

▼ **KYMRIAH® 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ bunková infúzna disperzia (tisagenlecleucel)**

Školiaci materiál o lieku Kymriah pre zdravotníckych pracovníkov

Edukačný materiál RMP Kymriah verzia 4.2

RMP - Risk Management Plan / Plán riadenia rizík

Prílohou edukačného materiálu Kymriah RMP verzia 4.2 je aktuálna plná verzia SPC lieku odovzdaná lekárovi proti podpisu alebo doporučenou poštou

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie.

Edukačný materiál RMP Kymriah verzia 4.2,
Content ID: 441011, dátum schválenia
textových verzii: 15.11.2022

Liek KYMRIA[®] a terapeutické indikácie

Kymriah je imunobunková liečba obsahujúca tisagenlecleucel, autológne T-bunky geneticky modifikované ex vivo pomocou lentivírusového vektora kódujúceho anti CD19 chimerický antigénový receptor (CAR)

Kymriah je indikovaný na liečbu:

- Pediatrických a mladých dospelých pacientov do veku 25 rokov, vrátane, s akútnou B-bunkovou lymfoblastovou leukémiou (ALL), ktorá je refraktérna, v relapse po transplantácii alebo v druhom alebo neskoršom relapse
- Dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B buniek (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby
- Dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom (FL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby

Materiály poskytované zdravotníckym pracovníkom a pacientom

V informačnom balíčku pre zdravotníckych pracovníkov sú poskytnuté nasledujúce materiály:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)
- Edukačný materiál: Školiaci materiál pre lekára/bunkové laboratórium/infúzne centrum
- Edukačný materiál: Školiaci materiál pre zdravotníckych pracovníkov

V informačnom balíčku pre pacientov sú poskytnuté nasledujúce materiály:

- Pohotovostná karta pacienta
 - Pacient by mal stále nosiť so sebou pohotovostnú kartu a ukázať ju každému zdravotníckemu pracovníkovi
- Edukačný materiál: Príručka pre pacientov
 - Obsahuje pokyny pre pacientov a informácie pre ich ďalších ošetrojúcich zdravotníckych pracovníkov
- Písomnú informáciu pre používateľa (PIL)

Plán riadenia rizík (RMP) pre liek Kymriah: Dôležité informácie v rámci nadstavbových opatrení na minimalizáciu rizík

Ciele programu riadenej distribúcie lieku:

- Znížiť bezpečnostné riziká súvisiace s liečbou liekom Kymriah zabezpečením toho, aby nemocnice a ich centrá, ktoré podávajú infúziu lieku Kymriah boli špeciálne certifikované spoločnosťou Novartis
- Liek Kymriah sa bude dodávať iba nemocniciam a ich centrá, ktoré spĺňajú požiadavky a iba ak zdravotnícki pracovníci zapojení do liečby pacientov absolvovali edukačný program a majú priamo v nemocnici okamžitý prístup k tocilizumabu; vo výnimočných prípadoch, keď tocilizumab nie je dostupný z dôvodu výpadku, ktorý je uvedený v katalógu nedostupných liekov Európskej liekovej agentúry, musí mať liečebné centrum prístup k vhodným alternatívnym opatreniam na liečbu syndrómu uvoľňovania cytokínov (CRS) namiesto tocilizumabu.

Plán riadenia rizík (RMP) pre liek Kymriah: Dôležité informácie v rámci nadstavbových opatrení na minimalizáciu rizík (pokračovanie)

Ciele edukačného programu:

• Školiaci materiál pre lekáreň/bunkové laboratórium/infúzne centrum:

- Informovať o prijíme, skladovaní, manipulácii, rozmrazení a príprave infúzie lieku Kymriahu, aby nedošlo k poklesu životaschopnosti buniek v dôsledku nesprávnej manipulácie s liekom a následného potenciálneho vplyvu na profil účinnosti/ bezpečnosti lieku

• Školiaci materiál pre zdravotníckych pracovníkov:

- Znížiť riziko závažného alebo život ohrozujúceho CRS a neurologických udalostí zaistením toho, aby pracovníci ktorí predpisujú, vydávajú alebo podávajú liek Kymriah vedeli ako zvládnuť riziká CRS a neurologických udalostí
- Informovať o hlásení nežiaducich účinkov (NU) do príslušného registra pre bunkovú liečbu a zároveň podporiť spontánne hlásenie tej istej NU spoločnosti Novartis alebo Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv, ak je podozrenie na kauzálnu súvislosť s liekom Kymriah
- Informovať pacientov/ zákonných zástupcov o:
 - prípadoch, kedy sa liek Kymriah nedá úspešne pripraviť a infúzia sa nemôže dodať alebo je pripravený finálny liek mimo špecifikácie (OOS)
 - novej potrebe premostovacej chemoterapie a riziku progresie choroby počas obdobia prípravy lieku, okrem rizík CRS a neurologických udalostí a opatrení, ktoré treba urobiť

CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov.

