

# **Kymriah<sup>®</sup> $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ 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.

## **Materiały przekazywane osobom z fachowego personelu medycznego i pacjentom**

**Wymienione niżej materiały wchodzi 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 wchodzi 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 Kymriah: 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

# 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 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

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

# 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

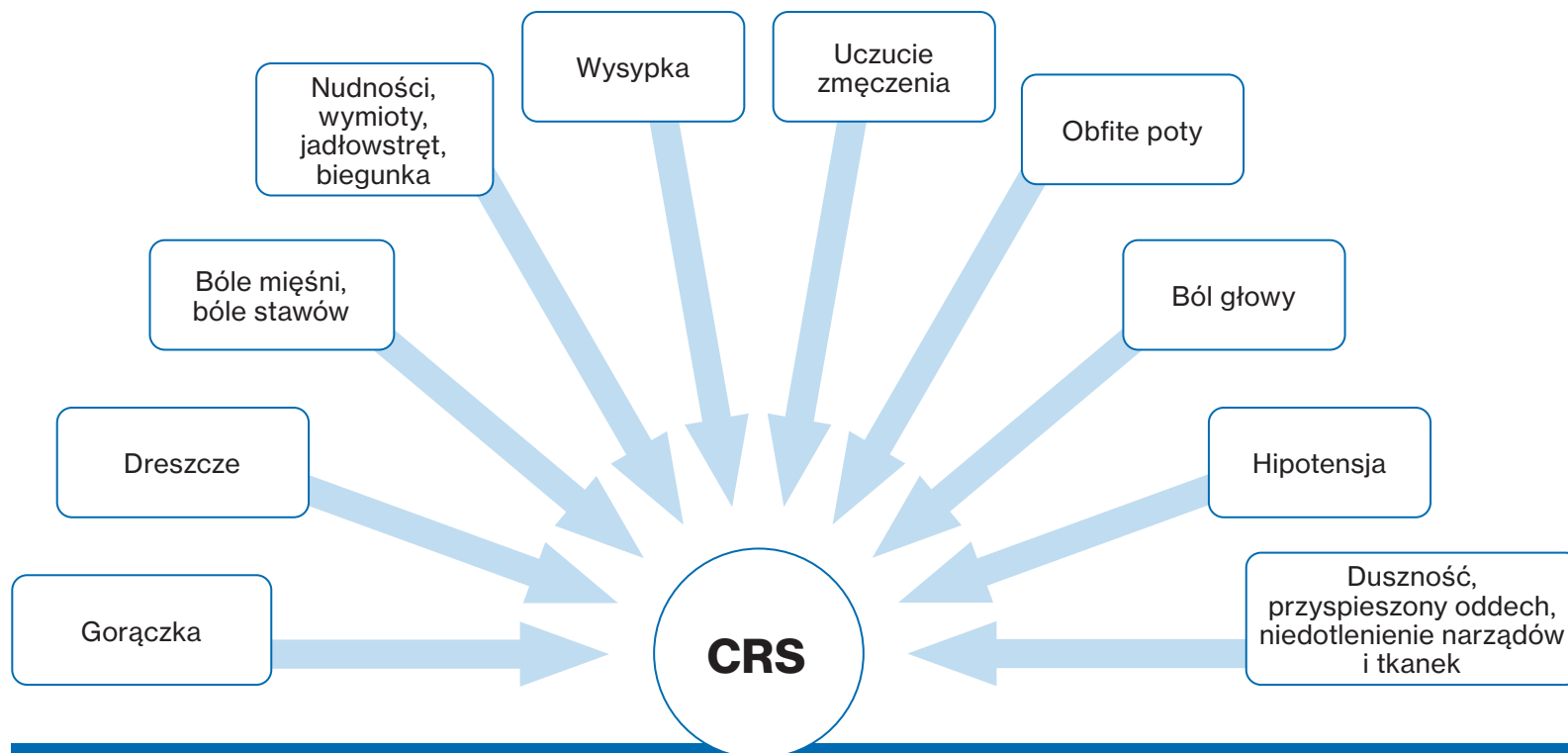


# Zespół uwalniania cytokin (CRS) związany ze stosowaniem produktu Kymriah<sup>®</sup>

## 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 (skala 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 (skala Penn), a CRS stopnia 3. lub 4. wystąpił u 23% pacjentów
- W niemal wszystkich przypadkach wystąpienie CRS miało miejsce od 1 do 10 dni (mediana początku zdarzenia: 3 dni) po infuzji produktu Kymriah
- Mediana czasu do ustąpienia CRS wyniosła 8 dni
- Pacjenci z CRS mogą wymagać przyjęcia do oddziału intensywnej opieki medycznej w celu zastosowania leczenia podtrzymującego

## Przedmiotowe i podmiotowe objawy CRS: obraz kliniczny



**Rozpoznanie oparte na klinicznych objawach przedmiotowych i podmiotowych<sup>1-3</sup>**

**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; 2020.

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

### Wątrobowe

- Niewydolność wątroby: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) 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 hipofibrynogenią

- 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

## 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

#### 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

## 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
- Ze względu na limfolytyczne 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)

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

# Algorytm postępowania w CRS związanym z podaniem produktu Kymriah

## Nasilenie CRS

## Postępowanie

Zespół objawów prodromalnych:  
niewielka gorączka, uczucie  
zmęczenia, jędrłowstręt

Obserwacja; wykluczenie zakażenia; podanie antybiotyków zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, jeśli wystąpi neutropenia; stosowanie leczenia objawowego.

