym pojęciem, które zaczęto stosować w tym badaniu. ICANS zgłoszono u 4% pacjentów we wszystkich stopniach nasilenia oraz u 1% pacjentów w 3. lub 4. stopniu nasilenia; wszystkie przypadki wystąpiły w ciągu 8 tygodni po infuzji produktu Kymriah.

Zdarzenia neurologiczne (ciąg dalszy)

- Większość zdarzeń neurologicznych wystąpiła w ciągu 8 tygodni po infuzji produktu Kymriah i były to zdarzenia przemijające.
 - Mediana czasu do początku zdarzenia: 8 dni w przypadku ALL z komórek B, 6 dni w przypadku DLBCL i 9 dni w przypadku FL
 - Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia: 7 dni w przypadku ALL z komórek B, 13 dni w przypadku DLBCL i 2 dni w przypadku FL
- Zdarzenia neurologiczne mogą współwystępować z CRS, występować po ustąpieniu CRS lub występować przy braku CRS.

ALL, ostra białaczka limfoblastyczna; **CRS**, zespół uwalniania cytokin;
DLBCL, chłoniak rozlany z dużych komórek B; **FL**, chłoniak grudkowy

* Mediana czasu do początku pierwszych zdarzeń neurologicznych występujących w dowolnym czasie po infuzji produktu Kymriah

Monitorowanie zdarzeń neurologicznych

- Pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji, pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych.
- Lekarze powinni rozważyć hospitalizowanie pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub po wystąpieniu pierwszych przedmiotowych lub podmiotowych objawów CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych.
- Po upływie pierwszych 10 dni od infuzji pacjent powinien być monitorowany według uznania lekarza.
- Należy pouczyć pacjentów/opiekunów, by pacjenci pozostawali w bliskiej odległości (tj. w zasięgu 2 godzin drogi) od wykwalifikowanego ośrodka klinicznego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.

Ocena i postępowanie ze zdarzeniami neurologicznymi

- U pacjentów należy wykonać diagnostykę zdarzeń neurologicznych i podjąć leczenie w zależności od patofizjologii zaburzenia i zgodnie z lokalnie przyjętym standardem postępowania.
- Ocena zdarzeń neurologicznych i ich stopnia nasilenia może obejmować: badanie neurologiczne i ocenę obszarów funkcjonowania układu nerwowego takich jak: poziom świadomości, objawy ruchowe, napady drgawkowe oraz objawy zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego/obrzęku mózgu¹.
- Należy monitorować pacjentów pod kątem zakażeń, uwzględniając ich opóźnione wystąpienie w niektórych przypadkach. Pacjenci ze zdarzeniami neurologicznymi powinni być poddani diagnostyce w kierunku zakażeń oportunistycznych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i leczeni w zależności od stwierdzonej patofizjologii oraz zgodnie z lokalnie obowiązującymi standardami postępowania.
- Jeśli zdarzenie neurologiczne współwystępuje z CRS, należy zapoznać się z algorytmem postępowania z CRS, aby uzyskać zalecenia dotyczące leczenia.
- U pacjentów z wysokim ryzykiem (występowanie napadów drgawkowych w wywiadzie) należy rozważyć podanie leków przeciwdrgawkowych (np. lewetyracetamu) lub podać te leki w razie wystąpienia napadów drgawkowych.
- W przypadku encefalopatii, stanu majaczeniowego lub zdarzeń powiązanych: należy zastosować odpowiednie leczenie i opiekę podtrzymującą, zgodnie z lokalnymi standardami postępowania. W przypadku zdarzeń pogarszających się należy rozważyć krótkotrwałą kurację steroidami.

Edukacja pacjentów / opiekunów w gestii lekarza

Edukacja pacjentów / opiekunów

Lekarze powinni przekazać 3 materiały: Ulotkę dołączoną do opakowania produktu leczniczego Kymriah, Ulotkę edukacyjną dla pacjenta dotyczącą produktu Kymriah i Kartę ostrzegawczą pacjenta dotyczącą produktu Kymriah. Należy szczegółowo omówić te materiały z pacjentem.