Edukačný materiál RMP Kymriah verzia 4.2,
Content ID: 441011, dátum schválenia
textových verzií: 15.11.2022

Plán riadenia rizík (RMP) pre liek Kymriah: Dôležité informácie v rámci nadstavbových opatrení na minimalizáciu rizík (pokračovanie)

Ciele edukačného programu – (pokračovanie):

- **Príručka pre pacientov**

- Vytvárať povedomie o tom, že sú prípady kedy sa liek Kymriah nedá úspešne pripraviť a podať alebo je finálny produkt mimo špecifikácie (OOS)
- Informovať o novej potrebe preklenovacej chemoterapie, o súvisiacich nežiaducich účinkoch a o riziku progresie choroby počas obdobia prípravy lieku Kymriah
- Edukovať pacientov / zákonných zástupcov o rizikách CRS a neurotoxicite a kedy vyhľadať zdravotnú starostlivosť
- Informovať o požiadavkách na monitorovanie pacientov a o novej nutnosti hospitalizácie po infúzii lieku Kymriah

CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov.

**Edukačný materiál RMP Kymriah verzia 4.2,
Content ID: 441011, dátum schválenia
textových verzií: 15.11.2022**

Dôvody na oddialenie podania lieku Kymriah

Odložte podanie infúzie lieku KYMRIAĤ, ak má pacient:

Nevyriešené závažné nežiaduce účinky (najmä pľúcne reakcie, kardiálne nežiaduce účinky alebo hypotenziu) z predchádzajúcich chemoterapií

Aktívnu nezvládnutú infekciu

Aktívnu reakciu štepu proti hostiteľovi (GvHD)

Výrazné klinické zhoršenie leukémie alebo rýchlu progresiu lymfómu po lymfodeplečnej chemoterapii

**Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS)
v súvislosti s liekom KYMRIAH**

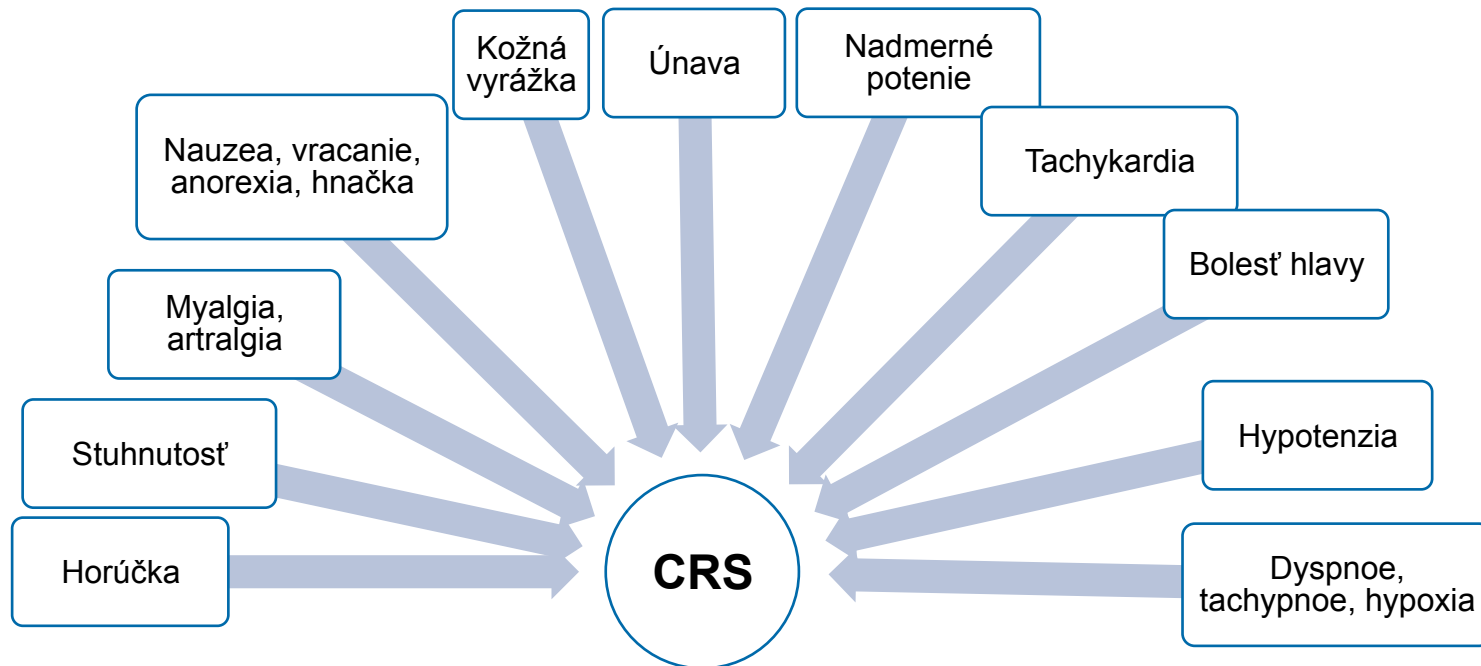
Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS)