CRS wymagający łagodnej  
interwencji – jeden lub więcej  
z następujących objawów:

- wysoka gorączka
- niedotlenienie narządów i tkanek
- łagodna hipotensja

Podanie leków przeciwgorączkowych, tlenu, płynów dożylnych i (lub) leków wazopresyjnych w małych dawkach, w razie potrzeby

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

## Nasilenie CRS

CRS wymagający umiarkowanej lub agresywnej interwencji jeden lub więcej z następujących objawów:

- niestabilność hemodynamiczna pomimo dożylnego podania płynów i podtrzymującego leczenia wazopresyjnego
- nasilenie niewydolności oddechowej, w tym nacieki płucne, zwiększenie zapotrzebowania na tlen, w tym wysokoprzepływową tlenoterapię i (lub) potrzeba wentylacji mechanicznej
- szybkie pogarszanie się stanu klinicznego

## Postępowanie

- Podać leki wazopresyjne w wysokiej dawce lub dawkach powtarzanych, tlenoterapia, wentylacja mechaniczna i (lub) inne środki podtrzymujące w razie potrzeby
- Podać tocilizumab:
  - Pacjenci o masie ciała <30 kg: 12 mg/kg mc. dożylnie w ciągu 1 godziny
  - Pacjenci o masie ciała ≥30 kg: 8 mg/kg mc. dożylnie w ciągu 1 godziny (maksymalna dawka 800 mg)
- W razie potrzeby ponownie podać tocilizumab zachowując minimalny odstęp 8 godzin w przypadku braku poprawy klinicznej
- W przypadku braku odpowiedzi na drugą dawkę tocilizumabu należy rozważyć podanie trzeciej dawki tocilizumabu lub zastosować alternatywne środki postępowania w leczeniu CRS
- Należy ograniczyć się do maksymalnie 4 dawek tocilizumabu łącznie
- W przypadku braku poprawy klinicznej w ciągu 12 do 18 godzin od pierwszej dawki tocilizumabu lub w przypadku pogorszenia w dowolnym momencie należy podawać metyloprednizolon w początkowej dawce 2 mg/kg mc., a następnie w dawce 2 mg/kg mc. na dobę do czasu, gdy leki wazopresyjne i wysokoprzepływowa tlenoterapia nie będą już potrzebne. Następnie dawkę metyloprednizolonu należy stopniowo zmniejszać.

# Definicja dużych dawek leków wazopresyjnych<sup>1-4</sup>

## Dawka do podawania przez $\geq 3$ godziny

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

<sup>a</sup> Dawkowanie w oparciu o masę ciała było ekstrapolowane przez podzielenie dawki stałej leku wazopresyjnego przez 100.

<sup>b</sup> Jeśli praktyką przyjętą w danej instytucji jest stosowanie dawek stałych.

<sup>c</sup> 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 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]<sup>3</sup>

<sup>d</sup> 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]<sup>4</sup>

**Piśmiennictwo:** 1. Lee DW et al. *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. The University of Texas MD Anderson Cancer Center. Chimeric antigen receptor (CAR) cell therapy toxicity assessment and management – pediatric. <https://www.mdanderson.org/documents/for-physicians/algorithms/clinical-management/clin-management-cytokine-release-pedi-web-algorithm.pdf>. Published 2008. Accessed March 30, 2020. 4. 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](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®

## Monitorowanie zdarzeń neurologicznych

- 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 10% 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.
- 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 i 6 dni w przypadku DLBCL
  - Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia: 7 dni w przypadku ALL z komórek B i 13 dni w przypadku DLBCL
- Zdarzenia neurologiczne mogą współwystępować z CRS, występować po ustąpieniu CRS lub występować przy braku CRS.

## Monitorowanie zdarzeń neurologicznych (ciąg dalszy)

- 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 mózgu.<sup>1</sup>
- Szybkie i skuteczne postępowanie z CRS może zapobiec niektórym powikłaniom neurologicznym związanym z terapią produktem Kymriah.
- 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.

## 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.

**Kymriah<sup>®</sup>**

# **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 pod adresem: <https://psi.novartis.com>  
lub dzwoniąc do firmy Novartis pod nr **+48 663 874 263**  
lub do lokalnych władz ds. zdrowia:  
**Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych**  
**Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**  
Al. Jerozolimskie 181C, PL 02-222 Warszawa  
tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309  
e-mail: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
- Zgłaszając zdarzenia niepożądane lekarze powinni zawsze podawać w zgłoszeniu indywidualny numer identyfikacyjny serii produktu Kymriah wydrukowany na przedniej stronie Karty ostrzegawczej pacjenta.

# Niepowodzenie w wytworzeniu produktu Kymriah<sup>®</sup> 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 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.

**ATMP**, produkty lecznicze terapii zaawansowanej; **OOS**, poza specyfikacją.



**Dziękuję za uwagę**