Pacjenci/opiekunowie powinni przeczytać i zachować Ulotkę dołączoną do opakowania z lekiem. Należy przejrzeć i wyjaśnić treść ulotki pacjentom i opiekunom.

Pacjenci/opiekunowie powinni przeczytać i zachować Ulotkę edukacyjną dla pacjenta dotyczącą produktu Kymriah, ponieważ zawiera ona informacje o przedmiotowych i podmiotowych objawach CRS i zdarzeń neurologicznych, a także innych klinicznie ważnych działaniach niepożądanych, wymagających natychmiastowej pomocy medycznej.

Pacjenci/opiekunowie powinni przeczytać całą Kartę ostrzegawczą pacjenta dotyczącą produktu Kymriah. Pacjenci powinni nosić tę kartę zawsze przy sobie i okazywać ją wszystkim zajmującym się nimi osobom z fachowego personelu medycznego.

Edukacja pacjentów / opiekunów (ciąg dalszy)

Należy poinformować pacjentów/opiekunów o możliwości wystąpienia sytuacji, w której lek Kymriah nie może być wyprodukowany i podany w infuzji pacjentowi, jeśli parametry produktu końcowego nie mieszczą się w specyfikacji (ang. *Out-of-specification*, OOS), a produkt nie przechodzi testów umożliwiających jego zwolnienie. W pewnych przypadkach można podjąć drugą próbę wytworzenia leku Kymriah. Jeśli parametry produktu nie mieszczą się w specyfikacji, produkt końcowy może być dostarczony do ośrodka na wniosek lekarza, jeśli decyzja ta jest poparta pozytywnym wynikiem oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Należy poinformować pacjentów/opiekunów o potencjalnej potrzebie zastosowania terapii pomostowej w celu ustabilizowania choroby podstawowej w okresie oczekiwania na wytworzenie produktu leczniczego Kymriah i związanych z nią działaniach niepożądanych.

Należy poinformować pacjentów/opiekunów o ryzyku progresji choroby podczas wytwarzania produktu leczniczego Kymriah.

Należy poinformować pacjentów/opiekunów, że przed otrzymaniem leku Kymriah w celu kondycjonowania może być podany krótki kurs chemioterapii limfodeplecyjnej.

Należy poinformować pacjentów/opiekunów o ryzyku wystąpienia CRS i zdarzeń neurologicznych oraz konieczności zgłaszania się po pomoc medyczną, jeśli u pacjentów wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy związane z CRS lub zdarzeniami neurologicznymi.

CRS, zespół uwalniania cytokin (ang. *Cytokine Release Syndrome*)

Edukacja pacjentów / opiekunów (ciąg dalszy)

Pacjenci/opiekunowie powinni zaplanować pobyt w bliskiej odległości (tj. w odległości 2 godzin drogi) od wykwalifikowanego ośrodka klinicznego przez co najmniej 4 tygodnie po otrzymaniu produktu leczniczego Kymriah, chyba, że lekarz zaleci inaczej.

Należy pouczyć pacjentów/opiekunów, by pacjenci zgłaszali się do szpitala codziennie przez co najmniej 10 dni w celu monitorowania stanu pacjenta pod kątem CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych oraz potencjalnej potrzeby hospitalizacji z powodu działań niepożądanych.

Należy doradzić pacjentom/opiekunom, aby mierzyli temperaturę ciała pacjenta dwa razy na dobę przez 3-4 tygodnie po podaniu produktu Kymriah. Jeśli temperatura ciała jest podwyższona, powinni natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Ponieważ produkt Kymriah może powodować takie zaburzenia, jak zmiany świadomości lub obniżenie świadomości, splątanie i napady drgawkowe w okresie 8 tygodni po infuzji, pacjenci nie powinni w tym czasie prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani podejmować działań wymagających czujności.

Należy poinformować pacjentów/opiekunów, że pacjenci nie mogą być dawcami krwi, narządów, tkanek lub komórek.