- CRS je systémová zápalová odpoveď súvisiaca s expanziou buniek v lieku Kymriah, ich aktiváciou a zabíjaním nádorových buniek
- CRS, vrátane fatálnych alebo život ohrozujúcich udalostí, sa často pozoroval po infúzii lieku Kymriah
 - U pediatrických a mladých dospelých pacientov s r/r B-bunkovou ALL (klinické skúšanie CCTL019B2202/ELIANA, n=79): u 77% pacientov sa vyvinul CRS akéhokoľvek stupňa (Penn kritériá hodnotenia) a 48% pacientov malo CRS stupňa 3 alebo 4
 - U dospelých pacientov s r/r DLBCL (klinické skúšanie CCTL019C2201/JULIET , n=115): u 57% pacientov sa vyvinul CRS akéhokoľvek stupňa (Penn kritériá hodnotenia) a 23% pacientov malo CRS stupňa 3 alebo 4
 - U dospelých pacientov s r/r FL (klinické skúšanie ELARA , n=97): u 50% pacientov sa vyvinul CRS akéhokoľvek stupňa (Lee kritériá hodnotenia) a u žiadneho pacienta sa nevyvinul CRS stupňa 3 alebo 4
- V takmer všetkých prípadoch sa CRS po podaní infúzie Kymriahu objavil medzi 1. až 10. dňom (medián vzniku 3 dni) u pacientov s B bunkovou ALL, medzi 1. až 9. dňom (medián vzniku 3 dni) u dospelých pacientov s DLBCL, a u pacientov s FL medzi 1. a 14. dňom (medián vzniku 4 dni)
- Medián času do ústupu CRS bol 8 dní u pacientov s B bunkovou ALL, 7 dní u pacientov s DLBCL, a 4 dni u pacientov s FL
- Pacienti s CRS môžu vyžadovať prijatie na jednotku intenzívnej starostlivosti za účelom podpornej liečby

ALL, akútna lymfoblastová leukémia; DLBCL, difúzny veľkobunkový lymfóm B buniek; FL, folikulárny lymfóm; r/r, relabujúci/refraktérny

**Edukačný materiál RMP Kymriah verzia 4.2,
Content ID: 441011, dátum schválenia
textových verzii: 15.11.2022**

Prejavy a príznaky CRS: prejavy u pacientov



Diagnostika na základe klinických prejavov a príznakov¹⁻³

CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov

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

Edukačný materiál RMP Kymriah verzia 4.2,
Content ID: 441011, dátum schválenia
textových verzii: 15.11.2022

Orgánová toxicita navodená CRS a súvisiace nežiaduce reakcie

Pečeň	<ul style="list-style-type: none">• Hepatálne zlyhanie: elevácia aspartátaminotransferázy (AST), alanín-aminotransferázy (ALT), a hyperbilirubinémia
Obličky	<ul style="list-style-type: none">• Akútne obličkové poškodenie a obličkové zlyhanie, ktoré si môže vyžadovať dialýzu
Respiračný systém	<ul style="list-style-type: none">• Respiračné zlyhanie, pľúcny edém, môžu si vyžadovať intubáciu a umelú pľúcnu ventiláciu
Srdce	<ul style="list-style-type: none">• Arytmia• Srdcové zlyhanie
Cievny systém	<ul style="list-style-type: none">• Hypotenzia• Syndróm presakovania kapilár
Hematologické poruchy vrátane cytopénií >28 dní po infúzii lieku Kymriah	<ul style="list-style-type: none">• Leukopénia, neutropénia, trombocytopenia, a/alebo anémia• Poznámka: myeloidné rastové faktory, najmä faktor stimulujúci kolónie granulocytov a makrofágov (GM-CSF), majú potenciál zhoršovať príznaky CRS a nie sú odporúčané počas prvých 3 týždňov po infúzii lieku Kymriah alebo do ústupu CRS

CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov

Edukačný materiál RMP Kymriah verzia 4.2,
Content ID: 441011, dátum schválenia
textových verzii: 15.11.2022

Orgánová toxicita navodená CRS a súvisiace nežiaduce reakcie (pokračovanie)

Koagulopatia s hypofibrinogémiou

- Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC) s nízkymi hodnotami fibrinogénu
- Môže mať za následok krvácanie

Hemofagocytová lymfocytóza / syndróm aktivácie makrofágov (HLH/MAS)

- **Poznámka:** Závažný CRS a HLH/MAS môžu mať navzájom sa prekrývajúce patologické nálezy, klinické prejavy a laboratórny profil
- **Poznámka:** Ak sa vyskytne HLH alebo MAS v dôsledku podania lieku Kymriah, postupujte podľa liečebného algoritmu pre CRS. V prípade neskorého nástupu HLH/MAS refraktérnej na tocilizumab zvážte iné anticytokínové a anti-T bunkové liečby podľa inštitucionálnej politiky a publikovaných smerníc.

CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov

Rizikové faktory pre závažný CRS, ktoré môžu byť stanovené pre všetky prípady ALL a DLBCL

Pacienti do veku 25 rokov, vrátane, s r/r B-bunkovou ALL

Nádorová masa pred infúziou	<ul style="list-style-type: none">• Veľká nádorová masa pred infúziou, nezvládnutá alebo zväčšujúca sa nádorová masa po lymfodeplečnej chemoterapii sa môže spájať so závažným CRS• Pred podaním Kymriahu sa treba snažiť o zníženie a kontrolu nádorovej záťaže pacienta
Infekcia	<ul style="list-style-type: none">• Aktívna infekcia môže zvýšiť riziko závažného CRS• Počas CRS sa takisto môžu vyskytnúť infekcie a môžu zvýšiť riziko fatálnych udalostí• Pred podaním lieku Kymriah zabezpečte príslušnú profylaktickú a terapeutickú liečbu infekcie a zabezpečte úplné vymiznutie akejkoľvek existujúcej infekcie
Nástup horúčky	<ul style="list-style-type: none">• Včasný nástup horúčky sa môže spájať so závažným CRS
Nástup CRS	<ul style="list-style-type: none">• Včasný nástup CRS sa môže spájať so závažným CRS

Dospelí pacienti s r/r DLBCL

Nádorová masa pred infúziou	<ul style="list-style-type: none">• Veľká nádorová masa sa môže spájať so závažným CRS
-----------------------------	--

Dospelí pacienti s r/r DLBCL

U dospelých pacientov s r/r FL neboli zistené žiadne rizikové faktory pre závažný CRS, keďže v klinickom skúšaní ELARA sa u žiadneho pacienta nevyskytol závažný CRS.

ALL, akútna lymfoblastová leukémia; DLBCL, difúzny veľkobunkový lymfóm B buniek; FL, folikulárny lymfóm; r/r, relabujúci/refraktérny.

Edukačný materiál RMP Kymriah verzia 4.2,
Content ID: 441011, dátum schválenia
textových verzii: 15.11.2022

Monitorovanie CRS

- Pacienti sa musia denne monitorovať počas prvých 10 dní po infúzii z hľadiska znakov a príznakov možného CRS, neurologických udalostí a iných toxických prejavov
- Lekár má zvážiť hospitalizáciu počas prvých 10 dní po infúzii alebo pri prvých znakoch/príznakoch CRS a/alebo neurologických udalostí
- Po prvých 10 dňoch po infúzii má byť pacient monitorovaný podľa uváženia lekára
- Pacienti musia byť poučení, aby zostali v blízkosti (t.j. do 2 hodín cesty) kvalifikovaného zdravotníckeho zariadenia počas najmenej 4 týždňov po infúzii

CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov

Edukačný materiál RMP Kymriah verzia 4.2,
Content ID: 441011, dátum schválenia
textových verzii: 15.11.2022

Liečba CRS

- CRS sa má liečiť podľa klinických prejavov a podľa CRS liečebného algoritmu pre liek Kymriah, ako je uvedené v SPC a na nasledujúcich slidoch
- Pri všetkých indikáciách sa musí zabezpečiť príslušná profylaktická a terapeutická liečba infekcií a musí sa zabezpečiť úplné vyliečenie akýchkoľvek existujúcich infekcií
- Počas syndrómu uvoľňovania cytokínov sa takisto môžu vyskytnúť infekcie a môžu zvyšovať riziko fatálnej udalosti
- Pacienti s medicínsky závažnou dysfunkciou srdca sa majú liečiť podľa štandardov intenzívnej starostlivosti a majú sa u nich zväžiť vyšetrenia ako napr. echokardiografia

CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov; SPC, Súhrn charakteristických vlastností lieku

Edukačný materiál RMP Kymriah verzia 4.2,
Content ID: 441011, dátum schválenia
textových verzií: 15.11.2022

Liečba CRS (pokračovanie)

- Anti-IL-6 liečba ako napr. tocilizumab* sa podávala pri stredne závažnom alebo závažnom CRS v súvislosti s liekom Kymriah. Jedna dávka tocilizumabu na pacienta musí byť v centre a musí byť na mieste k dispozícii na podanie pred infúziou lieku Kymriah; liečebné centrum musí mať prístup k ďalším dávkam tocilizumabu do 8 hodín na zvládnutie CRS podľa liečebného algoritmu pre CRS a na základe SPC
- Vo výnimočných prípadoch, keď tocilizumab nie je dostupný z dôvodu výpadku, ktorý je uvedený v katalógu nedostupných liekov Európskej liekovej agentúry, musí mať liečebné centrum prístup k vhodným alternatívnym opatreniam na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.
- Pre známy lymfolytický účinok kortikosteroidov*:
 - Nepoužívajte kortikosteroidy ako premedikáciu okrem prípadu život ohrozujúcej situácie
 - Vyhnite sa používaniu kortikosteroidov po infúzii okrem prípadov život ohrozujúcich situácií alebo v súlade s liečebným algoritmom pre CRS
- Antagonisti tumor nekrotizujúceho faktoru (TNF) nie sú odporúčané pre liečbu CRS v súvislosti s liečbou liekom Kymriah

CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov; IL, interleukín.