CRS, zespół uwalniania cytokin (ang. *Cytokine Release Syndrome*)

Kymriah[®]

Rejestry i zgłaszanie zdarzeń niepożądanych

Rejestry i zgłaszanie zdarzeń niepożądanych

- Lekarze powinni zaproponować swoim pacjentom zapisanie ich po leczeniu produktem Kymriah do Rejestrów Terapii Komórkowych CAR-T prowadzonych odpowiednio przez CIBMTR lub EBMT w celu odpowiedniego monitorowania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przez okres do 15 lat po infuzji.
- Lekarze powinni zgłaszać zdarzenia niepożądane we właściwych rejestrach terapii komórkowych, a równolegle zachęca się lekarzy do spontanicznego zgłaszania tych samych zdarzeń niepożądanych, jeśli podejrzewa się występowanie związku przyczynowego z leczeniem lekiem Kymriah.
- Działania niepożądane produktu leczniczego Kymriah mogą być zgłaszane firmie Novartis korzystając z następujących danych kontaktowych:

Novartis Poland Sp. z o.o., Dział ds. Bezpieczeństwa Pacjentów

ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa

tel. 22 375 48 80, fax: 22 375 47 50, e-mail: zdarzenia.niepozadane@novartis.com

lub do lokalnych władz ds. zdrowia:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel. 22 49 21 301, fax: 22 49 21 309, e-mail: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

- Co ważne, zgłaszając zdarzenia niepożądane lekarze powinni zawsze podawać w zgłoszeniu indywidualny numer identyfikacyjny serii produktu Kymriah

AEs, zdarzenia niepożądane; **CAR-T**, limfocyt T z chimerycznym receptorem antygenowym; **CIBMTR**, Centrum ds. Międzynarodowych Badań nad Transplantacją Krwi i Szpiku (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*); **EBMT**, Europejskie Towarzystwo Transplantacji Krwi i Szpiku (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*).



Niepowodzenie w wytworzeniu produktu Kymriah[®] i produkt poza specyfikacją

Zarys procesu zwalniania produktu, którego parametry nie mieszczą się w specyfikacji

- W pewnych przypadkach wytworzenie produktu Kymriah może być niemożliwe lub kryteria zwolnienia produktu mogą nie zostać spełnione z powodu czynników związanych z pacjentem lub z powodu niepowodzenia w wytworzeniu produktu.
- W przypadku, gdy produkt nie może być wytworzony lub jeśli parametry wytworzonego produktu nie mieszczą się w specyfikacji (ang. *Out-of-specification*, OOS), lekarz prowadzący leczenie pacjenta zostanie o tym jak najszybciej poinformowany przez firmę Novartis, zgodnie z punktem 11.5 tom 4 wytycznych Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) dotyczących produktów leczniczych terapii zaawansowanej (ATMP) tak, by można było podjąć odpowiednie środki dla bezpieczeństwa pacjenta.
- Jeśli seria produktu Kymriah okaże się niezgodna ze specyfikacją, firma Novartis przeprowadzi ocenę przewidywanych zagrożeń dla skuteczności i bezpieczeństwa odnoszących się do tej konkretnej wady jakości. W ocenie ryzyka zostanie uwzględnione dostępne wcześniejsze doświadczenie kliniczne z infuzjami produktu Kymriah w badaniach klinicznych i w warunkach komercyjnego dostępu do leku oraz w opublikowanej literaturze. Co ważne, ocena nie oznacza wydania rekomendacji dotyczących infuzji, ale ma na celu poinformowanie lekarza prowadzącego o przewidywanych zagrożeniach związanych z potencjalną infuzją leku pochodzącego z takiej serii.
- Wyniki oceny ryzyka przeprowadzonej przez firmę Novartis zostaną podane lekarzowi prowadzącemu, co umożliwi mu dokonanie niezależnej oceny stosunku ryzyka do korzyści z podania takiej serii i skierowanie wniosku o dostarczenie produktu do infuzji lub rozważenie alternatywy w postaci innego leczenia przeciwnowotworowego lub ponownego wytworzenia nowej serii produktu (jeśli będzie to możliwe do wykonania biorąc pod uwagę stan medyczny pacjenta).
- Pacjentom leczonym produktami OOS należy zaproponować wpisanie ich do rejestrów terapii komórkowych w celu prowadzenia długotrwałej obserwacji przez 15 lat.

Dziękuję za uwagę