*Kymriah pokračuje v expanzii a perzistuje napriek podávaniu tocilizumabu a kortikosteroidov.

Edukačný materiál RMP Kymriah verzia 4.2,
Content ID: 441011, dátum schválenia
textových verzií: 15.11.2022

Liečebný algoritmus pre CRS v súvislosti s podaním lieku KYMRIAH

Závažnosť CRS	Symptomatická liečba	Tocilizumab	Kortikoidy
Mierne symptómy vyžadujúce len symptomatickú liečbu, napr. <ul style="list-style-type: none">▪ mierne zvýšená teplota▪ únava▪ anorexia	Vylúčte iné príčiny (napr. infekciu) a podajte špecifickú symptomatickú liečbu, napríklad antipyretiká, antiemetiká, analgetiká atď. V prípade neutropénie podávať antibiotiká podľa národných smerníc.	Neaplikovateľné	Neaplikovateľné

CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov

Liečebný algoritmus pre CRS v súvislosti s podaním lieku KYMRIA[®] (pokračovanie)

Závažnosť CRS	Symptomatická liečba	Tocilizumab	Kortikoidy
<p>Symptómy vyžadujúce stredne intenzívny zásah:</p> <ul style="list-style-type: none"> vysoká horúčka hypoxia mierna hypotenzia 	<p>Antipyretiká, kyslík, intravenózne podanie tekutín a/alebo nízke dávky vazopresívnych liekov podľa potreby</p> <p>Iné orgánové toxicity liečte v súlade s národnými smernicami</p>	<p>Ak po symptomatickej liečbe nedôjde k zlepšeniu, podajte v priebehu 1 hodiny tocilizumab intravenózne:</p> <p>- 8 mg/kg (max. 800 mg), ak je telesná hmotnosť ≥ 30 kg</p> <p>- 12 mg/kg, ak je telesná hmotnosť < 30 kg.</p> <p>Ak nedôjde k zlepšeniu, opakujte každých 8 hodín (maximálne 4 dávky)*</p>	<p>Ak nedôjde k zlepšeniu do 12 – 18 hodín od podania tocilizumabu, podávajte intravenózne dennú dávku 2 mg/kg metylprednizolónu (alebo ekvivalent) dovtedy, kým nie sú potrebné vazopresorické lieky a kyslík, potom dávku znižujte*</p>
<p>Symptómy vyžadujúce intenzívny zásah:</p> <ul style="list-style-type: none"> hypoxia vyžadujúca suplementáciu kyslíkom s vysokým prietokom alebo hypotenzia vyžadujúca vysoké dávky alebo viaceré vazopresívne lieky 	<p>Kyslík s vysokým prietokom</p> <p>Intravenózne tekutiny a vysoké dávky vazopresívnych liekov</p> <p>Iné orgánové toxicity liečte v súlade s národnými smernicami</p>		
<p>Život ohrozujúce symptómy:</p> <ul style="list-style-type: none"> hemodynamická nestabilita napriek intravenóznym tekutinám a vazopresívnym liekom zhoršujúca sa respiračná tieseň rýchle klinické zhoršenie 	<p>Mechanická ventilácia</p> <p>Intravenózne tekutiny a vazopresívne lieky vo vysokých dávkach</p> <p>Iné orgánové toxicity liečte v súlade s národnými smernicami</p>		

* Ak nedôjde k zlepšeniu po podaní tocilizumabu a steroidov, zvážte iné anticcytokínové a anti-T bunkové liečby podľa inštitucionálnej politiky a publikovaných smerníc.

Alternatívne stratégie manažmentu syndrómu uvoľňovania cytokínov môžu byť implementované na základe príslušných inštitucionálnych alebo akademických smerníc.

CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov

Edukačný materiál RMP Kymriah verzia 4.2,
Content ID: 441011, dátum schválenia
textových verzií: 15.11.2022

Definícia vysoko dávkovaných vazopresorov¹⁻³

Dávka, ktorá sa má podávať ≥ 3 hodiny

Vazopresor	Dávkovanie podľa hmotnosti pacienta ^a	Jednotné dávkovanie pre všetkých pacientov bez ohľadu na hmotnosť pacienta ^b
Monoterapia noradrenálnom	≥ 0,2 mcg/kg/min	≥ 20 mcg/min
Monoterapia dopamínom	≥ 10 mcg/kg/min	≥ 1000 mcg/min
Monoterapia fenylefrínom	≥ 2 mcg/kg/min	≥ 200 mcg/min
Monoterapia adrenálnom	≥ 0,1 mcg/kg/min	≥ 10 mcg/min
Ak je pacient na vazopresíne	vazopresín + ekvivalent noradrenalínu ≥ 0,1 mcg/kg/min ^d	vazopresín + ekvivalent noradrenalínu ≥ 10 mcg/min ^c
Ak je pacient na kombinácii vazopresorov (nie vazopresín)	noradrenalín ≥ 0,2 mcg/kg/min ^d	noradrenalín ≥ 20 mcg/min ^c

^a Dávkovanie podľa hmotnosti sa extrapolovalo vydelením jednotného dávkovania vazopresoru číslom 100.

^b Ak je praxou na danom pracovisku používať jednotné dávkovanie.

^c Rovnica na výpočet ekvivalentu noradrenalínu podľa štúdie Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST): dávka noradrenalínu (jednotné dávkovanie) = [noradrenalín(mcg/min)] + [dopamín (mcg/kg/min) ÷ 2] + [adrenalín (mcg/min)] + [fenylefrín (mcg/min) ÷ 10]³

^d Rovnica na výpočet ekvivalentu noradrenalínu podľa štúdie Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST), upravená pre dávkovanie podľa hmotnosti z Russel JA et.al.: dávka noradrenalínu (dávkovanie podľa hmotnosti) = [noradrenalín (mcg/kg/min)] + [dopamín (mcg/kg/min) ÷ 2] + [adrenalín(mcg/kg/min)] + [fenylefrín (mcg/kg/min) ÷ 10]⁴

Literatúra: 1. Lee DW et al. *Blood*. 2014; 2014;124(2):188-195. Erratum v: *Blood*. 2015;126(8):1048. 2. Porter DL et al. *Sci Transl 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.

**Edukačný materiál RMP Kymriah verzia 4.2,
Content ID: 441011, dátum schválenia
textových verzií: 15.11.2022**

Neurologické udalosti súvisiace s podaním lieku KYMRIAH

Neurologické udalosti

- Neurologické udalosti, najmä encefalopatia, stavy zmätenosti alebo delírium, sa často vyskytujú pri liečbe liekom Kymriah a môžu byť závažné alebo život ohrozujúce. Ďalšie prejavy zahŕňajú zníženú úroveň vedomia, záchvaty, afáziu a poruchy reči.
 - U pediatrických a mladých dospelých pacientov s r/r B-bunkovou ALL (klinické skúšanie CCTL019B2202/ELIANA, n=79): prejavy encefalopatie a/alebo delíria všetkých stupňov sa vyskytli u 39% pacientov a stupeň 3 alebo 4 sa vyskytol u 13 % pacientov do 8 týždňov po infúzii
 - U dospelých pacientov s r/r DLBCL (klinické skúšanie CCTL019C2201/JULIET, n=115): prejavy encefalopatie a/alebo delíria všetkých stupňov sa vyskytli u 20% pacientov a stupeň 3 alebo 4 sa vyskytol u 11% pacientov do 8 týždňov po infúzii Kymriahu
 - U dospelých pacientov s r/r FL (klinické skúšanie ELARA , n=97): prejavy encefalopatie a/alebo delíria všetkých stupňov sa vyskytli u 9% pacientov a stupeň 3 alebo 4 sa vyskytol u 1% pacientov do 8 týždňov po infúzii Kymriahu
 - Encefalopatia je dominantným znakom syndrómu neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS), nového termínu, ktorý sa začal používať počas tohto klinického skúšania, vyskytol sa u 4 % pacientov všetkých stupňov a u 1 % pacientov 3 a 4 stupňa do 8 týždňov po infúzii Kymriahu

ALL, akúttna lymfoblastova leukémia; DLBCL, difúzny veľkobunkový lymfóm B buniek; FL, folikulárny lymfóm; r/r, relabujúci/refraktérny.

**Edukačný materiál RMP Kymriah verzia 4.2,
Content ID: 441011, dátum schválenia
textových verzií: 15.11.2022**

Neurologické udalosti (pokračovanie)

- Väčšina neurologických udalostí sa vyskytla do 8 týždňov po infúzii lieku Kymriah a boli prechodného charakteru
 - Priemerný čas do vzniku*: 8 dní pri B-bunkovej ALL, 6 dní pri DLBCL, a 9 dní pri FL
 - Priemerný čas do úpravy stavu: 7 dní pre B-bunkovú ALL, 13 dní pre DLBCL, a 2 dní pri FL
- Neurologické udalosti môžu byť súbežné s CRS, môžu sa vyskytnúť aj po ústupe CRS alebo pri neprítomnosti CRS

ALL, akútne lymfoblastová leukémia; DLBCL, difúzny veľkobunkový lymfóm B buniek; FL, folikulárny lymfóm; r/r, relabujúci/refraktérny.

*Medián času do výskytu prvých neurologických príhod, ktoré sa vyskytli kedykoľvek po infúzii Kymriahu.

Monitorovanie neurologických udalostí

- Pacienti sa musia sledovať denne počas prvých 10 dní po infúzii z hľadiska znakov a príznakov možného CRS, neurologických udalostí a iných toxických prejavov
- Lekári majú zvážiť hospitalizáciu počas prvých 10 dní po infúzii alebo pri prvých znakoch/príznakoch CRS a/alebo neurologických udalostí
- Po prvých 10 dňoch po infúzii majú byť pacienti sledovaní podľa uváženia lekára
- Pacienti/zákonní zástupcovia musia byť poučení o tom, aby zostali v blízkosti (t.j. do 2 hodín cesty) kvalifikovaného zdravotníckeho zariadenia počas najmenej 4 týždňov po infúzii

CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov.

Hodnotenie a liečba neurologických udalostí

- Pacientov treba diagnostikovať a liečiť v závislosti od základnej patofyziológie a v súlade s lokálnymi štandardnými postupmi
- Hodnotenie a klasifikácia neurologických udalostí môže zahŕňať: neurologické vyšetrenie a posúdenie neurologických prejavov ako napr. úroveň vedomia, motorické príznaky, záchvaty a znaky zvýšeného vnútrolebečného tlaku/ edému mozgu¹
- Pacienti sa majú sledovať kvôli infekciám, v niektorých prípadoch s oneskoreným výskytom. Pacientom s neurologickými nežiaducimi účinkami sa majú vykonať diagnostické vyšetrenia na oportúnne infekcie centrálneho nervového systému (CNS) a majú byť liečení na základe príslušnej patofyziológie a v súlade s národnými štandardami starostlivosti
- Ak sa neurologická udalosť vyskytne súbežne s CRS, postupujte podľa liečebného algoritmu pre CRS
- Zváženie antiepileptík (napr. levetiracetam) pre pacientov s vysokým rizikom (anamnéza kŕčov (záchvatov) v minulosti) alebo ich podávanie pri objavení sa záchvatu
- Pre encefalopatiu, delírium alebo súvisiace udalosti: príslušná liečba a podporná starostlivosť majú byť v súlade s lokálnymi štandardnými postupmi. Pri zhoršovaní sa udalostí zvážte krátku liečbu kortikosteroidmi

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

**Edukačný materiál RMP Kymriah verzia 4.2,
Content ID: 441011, dátum schválenia
textových verzii: 15.11.2022**

Zabezpečenie edukácie pacientov/ zákonných zástupcov lekárom

Edukácia pacientov/zákonných zástupcov

Lekári musia odovzdať pacientom 3 materiály: Písomnú informáciu pre používateľov lieku Kymriah, Príručku pre pacientov dostávajúcich liek Kymriah a Pohotovostnú kartu pacienta. Tieto materiály si s pacientmi podrobne prejdite.

Pacienti/zákonní zástupcovia si majú prečítať a uschovať Písomnú informáciu pre používateľov lieku. S pacientmi/zákonnými zástupcami a opatrovateľmi si tento materiál prejdite a vysvetlite ho.

Pacienti/zákonní zástupcovia si majú prečítať a uschovať Príručku pre pacientov dostávajúcich liek Kymriah, kde sú uvedené znaky a príznaky CRS a neurologických udalostí spolu s ostatnými klinicky dôležitými vedľajšími účinkami, ktoré si vyžadujú okamžitú zdravotnú starostlivosť.

Pacienti/zákonní zástupcovia si majú prečítať celú Pohotovostnú kartu pacienta. Pacient by mal stále nosiť kartu so sebou a ukázať ju všetkým zdravotníckym pracovníkom.

CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov; SPC, Súhrn charakteristických vlastností lieku

Edukačný materiál RMP Kymriah verzia 4.2,
Content ID: 441011, dátum schválenia
textových verzií: 15.11.2022

Edukácia pacientov/zákonných zástupcov

(pokračovanie)

Poučte pacientov/zákonných zástupcov o možnosti, že liek Kymriah sa nemusí dať úspešne pripraviť a infúziu nie je možné poskytnúť, ak je finálny pripravený liek mimo špecifikácie (OOS) a neprejde cez výstupné testy. V niektorých prípadoch je možné pokúsiť sa o druhú prípravu lieku Kymriah. V prípade OOS sa finálny liek môže poskytnúť na základe žiadosti lekára, ak je to odôvodnené pozitívnym zhodnotením pomeru prínosu a rizika.

Poučte pacientov/zákonných zástupcov o možnej potrebe premostovacej liečby na stabilizáciu základného ochorenia počas čakania na prípravu lieku a pridružených nežiaducich účinkoch liečby

Informujte pacientov/zákonných zástupcov o riziku progresie choroby počas obdobia prípravy lieku Kymriah

Informujte pacientov/zákonných zástupcov, že pred podaním lieku Kymriah sa môže krátko podávať lymfodeplečná chemoterapia v rámci prípravy

Poučte pacientov/zákonných zástupcov o riziku CRS a neurologických udalostí a o potrebe ihneď sa spojiť (telefonicky, osobne) s ošetrojúcim lekárom alebo s iným zdravotníckym pracovníkom v liečebnom centre, kde im bol liek Kymriah podaný, ak sa u nich vyskytnú znaky a príznaky súvisiace s CRS a neurologickými udalosťami

CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov.

**Edukčný materiál RMP Kymriah verzia 4.2,
Content ID: 441011, dátum schválenia
textových verzií: 15.11.2022**

Edukácia pacientov/zákonných zástupcov (pokračovanie)

Pacienti/zákonní zástupcovia sa musia zdržiavať v blízkosti (t.j. do 2 hodín cesty) od kvalifikovaného liečebného centra počas najmenej 4 týždňov po podaní lieku Kymriah, pokiaľ lekár nerozhodne inak

Poučte pacientov/zákonných zástupcov, aby denne navštevovali nemocnicu počas najmenej 10 dní, aby bolo možné sledovanie z hľadiska CRS, neurologických udalostí a iných toxických prejavov a o možnej nutnosti hospitalizácie z dôvodu vedľajších účinkov

Poučte pacientov/zákonných zástupcov o tom, aby si merali teplotu dvakrát denne počas 3-4 týždňov po podaní lieku Kymriah. Ak je teplota zvýšená, musia ihneď navštíviť svojho lekára.

Z dôvodu, že liek Kymriah môže spôsobovať problémy ako napr. zmena alebo zníženie vedomia, zmätenosť a záchvaty do 8 týždňov po infúzii, pacienti by nemali šoférovať, obsluhovať stroje alebo vykonávať aktivity, ktoré si vyžadujú pozornosť.

Poučte pacientov/zákonných zástupcov, že pacient nemôže darovať krv, orgány, tkanivá alebo bunky.

CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov.

**Edukačný materiál RMP Kymriah verzia 4.2,
Content ID: 441011, dátum schválenia
textových verzií: 15.11.2022**

**KYMRIAH:
Register a hlásenie nežiaducich účinkov**

Register a hlásenie nežiaducich účinkov

- Ošetrojúci lekár alebo iný zdravotnícky pracovník v centre má informovať pacienta o zaradení do CAR-T registrov pre bunkovú liečbu, ktoré spravujú CIBMTR alebo EBMT, za účelom adekvátneho ďalšieho sledovania bezpečnosti a účinnosti liečby liekom Kymriah, a to až do 15 rokov po infúzii.
- Zdravotnícki pracovníci majú hlásiť NU do príslušného registra pre bunkovú liečbu a zároveň majú spontánne hlásiť tie isté NU, ak je podozrenie na kauzálnu súvislosť s liečbou liekom Kymriah. Hlásením nežiaducich účinkov prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.
- ▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie.

Nežiaduce reakcie po podaní lieku Kymriah hláste na:

- Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie:
- Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.
- Patient Safety, Žižkova 22B, 811 02 Bratislava, Slovakia, vigilancia.sk@novartis.com, tel.č.: +421 (2) 50 706 111
- Je dôležité, aby pri hlásení nežiaducich účinkov zdravotnícki pracovníci uviedli inividuálne identifikačné číslo šarže lieku Kymriah

NU, nežiaduce udalosti; CAR-T, chimérický receptor antigénu T bunky; CIBMTR, Centrum pre medzinárodný výskum transplantácie krvi a kostnej drene; EBMT, Európska spoločnosť pre transplantáciu krvi a kostnej drene.

**Edukačný materiál RMP Kymriah verzia 4.2,
Content ID: 441011, dátum schválenia
textových verzií: 15.11.2022**

Neúspešná výroba lieku a liek mimo špecifikácie

Prehľad procesu vydania lieku mimo špecifikácie

- V niektorých prípadoch môže byť buď nemožné pripraviť liek Kymriah alebo nemusia byť splnené kritériá pre uvoľnenie lieku z dôvodu faktorov na strane samotného pacienta alebo pre zlyhanie pri príprave lieku
- V prípadoch, keď nie je možné liek pripraviť alebo je pripravený liek mimo špecifikácie (OOS), ošetrojúci lekár bude spoločnosťou Novartis o tom čo najskôr informovaný v súlade s odsekom 11.5 zväzku 4 smernice pre správnu výrobnú prax (GMP), ktorá sa špecificky týka liekov na inovatívnu liečbu (ATMP), tak aby sa mohli prijať príslušné opatrenia pre bezpečnosť pacienta
- V prípade, že šarža Kymriahu bude OOS, Novartis vykoná zhodnotenie predpokladanej účinnosti a bezpečnostných rizík vzťahujúcich sa na príslušné porušenie kvality. Hodnotenie rizík bude brať do úvahy predchádzajúce klinické skúsenosti s infúziou lieku Kymriah v klinických skúšaníach a pri postmarketingovom používaní a publikovanú literatúru. Je dôležité podotknúť, že hodnotenie nebude obsahovať odporúčania pre podanie infúzie, ale má slúžiť ako informácia pre ošetrojúceho lekára o predpokladaných rizikách súvisiacich s možným podaním takejto šarže infúzie.
- Hodnotenie rizík spoločnosťou Novartis bude dané k dispozícii ošetrojúcemu lekárovi, aby mohol realizovať nezávislé hodnotenie pomeru rizík a prínosov danej šarže a buď požadovať poskytnutie lieku za účelom podania infúzie alebo zváži iné alternatívy ako je napr. iná protinádorová liečba alebo opätovná príprava novej šarže (ak je to uskutočniteľné, berúc do úvahy zdravotný stav pacienta).
- Pacientom liečeným takýmto OOS liekom sa má ponúknuť zaradenie do registrov pre bunkovú liečbu za účelom 15-ročného dlhodobého sledovania.